

# POVEZANOST PARODONTALNE BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

---

**Kopić, Vlatko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:994073>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Vlatko Kopic**

**POVEZANOST PARODONTALNE BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI  
Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Vlatko Kopic**

**POVEZANOST PARODONTALNE BOLESTI I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI  
Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

## PREDGOVOR

Disertacija je izrađena na Zavodu za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, te Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Laboratorijska analiza uzoraka izvršena je na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Andriji Bošnjaku na motivaciji i svesrdnoj pomoći u provođenju ovoga istraživanja, te izradi same disertacije.

Zahvaljujem i komentoru prof.dr.sc. Jerku Barbiću na nesebičnoj pomoći u svakom trenutku tijekom istraživanja i izrade disertacije, te što me prihvatio u projekt „Oksidacijski stres i starenje u bolesnika liječenih hemodijalizom“ iz kojega je i nastala ova disertacija.

Također zahvaljujem djelatnicima Zavoda za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, te Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek na pomoći pri izvođenju istraživanja.

Hvala mojim učiteljima, prijateljima i svim suradnicima na podršci i ugradnji u moj stručni i znanstveni put tijekom obrazovanja.

Hvala mojim roditeljima na podršci i vjeri u mene.

Na kraju, najveće hvala mojoj supruzi Andrijani i mojim sinovima, Krešimiru i Jakovu, za svu ljubav i strpljenje.

Osijek, rujan 2019.

Vlatko Kopic

**Mentor rada: prof. dr. sc. Andrija Bošnjak, dr. med. dent.**

**Komentor rada: prof. dr. sc. Jerko Barbić, dr. med.**

**Rad ima 73 lista**

## Sadržaj

Popis kratica rabljenih u tekstu.....	III
Popis tablica.....	V
1. Uvod.....	1
1.1. Parodontalna bolest.....	2
1.1.1. Uzročnici i čimbenici rizika za razvoj parodontalne bolesti.....	3
1.1.2. Odgovor domaćina na upalu kod parodontalne bolesti .....	4
1.1.3. Uloga citokina u protuupalnom odgovoru kod parodontalne bolesti .....	5
1.1.4. Klinička slika parodontalne bolesti.....	5
1.2. Kronična bubrežna bolest .....	6
1.2.1. Stupnjevi kronične bubrežne bolesti.....	7
1.2.2. Klinička slika kronične bubrežne bolesti.....	7
1.2.3. Kronična bubrežna bolest i pothranjenost .....	8
1.2.4. Manjak mikronutrijenata.....	9
1.2.5. Složeni sindrom pothranjenosti i upale.....	9
1.2.6. Upala u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....	10
2. Hipoteza.....	12
3. Ciljevi istraživanja .....	13
4. Ispitanici i metode.....	14
4.1. Ispitanici.....	14
4.2. Metode .....	15
4.2.1. Anamneza i podatci iz medicinske dokumentacije.....	15
4.2.2. Klinički parodontalni status .....	15
4.2.3. Biokemijske i hematološke pretrage.....	16
4.2.4. Intenzitet pothranjenosti i upale – MIS i Glasgow Prognostic Score .....	16
4.2.5. Učinkovitost hemodijalize .....	18
4.3. Statističke metode .....	18
5. Rezultati.....	19
5.1. Utjecaj prediktora na težu kliničku sliku parodontalnog statusa .....	40
6. Rasprava.....	42
6.1. Analiza antropometrijskih mjerenja i komorbiditeta.....	42
6.2. Analiza parodontalnog statusa .....	44
6.3. Analiza laboratorijskih obilježja.....	45
6.4. Glasgow prognostic score.....	46

6.5. Sindrom pothranjenosti i upale .....	46
6.6. Analiza serumskih citokina.....	47
6.7. Sistemske pokazatelji upale i parodontalni status .....	48
6.8. Mineralno-koštani metabolizam .....	48
6.9. Daljnje mogućnosti istraživanja i šire implikacije.....	49
7. Zaključci .....	51
8. Sažetak .....	52
9. Summary .....	53
10. Literatura.....	54
11. Životopis .....	70
12. Prilozi.....	74

## Popis kratica rabljenih u tekstu

API	aproksimalni plak indeks
BMI	indeks tjelesne mase (prema engl. <i>body mass index</i> )
CAL	razina kliničkog pričvrstka (prema engl. <i>clinical attachment level</i> )
CRP	C-reaktivni protein
DM	dijabetes melitus
GPS	prema engl. <i>Glasgow prognostic score</i>
GR	gingivalna recesija
IgG2	imunoglobulin G2
IL-1	interleukin 1
IL-6	interleukin 6
IL-17A	interleukin 17A
KBB	kronična bubrežna bolest
MICS	kompleks sindroma pothranjenosti i upale (prema engl. <i>malnutrition inflammation complex score</i> )
MIS	rezultat pothranjenosti i upale (prema engl. <i>malnutrition inflammation score</i> )
PB	parodontalna bolest
PBI	indeks krvareće papile (prema engl. <i>papilla bleeding index</i> )
PD	dubina sondiranja (prema engl. <i>probing depth</i> )
SGA	subjektivna globalna procjena (prema engl. <i>subjective global assesment</i> )
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza (prema engl. <i>total iron binding capacity</i> )
TNF- $\alpha$	čimbenik tumorske nekroze $\alpha$ (prema engl. <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> )
URR	omjer odstranjenja ureje (prema engl. <i>urea reduction rate</i> )



## Popis tablica

Tablica 4.1. Intenzitet pothranjenosti i upale.....	17
Tablica 5.1. Ispitanici prema spolu u odnosu na težinu KBB-a .....	19
Tablica 5.2. Dob, tjelesna masa i visina te indeks tjelesne mase u odnosu na težinu KBB-a ..	19
Tablica 5.3. Uhranjenost i navika pušenja ispitanika u odnosu na težinu KBB-a.....	20
Tablica 5.4. Raspodjela dijagnoza uzroka u odnosu na težinu KBB-a.....	20
Tablica 5.5. Komorbiditeti u odnosu na težinu KBB-a .....	21
Tablica 5.6. Vrsta lijekova koje ispitanik uzima u odnosu na težinu KBB-a.....	22
Tablica 5.7. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na stupanj KBB-a.....	23
Tablica 5.8. Dubina sondiranja i razina kliničkog pričvrstka u odnosu na stupanj KBB-a.....	24
Tablica 5.9. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na terapiju kalcijevim karbonatom kod dijaliziranih bolesnika.....	24
Tablica 5.10. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na terapiju kalcijevim acetatom, magnezijevim subkarbonatom kod dijaliziranih bolesnika .....	25
Tablica 5.11. Povezanost parodontalnih indeksa s učinkovitosti dijalize (URR).....	26
Tablica 5.12. Biokemijski pokazatelji u odnosu na težinu KBB-a (1/2) .....	27
Tablica 5.13. Biokemijski pokazatelji u odnosu na težinu KBB-a (2/2) .....	28
Tablica 5.14. Glasgow prognostički upalni indeks prema težini KBB-a.....	29
Tablica 5.15. Glasgow prognostički upalni indeks prema PD-u .....	29
Tablica 5.16. Glasgow prognostički upalni indeks prema razini CAL-a.....	30
Tablica 5.17. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na Glasgow prognostički upalni indeks.....	31
Tablica 5.18. Test sindroma pothranjenosti i upale u odnosu na težinu KBB-a.....	32
Tablica 5.19. Test sindroma pothranjenosti i upale u odnosu na PD.....	32
Tablica 5.20. Test sindroma pothranjenosti i upale u odnosu na razinu CAL-a.....	33
Tablica 5.21. Vrijednosti citokina u odnosu na težinu KBB-a .....	33
Tablica 5.22. Vrijednosti citokina i biokemijskih pokazatelja prije i poslije dijalize u skupini dijaliziranih ispitanika.....	34
Tablica 5.23. Povezanost CRP-a, MIS-a i Glasgow prognostičkog upalnog indeksa s parodontalnim statusom.....	35
Tablica 5.24. Povezanost citokina s parodontalnim statusom .....	36

Tablica 5.25. Povezanost mineralno-koštanog metabolizma s obzirom na skupine i parodontalni status .....	37
Tablica 5.26. Povezanost citokina s parodontalnim statusom (Spearmanov koeficijent korelacije) kod dijabetičara i nedijabetičara .....	38
Tablica 5.27. Povezanost citokina s parodontalnim statusom (Spearmanov koeficijent korelacije) kod pušača i nepušača.....	39
Tablica 5.28. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije teža slika parodontalnog statusa – univarijantna regresijska analiza.....	40
Tablica 5.29. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije teža slika parodontalnog statusa.....	41

## 1. Uvod

Utjecaj parodontalne bolesti (PB) na druge organske sustave istraživani su u brojnim radovima tijekom povijesti, a u posljednje ga se vrijeme opet aktualizira (1, 2). Tako su od ranije dokazane povezanost PB-a i dijabetesa melitusa (DM) (3 - 5), reumatoidnog artritisa (6), metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti (7 - 10), prijevremenog poroda (11), kronične opstruktivne plućne bolesti (12) i različitih tipova karcinoma (13). Ta je veza toliko snažna da se u području parodontologije razvila cijela skupina odnosa koja se pojavljuje pod zajedničkim nazivom parodontalna medicina. Danas je parodontalna medicina jedna od najpropulzivnijih istraživačkih linija u dentalnoj medicini, a gotovo se svakodnevno pojavljuju nova istraživanja i nova saznanja o odnosu parodontalne bolesti i sistemskih bolesti i stanja.

Jako je dobro istražena povezanost PB-a i DM-a, te se PB naziva još i šestom komplikacijom dijabetesa (14, 15). Smatra se da lošija regulacija dijabetesa dovodi do pogoršanja kliničke slike PB-a jer on, osim na prevalenciju i težinu, utječe i na progresiju kliničke slike PB-a. Ta povezanost PB-a s poremećajima u drugim organskim sustavima, a osobito njezin mogući utjecaj na upalu i pogoršanje stanja udaljenih organa ranije se temeljila na takozvanoj „teoriji fokusa“ (16).

Drugi važni čimbenici za nastanak PB-a jesu štetne životne navike kao što su pušenje i lošija oralna higijena koje se često viđaju u osoba narušenog zdravlja i u starijoj populaciji.

Povezanost kronične bubrežne bolesti (KBB) i PB-a do sada nije temeljito istražena iako postoje naznake o njihovoj mogućoj povezanosti i utjecaju jedne na drugu. Smatra se naime da bakterijski produkti kao što su toksini i razni enzimi, te proupalni medijatori dolaskom u krvotok bolesnika čine dodatno opterećenje za imunološki sustav pacijenta s KBB-om i moguće dodatno kompliciraju njegovo opće stanje (17 - 19). Općenito možemo reći da PB s drugim sistemskim bolestima djeluje na način da jedna drugu složenim mehanizmima upale mogu pogoršavati i na taj način utjecati negativno jedna na drugu.

## 1.1. Parodontalna bolest

PB je kronična multifaktorijalna upalna bolest uzrokovana različitim skupinama mikroorganizama koja rezultira destrukcijom potpornog aparata zuba, a na kraju i gubitkom samog zuba (20 - 22).

PB je često bolest starije populacije, ali u različitom opsegu i težini s obzirom na komorbiditete i životni stil oboljele osobe (23 - 25).

Prevalencija je PB-a od 20 do 50 % populacije, a oko 10 % otpada na uznapredovali oblik bolesti (26, 27). To su epidemiološki podatci za Sjedinjene Američke Države, dok precizne podatke za Hrvatsku još uvijek nemamo. Podatci su to iz analize o prevalenciji u SAD-u koja je nastala iz baze podataka NHANES (*National Health and Nutrition Examination Study*) od 2009. do 2012. godine (28, 29). Prevalencija se PB-a povećavala s dobi i bila je nešto veća u muškaraca. Dugo se smatralo da se PB javlja kod osoba starije životne dobi, no danas se zna da je to posljedica zajedničkog kumulativnog djelovanja svih rizičnih čimbenika koji su u starijoj dobi veći i jače izraženi (30).

Zbog svoje etiologije, patogeneze te kliničke slike, parodontalne su bolesti neprestano aktualna tema istraživanja. Težina gubitka tkiva obično određuje radi li se o početnom (1 do 2 mm), umjerenom (3 do 4 mm) ili uznapredovalom ( $\geq 5$  mm) obliku parodontitisa. Također se razlikuje lokalizirani i generalizirani oblik bolesti ovisno o tome je li zahvaćeno manje ili više od 30 % mjesta. Tijekom posljednjih dvadesetak godina korištenje molekularnih i mikrobioloških metoda dovelo je do preslagivanja i preuređivanja klasifikacije PB-a, tako da je posljednja klasifikacija, objavljena 2018. godine, utvrdila postojanje sljedećih oblika parodontalnih bolesti: nekrotizirajući parodontitis, parodontitis povezan sa sistemskim bolestima i stanjima, te parodontitis (bivša skupina agresivnih i kroničnih parodontitisa) (31). Posebnost je te nove klasifikacije upravo u tome što parodontitise koji su povezani s mogućim komplikacijama drugih sistemskih stanja stavlja u zasebnu skupinu.

### 1.1.1. Uzročnici i čimbenici rizika za razvoj parodontalne bolesti

U usnoj šupljini postoje brojni mikroorganizmi različite virulencije koji su ujedno i glavni preduvjet za nastanak bilo kakvog oblika PB-a (32, 33). Oralni mikrobiom čini skup mikroorganizama koji se normalno nalaze u usnoj šupljini i čine oralni biofilm. Zubni plak i kamenac glavno su mjesto odakle bakterije štetno djeluju na potporni aparat zuba. U usnoj šupljini nalazi se preko 750 različitih vrsta mikroorganizama koji ne uzrokuju uvijek bolest parodonta (34 - 37).

Glavni čimbenici koji dovode do infekcije i početne upale te kasnijeg razvoja kompliciranog parodontitisa jesu virulencija pojedinih patogenih mikroorganizama, njihova sposobnost produkcije toksina i prodiranja u različita tkiva, te također i odgovor domaćina na infekt, stanje njegova imunološkog sustava i sposobnost da se brani. Među najčešćim su bakterijama u usnoj šupljini i biofilmu one iz porodica *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Campylobacter*... Većina njih uzrokuje PB samo u određenim uvjetima. Među onima koje su češće pronađene kod različitih oblika agresivnog parodontitisa jesu *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis* i *Tannerella forsythia* (38 - 41).

Virulentnije bakterije imaju veću sposobnost kolonizacije, stvaranja zajedničkih kompleksa i tzv. klastera s drugim bakterijskim vrstama što ih čini još opasnijima. Osim tih sposobnosti, neke bakterije imaju snažnu sposobnost stvaranja različitih bakterijskih produkata: enzima, toksina i prezentacije različitih antigena, te na taj način mogu izazvati upalni odgovor i oštećenje parodontalnih tkiva. Ukoliko dođe do značajnijeg oštećenja tkiva, bakterije i njihovi produkti mogu prodrijeti u krvotok, te dovesti do određenog stupnja sistemske upale i infekcije (42 - 45).

Postoji čitav niz čimbenika rizika koji dovode do primarnog razvoja i progresije PB-a (46), te zapravo odlučuju u kojem će se opsegu ona u konačnici razviti. Takvi čimbenici rizika jesu: bakterijski plak (47), dob, životni stil i higijenske navike (48, 49), pušenje (50, 51), prisutnost različitih komorbiditeta i sistemskih bolesti, razina stresa kojoj je osoba izložena (52 - 54) te genetika (55 - 57).

Čimbenike rizika možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. U nepromjenjive čimbenike ubrajamo: dob, spol, rasu i genski polimorfizam, dok su ostali čimbenici promjenjivi (58). Bijela rasa ima najmanju prevalenciju PB-a, dok je ona najveća u Afroamerikanaca. Muški

spol obično ima teže oblike bolesti što se povezuje s boljom oralnom higijenom kod ženskog spola (59, 60).

Od poznatih i istraženih genetskih čimbenika za razvoj PB-a izdvajamo polimorfizam gena za interleukin 1 (IL-1) (61, 62), polimorfizam gena za ciklooksigenazu i pojačano stvaranje prostaglandina E2, te nisku razinu imunoglobulina G2 (IgG2). Također su od ranije poznati nasljedni oblici nedostatka granulocita i posljedični nastanak parodontitisa koji brže napreduje uslijed manjka nespecifične imunosti (63 - 65).

U promjenjive čimbenike rizika za nastanak PB-a ubrajamo različite sistemske i lokalne čimbenike. Tako su sistemski čimbenici: pušenje, različite sistemske bolesti, stres, lijekovi koje bolesnik uzima, stil života, prehrana i okoliš. Lokalni čimbenici jesu: sastav sline, pojačano disanje na usta, bruksizam (66, 67) te funkcijski defekt – okluzalna trauma. Kao najjači promjenjivi čimbenici rizika ističu se pušenje i sistemske bolesti (komorbiditeti). Pušenje se općenito povezuje s lošijim parodontalnim statusom jer produkti pušenja kao što su nikotin i različiti produkti sagorijevanja katrana lokalno snižavaju razinu IgG2 i loše djeluju na kemotaktičke sposobnosti polimorfonukleara te smanjuju početni dobar odgovor domaćina na ovu upalu (68, 69).

Važno je također spomenuti i potencijalnu virusnu etiologiju PB-a, najvjerojatnije promjenom imunološkog odgovora na lokalno prisutne bakterije. Kao najčešći virusi u toj etiologiji u različitim istraživanjima spominju se oni iz porodice *Herpes* virusa (70, 71), *Cytomegalovirus* (72) i *Epstein-Barr* virus (73, 74).

### **1.1.2. Odgovor domaćina na upalu kod parodontalne bolesti**

Osim obilježja i virulencije mikroorganizama, te različitih ranije nabrojanih čimbenika rizika za nastanak PB-a važan je i podložan domaćin. Kod loših lokalnih čimbenika koji dovode do smanjene količine polimorfonukleara i proizvodnje lokalnih destruktivnih enzima i toksina dolazi do razaranja potpornog tkiva zuba. Prvu liniju obrane kod prodora patogena u tkivo i krvotok čine stanice nespecifične imunosti kao što su polimorfonukleari i fagociti, te različite nespecifične molekule izvršitelji – komponente komplemента i C-reaktivni protein (CRP) (75). U drugoj liniji obrane kod upalnih stanja nailazimo na visoke razine lipopolisaharida, ali i različitih proupalnih medijatora kao što su IL-1, interleukin 6 (IL-6), interleukin 12, interleukin

17A (IL-17A), različiti prostaglandini i čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- $\alpha$ ) (76 - 79).

Ono što također karakterizira ovaj imunološki odgovor, niska je razina protuupalnih citokina kao što su interleukin 10, inhibitori matriksne metaloproteinaze, te tumorski čimbenik rasta  $\beta$  (80).

### **1.1.3. Uloga citokina u protuupalnom odgovoru kod parodontalne bolesti**

Citokini se mogu definirati kao glikopeptidi ili niskomolekularni peptidi koji su važni za regulaciju brojnih i vrlo važnih zbivanja u stanici kao što su umnožavanje, rast i aktivacija upale. Najvažnijim proupalnim citokinima pripadaju: interleukin 1 $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$ , interleukin 2, interleukin 3, interleukin 4, IL-6, interleukin 12. Osim njih postoje još i citotoksični faktori kao što su TNF- $\alpha$  i čimbenik tumorske nekroze  $\beta$ , te interferon $\alpha$ , interferon  $\beta$ , interferon  $\gamma$ . Citokini mogu djelovati lokalno, ali i sistemski. Od onih koji djeluju sistemski najpoznatiji su: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  (81).

Različita istraživanja pokazala su genetsku varijabilnost za pojedine proupalne citokine, a kod podložnijih pacijenata njihovu povišenu koncentraciju u odnosu na zdravu populaciju. Citokine mogu proizvoditi različite vrste stanica u organizmu, a dokazano je da je kod kliničke slike parodontitisa povišena razina sljedećih interleukina u gingivalnom tkivu: IL-1, IL-6, interleukin 8 i IL-17A (82, 83).

### **1.1.4. Klinička slika parodontalne bolesti**

PB obuhvaća upalne i mukogingivalne promjene gingive i parodonta i to je skupina bolesti povezana s oralnim biofilmom ili plakom. Bakterije relativno lako mogu uzrokovati gingivitis, dok su za pojavu parodontitisa najčešće potrebni i dodatni čimbenici odgovora domaćina (20).

Gingivitis je upala marginalne gingive i on može prijeći u parodontitis ili nepromijenjen ostati tijekom dužeg vremena, a liječenjem je reverzibilan. Klinički simptomi gingivitisa kao najblažeg oblika parodontalne bolesti jesu: krvarenje, crvenilo, edematozno i hiperplastično oticanje.

Ako prijeđe u parodontitisi dalje napreduje, javljaju se još i bolnost, nekrotično raspadanje gingive i ulceracije, te specifičan slatkasti zadah iz usta. Parodontitis je bolest potpornih struktura zuba. U početku manji, a kasnije kod neliječenih oblika bolesti, sve dublji gingivalni džepovi dalje napreduju. Dolazi do kliničkog gubitka pričvrstka, te oštećenja i resorpcije kosti. U još gorim slučajevima javlja se pomičnost zuba i na kraju njegovo ispadanje (84, 85).

Prema klasifikaciji iz 1999. Američke parodontološke akademije (*American Academy of Periodontology* – AAP) koju su objavili Armitage i suradnici (86) parodontitis se dijeli na kronični, agresivni i nekrotizirajući parodontitis. Kronični i agresivni oblik dijele se na lokalizirani kada je zahvaćeno  $\leq 30\%$  strana zuba ili generalizirani oblik koji zahvaća  $> 30\%$  strana zuba (87, 88).

## **1.2. Kronična bubrežna bolest**

KBB označava postupni gubitak bubrežne funkcije koja se pogoršava do potpunog prestanka rada bubrega. KBB najčešće nastaje kao komplikacija DM-a i dijabetičke nefropatije, zatim hipertenzivnog oštećenja bubrega, upalnih i autoimunih stanja bubrega kao što su različiti glomerulonefritisi. Procjenjuje se da su DM i hipertenzija dvije sistemske bolesti odgovorne za ukupno 2/3 svih bubrežnih zatajenja (89 - 91). Osim tih uzroka, moguće je da KBB nastane i kao posljedica nekih nasljednih bolesti kao što su policistični bubrezi, prirodene malformacije bubrega, tumora bubrega ili drugih dijelova genitourinarnog trakta, te čestih ponavljanih urinarnih infekcija. Epidemiološke studije procjenjuju da otprilike 30 milijuna odraslih Amerikanaca boluje od nekog stupnja KBB-a, a još su milijuni pod povećanim rizikom da obole od nje. Češće se to stanje nalazi kod siromašnijeg stanovništva s niskim životnim standardom (92 - 97).

Smatra se da neka osoba boluje od KBB-a ukoliko postoji smanjenje bubrežne funkcije koja postoji  $\geq 3$  mjeseca. Da bismo to i dokazali, potrebno je provesti nekoliko laboratorijskih testova u dva navrata u najduljem razmaku od 3 mjeseca. Najvažniji test bubrežne funkcije jest procijenjena brzina glomerularne filtracije. Brzina glomerularne filtracije temeljise na određivanju serumskih vrijednosti kreatinina i što je ta vrijednost veća, manja je brzina filtracije. Bubrežna bolest postoji ukoliko je brzina glomerularne filtracije  $\leq 60$  ml/min, dok su normalne vrijednosti oko 100 ml/min.



Albumini u urinu normalno su prisutni u jako maloj koncentraciji, tako da je i najmanji porast koncentracije albumina u urinu znak bubrežnog oštećenja i smatra se da bubrežna bolest postoji ukoliko se nalaze u urinu u koncentraciji  $\geq 30$  mg/L.

Ukoliko je oštećenje bubrega manje, bubrezi će adaptacijom funkcije raditi dobro, te će gubitak bubrežnog tkiva od 75 % smanjiti brzinu glomerularne filtracije na oko 50 %. Smanjena funkcija bubrega dovodi do poremećaja homeostaze tekućine i elektrolita, sve se više povećava osmolalnost urina, a smanjuje njegov volumen. Razine ureje i kreatinina u serumu sve više rastu kako brzina glomerularne filtracije pada.

Naknadno dolazi do poremećaja metabolizma kalcija, fosfata, paratireoidnog hormona i vitamina D. Tako se karakteristično javljaju hipokalcemija, hiperfosfatemija, te renalna osteodistrofija. U težim slučajevima dolazi do acidoze i sekundarne anemije (98). Za konačnu potvrdu dijagnoze ponekad se mora učiniti biopsija bubrega.

### **1.2.1. Stupnjevi kronične bubrežne bolesti**

KBB se svrstava u pet stupnjeva s obzirom na vrijednost brzine glomerularne filtracije:

1. stupanj – brzina glomerularnefiltracije  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>
2. stupanj – brzina glomerularne filtracije 60 – 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- 3a. stupanj – brzina glomerularne filtracije 45 – 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- 3b. stupanj – brzina glomerularne filtracije 30 – 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- 4.stupanj– brzina glomerularne filtracije 15 – 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- 5.stupanj – brzina glomerularne filtracije  $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Za procjenu brzine glomerularne filtracije koristi se jednadžba koja uzima u obzir vrijednosti kreatinina u serumu, dob, spol i rasu.

### **1.2.2. Klinička slika kronične bubrežne bolesti**

Bolesnici s blagim i umjerenim KBB-om uglavnom su bez simptoma. Kako bolest napreduje, javljaju se umor, slabost, gubitak apetita, nikturija i smanjena sposobnost koncentracije. Ukoliko se KBB još pogoršava, mogu se javiti grčevi u mišićima, te razni

neurosenzorni i mišićni ispadi. U još višim stupnjevima KBB-a javljaju se anoreksija, mučnina, povraćanje, svrbež i teška malnutricija.

Najčešćim i najtežim komplikacijama pripadaju one kardiovaskularne. Tako se javljaju hipertenzija, kardiomiopatija, a često i srčano zatajenje. Zbog poremećaja mineralno-koštanog metabolizma imamo poremećeno mineraliziranje kostiju i hiperparatireoidnu osteopatiju (99 - 102).

### **1.2.3. Kronična bubrežna bolest i pothranjenost**

Bolesnici s KBB-om pod stalnim su rizikom za pothranjenost koju karakterizira gubitak proteina i mikronutrijenata. Očituje se: umorom, gubitkom tjelesne mase, nadomještanjem mišićne mase masnim tkivom i nižom razinom serumskih proteina. Pothranjenost ili malnutricija značajan su čimbenik rizika za povišen mortalitet u bolesnika s KBB-om, osobito onih koji su na hemodijalizi (103 - 105).

I dok inače pothranjenost povezujemo sa slabije razvijenim zemljama i lošijim socioekonomskim statusom, ona je u razvijenim zemljama primarno vezana za neku akutnu ili kroničnu bolest (106). Osobito se smatra opasnom u dječjoj i općenito mlađoj populaciji koja u slučaju pothranjenosti značajno može zaostajati u rastu u odnosu na zdravu populaciju svoje dobi (107, 108).

Procjenjuje se da je prevalencija pothranjenosti među bolesnicima koji su na hemodijalizi između 23 i 73 % (109), a u djece s KBB-om od 20 do 43 % (110). Također, u djece koja boluju od KBB-a antropometrijska mjerenja tjelesne visine i mase pokazuju pad i do dvije standardne devijacije u odnosu na zdravu dječju populaciju (111, 112).

Pothranjenost u bolesnika s KBB-om, osobito onih koji su na hemodijalizi, uzrokovana je nizom čimbenika: smanjenim unosom hrane i proteina, anoreksijom, drugim čestim komorbiditetima, značajno češćim javljanjem akutnih bolesti u bolesnika s KBB-om, hormonskom neravnotežom, upalom, pojačanim katabolizmom, gubitkom nutrijenata u dijalizatu – osobito aminokiselina, peptida i vitamina, često kroničnim gubitkom krvi, te gubitkom metaboličke funkcije bubrega (113, 114).

Prema međunarodnom društvu za bubrežnu prehranu i metabolizam (prema engl. *International Society for Renal Nutrition and Metabolism*) pothranjenost se u bubrežnih bolesnika definira kao stanje smanjene pohrane proteina i masti, te se po svojoj definiciji

strogo razlikuje od isključivo smanjenom prehranom uzrokovane pothranjenosti ili malnutricije (114, 115).

Smatra se da bolesnici na hemodijalizi trebaju značajno povećati unos proteina i hrane da bi nadoknadili povećane potrebe za energijom koja je čak i za bolesnike s KBB-om u mirovanju veća negoli u zdravih pojedinaca.

Upala je svakako važan uzrok ubrzanog rada metabolizma i pojačanih energetske potrebe, a karakteristična je za bolesnike na hemodijalizi. Procjenjuje se da je povećanje potrebne energije za metabolizam u mirovanju za 12 – 20 % tijekom same dijalize (116). Gubitak je podjednako povećan kod svih oblika dijalize, a mlađi bolesnici obično imaju jače izražen gubitak proteina, tj. aminokiselina (117, 118).

#### **1.2.4. Manjak mikronutrijenata**

Osim smanjenog unosa i povećanog gubitka proteina, bolesnici s KBB-om u velikoj su opasnosti od gubitka različitih vitamina i minerala. Ono ponajprije doprinosi razvoju sekundarne anemije, kardiovaskularnih komplikacija i metaboličke neravnoteže. Kao i kod gubitka proteina, najčešći su uzroci smanjeni unos mikronutrijenata prehranom, kronično upalno stanje, metabolička acidoza i gubitak preko dijalizata. Tako je povećan gubitak različitih vitamina, osobito različitih oblika vitamina D, te folata, željeza, cinka i selena (119). Unatoč svim istraživanjima, ostaje nejasno u kojoj mjeri i za koje je bolesnike potrebna dodatna primjena različitih nadomjestaka vitamina i minerala, te se njihova nadoknada ipak odvija na individualnoj procjeni za svakog bolesnika (120, 121).

#### **1.2.5. Složeni sindrom pothranjenosti i upale**

Složeni sindrom pothranjenosti i upale (MICS – od engl. *malnutrition inflammation complex syndrome*) karakteristično se javlja u bolesnika s KBB-om, osobito onih koji su na hemodijalizi (122, 123).

Procjena nutritivnog statusa pojedinog bolesnika vrši se različitim kliničkim i biokemijskim mjerenjima, testovima i pretragama: indeksom tjelesne mase (BMI od engl. *body*

*mass index*), smanjenjem mišićne mase, procjenom potkožnog masnog tkiva, te smanjenjem razine albumina, kreatinina, bikarbonata i kolesterola u serumu.

Vrlo su važna antropometrijska mjerenja koja procjenjuju dijelove ukupne tjelesne mase. Osim mjerenja tjelesne mase i visine, te računanje BMI-ja, u ova se mjerenja primarno ubrajaju debljina kožnih nabora kao pokazatelj masnog tkiva i opseg mišića nadlaktice kao pokazatelj mišićnog tkiva. Najpreciznija je metoda procjene pojedinih tjelesnih odjeljaka dvostruka energijska apsorpcijometrija X zrakama (124).

Točniju procjenu intenziteta sindroma pothranjenosti i upale (MIS od engl. *malnutrition inflammation score*) daje „osobna procjena subjektivnog stanja“ (SGA od engl. *subjective global assessment*) koja za izračun koristi uz BMI, serumski albumin i ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC od engl. *total iron binding capacity*) (125, 126).

### **1.2.6. Upala u kroničnoj bubrežnoj bolesti**

Upala je poseban problem u bolesnika s KBB-om, osobito onih koji su na hemodijalizi. Ti se bolesnici često nalaze u kroničnom upalnom stanju koje je uzrokovano oštećenim imunološkim sustavom, ali i kontinuiranom nespecifičnom stimulacijom imunološkog sustava (127 - 131). Ti bolesnici pate od kroničnog upalnog stanja koje je čvrsto povezano s pothranjenošću i smanjenim energetske unosom.

Bolesnici s KBB-om koji su na hemodijalizi imaju tzv. „paradoksalni imunološki sustav“ koji je karakteriziran stalnom aktivacijom obično stranim materijalima u izvantjelesnoj cirkulaciji, ali je isti taj imunološki sustav oslabljen, te se ti bolesnici teže suprotstavljaju akutnim infekcijama ili pogoršanju određenih kroničnih stanja (132).

Postojanje upale vidljivo je u povišenim serumskim upalnim obilježjima kao što je CRP, u niskim razinama albumina i lipoproteina, te povišenim razinama drugih upalnih markera – TNF- $\alpha$ , IL-1, interleukin 2, IL-6 i interleukin 12 (128 - 132).

Upala u bolesnika s KBB-om jasno je dokazana u brojnim istraživanjima i studijama. Tako su u CRIC studiji (prema engl. *Chronic Renal Insufficiency Cohort*) različiti biomarkeri upale kao što su citokini: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , te CRP i fibrinogen bili povišeni u serumu u ispitanika s lošijom bubrežnom funkcijom, te onima koji su imali značajniju albuminuriju (133, 134).

Povišenje razine pojedinih upalnih biomarkera u serumu može se smatrati dobrim prognostičkim čimbenikom za razvoj različitih neželjenih događaja u bolesnika s KBB-om. Povišena razina CRP-a tako je prediktor povišenog mortaliteta u bolesnika s KBB-om, jednako kao i ukupan broj leukocita. Ipak, IL-6 smatra se značajnim prognostičkim čimbenikom za povećan mortalitet tih bolesnika, te osobito povišen mortalitet od različitih kardiovaskularnih komplikacija (135 - 137).

Dakle, stalna kronična upala povezuje se s različitim komorbiditetima i mogućim komplikacijama kao što su osobito rani razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih komplikacija, te sveukupno povećanog mortaliteta dijaliziranih bolesnika u odnosu na nedijalizirane bolesnike (138).

Upala snažno utječe i na smanjenje lučenja pojedinih hormona, osobito hormona rasta i dovodi do endokrine neravnoteže, što je iznimno važno za rast i razvoj djece i adolescenata koji su na hemodijalizi (139, 140).

Upala, kao što smo već djelomično naveli i ranije, ima snažnu ulogu u razvoju sekundarne anemije i mineralno-koštanog poremećaja, a povišena razina TNF  $\alpha$  dokazano utječe na pojačanu aktivaciju osteoklasta i pojačanu razgradnju kostiju, te mogućih češćih patoloških fraktura u dijaliziranih bolesnika (141, 142).

Smatra se da je više čimbenika koji dovode do imunološke osjetljivosti i aktivacije upale u bolesnika s KBB-om. Neki od tih uzroka su genetski i određuju sveukupnu težnju i razvoj bolesti, kao i mogući odgovor na pojedine lijekove koji se koriste u bolesnika s KBB-om. Drugi čimbenici dolaze naprosto iz okoliša ili stila života bolesnika (143).

Povišena razina citokina, utjecaj komponenti oksidativnog i karbonilnog stresa samo su neki od čimbenika koji dovode do povišene razine upale. Upalne citokine osim limfocita, počinju proizvoditi i neki drugi tipovi stanica i tkiva, kao primjerice visceralno masno tkivo koje je osobito promijenjene i poremećene funkcije u bubrežnih bolesnika (144, 145).

Kao i kod PB-a, kod bolesnika s KBB-om imamo stalnu kroničnu upalu koja ukoliko se neadekvatno zbrinjava ili previše pojača dovodi do komplikacija i povećanog mortaliteta. Upalni teret obiju tih kroničnih bolesti moguće dodatno pogoršava opće stanje bubrežnih bolesnika i utoliko su adekvatna prevencija i zbrinjavanje upale u tim stanjima iznimno važni za produljenje života kao i za povećanje kvalitete života bubrežnih kroničnih bolesnika.

## **2. Hipoteza**

Parodontalna bolest ima prevalenciju u rasponu od 80 - 90 % kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Parodontalna bolest povezana je sa stupnjem kronične bubrežne bolesti i s većom razinom upale i malnutricije u tih bolesnika. Težina kronične bubrežne bolesti u izravnoj je vezi s težinom parodontalne bolesti.

### **3. Ciljevi istraživanja**

Ciljevi ovoga istraživanja jesu:

1. Ispitati prevalenciju parodontalne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću.
2. Ispitati postoji li povezanost između stupnja kronične bubrežne bolesti i parodontalne bolesti.
3. Ispitati postoji li povezanost između razine proupalnih citokina (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17A) i parodontalne bolesti.
4. Ispitati postoji li povezanost između poremećaja mineralno-koštanog metabolizma i parodontalne bolesti.
5. Ispitati postoji li povezanost upale, malnutricije i parodontalne bolesti.
6. Ispitati postoji li povezanost učinkovitosti hemodijalize i parodontalne bolesti.

## 4. Ispitanici i metode

### 4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek (broj: R2-640/2018.) i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (klasa: 602-04/18-08/07, broj: 2158-61-07-18-13). Ovo presječno kohortno istraživanje u cijelosti je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Osijek, a svi su ispitanici nakon pročitane obavijesti o istraživanju potpisali dobrovoljni informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju (Prilog 1. i Prilog 2.).

U istraživanje je ukupno uključeno 80 ispitanika, redovnih pacijenata Zavoda za nefrologiju, Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Svi ispitanici bili su stariji od 18 godina, oba spola. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o stupnju KBB-a zbog kojeg se liječe. Prvu skupinu u koju je uključeno ukupno 40 ispitanika činili su ispitanici s KBB-om 5. stupnja koji se liječe ponavljanim hemodijalizama najmanje tri mjeseca preko funkcionalne arteriovenske fistule.

Drugu skupinu (kontrolnu skupinu) u koju je također uključeno 40 ispitanika činili su ispitanici s KBB-om 3. i 4. stupnja koji su također redovni pacijenti Zavoda za nefrologiju, Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Stupanj KBB-a izračunat je pomoću MDRD jednadžbe (engl. *The Modification of Diet in Renal Disease Study equation*) koja procjenjuje brzinu GF-a ovisno o vrijednostima kreatinina u serumu i pacijentovih karakteristika, a javno je dostupna na mrežnoj stranici <https://www.kidney.org/content/mdrd-study-equation>. MDRD jednadžba za muški spol glasi:

$$GLOMERULARNA FILTRACIJA = 175 \cdot (kreatinin)^{-1,154} \cdot (dob) - 0,203,$$

a za ženski spol:

$$GLOMERULARNA FILTRACIJA = 175 \cdot (kreatinin)^{-1,154} \cdot (dob) - 0,203 \cdot 0,742.$$



U istraživanje nisu bili uključeni ispitanici s akutnim progresivnim glomerulonefritisom, te drugim akutnim i kroničnim bolestima koje su liječene kortikosteroidnom i bilo kakvom imunosupresivnom terapijom. Također smo isključili sve ispitanike s malignim bolestima koji su za vrijeme ispitivanja bili na onkološkoj terapiji i radioterapiji, sve ispitanike s akutnim klinički verificiranim infekcijama, te sve ispitanike koji nemaju nijedan vlastiti zub.

## **4.2. Metode**

### **4.2.1. Anamneza i podatci iz medicinske dokumentacije**

Anamnestički te iz medicinske dokumentacije uzeti su osnovni podatci o ispitanicima o dobi, spolu, tjelesnoj visini i masi, te je izračunat BMI po jednadžbi:

$$BMI = \frac{\text{tjelesna masa (kg)}}{\text{tjelesna visina(m)}^2}$$

Također su uzeti podatci o životnim funkcijama i navikama: apetitu i prehrani, pušenju i konzumaciji alkohola.

Iz medicinske dokumentacije uzeti su podatci o KBB-u, uzroku KBB-a, trajanju bolesti i liječenja, trajanju hemodijalize za ispitanike iz prve skupine, komorbiditetima i lijekovima koje svaki ispitanik uzima.

### **4.2.2. Klinički parodontalni status**

Klinički parodontološki pregled uključivao je sljedeće podatke: broj vlastitih zuba svakog ispitanika, dubinu sondiranja (PD od engl. *probing depth*), gingivalnu recesiju (GR), te mjerenje vrijednosti indeksa krvareće papile (PBI od engl. *papilla bleeding index*) i aproksimalnog plak indeksa (API). PD i GR mjerili su se na četiri mjesta po svakom prisutnom zubu koristeći se stomatološkim zrcalom i standardnom kalibriranom parodontalnom sondom (DB 768, Aesculap, Tuttlingen, FR Germany). Zbroj vrijednosti PD-a i GR-a dao je vrijednost kliničkog gubitka pričvrstka (CAL od engl. *clinical attachment loss*). Sve preglede učinio je isti istrenirani ispitivač. Parodontološki pregledi izvršeni su na Zavodu za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

### 4.2.3. Biokemijske i hematološke pretrage

Uzorci krvi za laboratorijska mjerenja uzimani su natašte ujutro, s tim da su ispitanicima koji su na hemodijalizi uzorci uzeti prije i poslije druge dijalize u tjednu.

Pri uzimanju uzoraka krvi korišteni su jednokratni vakuum sistemi (Becton-Dickinson International, USA). Nakon uzimanja uzorka krvi, epruvete su centrifugirane 10 minuta na 3500 okretaja u minuti, a dobiveni serum alikvotiran je u plastične epruvete i pohranjen do analize na -40°C.

Od hematoloških pretraga analizirane su vrijednosti sljedećih obilježja: leukociti, eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, trombociti.

Od biokemijskih pretraga iz seruma su analizirane vrijednosti sljedećih obilježja: ukupni proteini, albumini, glukoza, urea, kreatinin, CRP, željezo, TIBC, UIBC, feritin, kalij, kalcij, fosfor, kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, saturacija transferina, AST, ALT, GGT, intaktni paratireoidni hormon, IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ . Izvršena je analiza 3 serumska citokina i to ELISA (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) metodom. Interleukin 6 (Human IL-6 ELISA, Affymetrix, eBioscience, USA), tumor necrosis  $\alpha$  (Human TNF alpha ELISA, Affymetrix, eBioscience, USA) i interleukin 17A (Human IL-17A ELISA, Affymetrix, eBioscience, USA) analizirani su prema uputama proizvođača. Prag detekcije svakog pojedinog interleukina bio je postavljen na 1pg/ml.

Sve laboratorijske pretrage učinjene su na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

### 4.2.4. Intenzitet pothranjenosti i upale – MIS i Glasgow Prognostic Score

Pokazatelji pothranjenosti i upale prikazani su pomoću SGA-a – subjektivne globalne procjene, zatim BMI-ja, razine serumskog albumina i TIBC-a, te su stupnjevani u četiri razine. Zbroj navedenih obilježja za svakog ispitanika predstavlja MIS – razinu upale i pothranjenosti (Tablica 4.1.). MIS analizira ukupno 10 komponenti, a najveći mogući zbroj ispitivanih obilježja je 30.

Osim MIS-a svim ispitanicima izračunat je Glasgow Prognostic Score (GPS) koji se temelji na procjeni upale i inače se koristi kao prediktor preživljenja oboljelih od malignih bolesti ovisno o vrijednosti tog obilježja. GPS se računa pomoću vrijednosti serumskog albumina i CRP-a, a ovdje smo ga koristili kao obilježje upale u organizmu svakog pojedinog ispitanika. Jednadžba za računanje GPS-a javno je dostupna na mrežnoj stranici <https://www.mdcalc.com/glasgow-prognostic-score-gps-cancer-outcomes>. Moguće vrijednosti GPS-a kreću se od 0 do 2.

Tablica 4.1. Intenzitet pothranjenosti i upale

<b>A) Anamneza</b>
<b>1. Promjene suhe tjelesne mase u zadnjih 3 – 6 mjeseci:</b>
0 bez promjene suhe tjelesne mase ili smanjenje za < 0,5kg 1 mali gubitak (0,5 – 1 kg) 2 gubitak < 5 % tjelesne mase 3 gubitak > 5 % tjelesne mase
<b>2. Prehrambeni unos:</b>
0 dobar apetit, bez promjene prehrambenih navika 1 smanjen prehrambeni unos 2 značajno smanjen unos, tekuća dijeta 3 hipokalorijska tekuća prehrana, gladovanje
<b>3. Gastrointestinalni simptomi</b>
0 bez simptoma, dobar apetit 1 blagi simptomi, slab apetit ili povremene mučnine 2 povremeno povraćanje, umjereni gastrointestinalni simptomi 3 česti proljevi ili povraćanje ili anoreksija
<b>4. Funkcijski kapacitet</b>
0 normalan ili pojačan, dobro osjećanje 1 povremene teškoće s kretanjem ili česti osjećaj umora 2 teškoće s drugim neovisnim aktivnostima (npr. odlazak u kupaonicu) 3 vezanost za krevet / stolicu ili mala / nikakva aktivnost
<b>5. Udružene bolesti i trajanje liječenja HD-a</b>
0 trajanje hemodijalize < 1 godine, bez udruženih bolesti 1 trajanje hemodijalize 1 – 4 godine, blage udružene bolesti 2 trajanje hemodijalize > 4 godine, udružene bolesti umjerene jačine 3 udružena ozbiljna bolest
<b>B) Fizikalni pregled</b>
<b>6. Smanjene zalihe masti ili gubitak subkutanog masnog tkiva</b>
0 normalne (bez promjene) 1 blago smanjenje 2 umjereno smanjenje 3 značajno smanjenje
<b>7. Znakovi mišićne slabosti (sljepoočnica, ključna kost, rebra, koljeno)</b>
0 normalne (bez promjene) 1 blago smanjenje 2 umjereno smanjenje 3 značajno smanjenje
<b>8. Indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>
0 Indeks tjelesne mase ≥ 20 1 Indeks tjelesne mase 18 – 19,99 2 Indeks tjelesne mase 16 – 17,99 3 Indeks tjelesne mase < 16
<b>C) Laboratorijski nalazi</b>
<b>9. Serumski albumin (g/L)</b>
0 albumin ≥ 40 1 albumin 35 – 39 2 albumin 30 – 34 3 albumin < 30
<b>10. Ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) mg/dL</b>
0 ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) ≥ 250 1 ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) 200 – 249 2 ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) 150 – 199 3 ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) < 150

#### 4.2.5. Učinkovitost hemodijalize

Kod ispitanika iz 1.skupine koji su liječeni hemodijalizom ispitani smo učinkovitost hemodijalize i to pomoću omjera odstranjenja ureje URR (engl. urea *reduction ratio*) koji se računa pomoću jednadžbe:

$$URR = \frac{\text{urea prije hemodijalize} - \text{urea poslije hemodijalize}}{\text{urea prije hemodijalize}} \cdot 100\%$$

#### 4.3. Statističke metode

Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike među kategoričkim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sredine numeričkih varijabli od interesa ocijenjene su 95% rasponom pouzdanosti. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann-Whitneyjev U test (uz Hodges-Lehmann razliku medijana). Za testiranje razlika 3 i više numeričkih varijabli korišten je Kruskal-Wallis test (post-hoc Conover test). Razlike u numeričkim varijablama prije i nakon dijalize testirane su Wilcoxonovim testom. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti teži parodontalni status (zavisna varijabla određena je prema razini kliničkog gubitka pričvrstka – manje od 3 mm ili  $\geq 3$  mm), a nezavisne su varijable one koje su se pokazale značajne ili se kao značajne spominju u literaturi (146). Sve P vrijednosti su dvostrane. Odabrana razina značajnosti je 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) i SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

## 5. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 80 ispitanika, od kojih je polovica bolesnika koji se ne liječe hemodijalizom, a pri tome imaju kroničnu bubrežnu bolest (KBB) 3. i 4. stupnja, a druga polovica bolesnika liječi se redovitim hemodijalizama (5. stupanj KBB-a). Raspodjela ispitanika prema spolu prikazana je u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Ispitanici prema spolu u odnosu na težinu KBB-a

	Broj (%) bolesnika			P*
	KBB† (3. i 4.st.)	KBB† (5.st.)	Ukupno	
Spol				
Muškarci	23 (58)	21 (53)	44 (55)	0,65
Žene	17 (43)	19 (48)	36 (45)	
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	

\*  $\chi^2$ test

† kronična bubrežna bolest

Nešto su stariji bolesnici s KBB-om 3. i 4.stupnja, ali bez značajne razlike u odnosu na bolesnike s KBB-om 5. stupnja. U tjelesnoj masi i tjelesnoj visini nema značajnih razlika, dok je indeks tjelesne mase značajno viši u bolesnika koji se ne dijaliziraju što je prikazano u Tablici 5.2.

Tablica 5.2. Dob, tjelesna masa i visina, te indeks tjelesne mase u odnosu na težinu KBB-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika† (95% interval pouzdanosti)	P*
	KBB‡ (3. i 4.st.)	KBB‡ (5.st.)		
Dob ispitanika [godine]	64,5 (58,3 – 69,8)	63 (47,3 – 74)	-1 (-8 do 5)	0,66
Tjelesna masa [kg]	84 (70 – 101,8)	78,5 (60,2 – 88,5)	-10 (-20 do 0)	0,05
Tjelesna visina [cm]	166 (159,3 – 175,8)	166 (158,5 – 77,5)	0 (-4 do 5)	0,83
BMI§ [kg/m <sup>2</sup> ]	28,4 (24 – 37,3)	26,3 (22,1 – 31)	-3,7 (-6,8 do -0,8)	<b>0,01</b>

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ kronična bubrežna bolest

§ indeks tjelesne mase

S obzirom na uhranjenost, ispitanici su u skupinama ujednačeni i nema značajne razlike u uhranjenosti s obzirom na težinu bubrežne bolesti. S obzirom na rizične čimbenike, alkohol ne konzumira nijedan bolesnik, niti imaju poremećaj u apetitu. Naviku pušenja imao je podjednak broj ispitanika u obje skupine. (Tablica 5.3.).

Najučestalija dijagnoza je dijabetička nefropatija, značajno češća u bolesnika s KBB-om (5. st.) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ), dok je kronični glomerulonefritis značajniji kod KBB-a (3. i 4. st.) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 5.4.).

Tablica 5.3. Uhranjenost i navika pušenja ispitanika u odnosu na težinu KBB-a

	Broj (%) bolesnika			P*
	KBB† (3. i 4.st.)	KBB† (5.st.)	Ukupno	
Uhranjenost				
Normalna uhranjenost	11 (28)	19 (48)	30 (38)	0,27
Prekomjerna težina	12 (30)	11 (28)	23 (29)	
BMI‡ 30 – 34,9 kg/m <sup>2</sup>	5 (13)	4 (10)	9 (11)	
BMI‡ 35 – 39,9 kg/m <sup>2</sup>	7 (17,5)	5 (12,5)	12 (15)	
BMI‡ > 40 kg/m <sup>2</sup>	5 (12,5)	1 (2,5)	6 (7,5)	
Navika pušenja				
Ne	31 (78)	27 (68)	58 (73)	0,32
Da	9 (23)	13 (33)	22 (28)	
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	

\*  $\chi^2$  test

† kronična bubrežna bolest

‡ indeks tjelesne mase

Tablica 5.4. Raspodjela dijagnoza uzroka u odnosu na težinu KBB-a

Dijagnoza	Broj (%) bolesnika			P*
	KBB† (3.i 4.st)	KBB† (5.st.)	Ukupno	
Policistični bubrezi	8 (20)	4 (10)	12 (15)	0,21
Dijabetička nefropatija	10 (25)	24 (60)	34 (43)	<b>0,002</b>
Kronični glomerulonefritis	10 (25)	0	10 (13)	<b>0,001</b>
Karcinom bubrega	1 (3)	0	1 (1)	0,31
Endemska nefropatija	1 (3)	0	1 (1)	0,31
Tubulointercijijalna nefropatija	1 (3)	0	1 (1)	0,31
Benigna hipertenzivna nefroangioskleroza	0	3 (7,5)	3 (4)	0,08

\*  $\chi^2$  test

† kronična bubrežna bolest

Od popratnih bolesti najučestalija je hipertenzija, te sekundarna anemija. Ispitanici koji su na dijalizi značajno više imaju kronični gastritis (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) i *Hyperparathyreosis sec.* (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), dok ispitanici s kroničnom bubrežnom bolesti 3.i 4. stupnja značajno češće imaju hiperlipoproteinemiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Komorbiditeti u odnosu na težinu KBB-a

	Broj (%) bolesnika			P*
	KBB† (3.i 4.st.)	KBB† (5.st.)	Ukupno	
Popratne bolesti				
Arterijska hipertenzija	39 (98)	39 (98)	78 (98)	> 0,99
DM‡ tip I	1 (3)	3 (8)	4 (5)	0,62
DM‡ tip II	16 (40)	17 (43)	33 (41)	0,82
Gastritis	7 (18)	22 (55)	29 (36)	<b>0,001</b>
Hiperplazija prostate	5 (13)	2 (5)	7 (9)	0,43
Maligna bolest	4 (10)	2 (5)	6 (8)	0,68
Hiperlipoproteinemija	24 (60)	14 (35)	38 (48)	<b>0,03</b>
Kardiomiopatija	0	5 (13)	5 (6)	0,06
Stanje nakon infarkta miokarda	9 (23)	8 (20)	17 (21)	0,79
Glaukom	2 (5)	0	2 (3)	0,49
Fibrilacija atrija	3 (8)	1 (3)	4 (5)	0,62
Sekundarna anemija	22 (55)	18 (45)	40 (50)	0,50
Sekundarni hiperparatireoidizam	0	29 (73)	29 (36)	<b>&lt;0,001</b>
Primarna hiperparatireoidizam	2 (5)	0	2 (3)	0,49
Shizofrenija	1 (3)	1 (3)	2 (3)	> 0,99
Stanje nakon moždanog udara	3 (8)	6 (15)	9 (11)	0,48
Adenom hipofize	2 (5)	0	2 (3)	0,50
Anksiozno-depresivni poremećaji	4 (10)	6 (15)	10 (13)	0,74
Hipotireoza	1 (3)	2 (5)	3 (4)	> 0,99
Kronična opstruktivna plućna bolest	0	3 (8)	3 (4)	0,24
Hepatitis B	0	3 (8)	3 (4)	0,24

\* Fisherov egzaktni test

† kronična bubrežna bolest

‡ dijabetes melitus

Od lijekova ispitanici najviše uzimaju antihipertenzive i hipolipemike. Diuretike značajno više uzimaju ispitanici koji nisu na dijalizi (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), dok dijalizirani značajno više uzimaju inhibitore protonske pumpe (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ).

Dijalizirani ispitanici najviše uzimaju kalcijev karbonat, te kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Vrsta lijekova koje ispitanik uzima u odnosu na težinu KBB-a

	Broj (%) bolesnika			P*
	KBB† (3. i 4. st.)	KBB† (5. st.)	Ukupno	
antihipertenzivi	39 (97)	38 (35)	77 (96)	> 0,99
diuretici	27 (68)	10 (25)	37 (46)	<b>&lt;0,001</b>
hipolipemici	25 (63)	20 (50)	45 (56)	0,26
hipoglikemici	15 (38)	16 (40)	31 (39)	0,82
inzulin	9 (23)	14 (35)	23 (29)	0,22
inhibitori protonske pumpe	9 (23)	26 (65)	35 (44)	<b>&lt;0,001</b>
analgetici	14 (35)	12 (30)	26 (33)	0,63
beta blokatori	18 (45)	20 (50)	38 (48)	0,65
anksiolitik	6 (15)	9 (23)	15 (19)	0,57
acetilsalicilna kiselina	14 (35)	14 (35)	28 (35)	> 0,99
kalcitriol	3 (8)	1 (3)	4 (5)	0,62
warfarinum	2 (5)	1 (3)	3 (4)	> 0,99
antipsihotici	1 (3)	1 (3)	2 (3)	> 0,99
antidepresivi	2 (5)	2 (5)	4 (5)	> 0,99
folna kiselina	-	8 (20)	8 (20)	-
vitamin B12	-	1 (3)	1 (3)	-
CaCO <sub>3</sub> ‡	-	23 (58)	23 (58)	-
bronhodilatatori	-	3 (8)	3 (8)	-
kalcijev acetat, magnezijev subkarbonat	-	5 (13)	5 (13)	-
levotiroksin natrij	-	1 (3)	1 (3)	-
željezo	-	6 (15)	6 (15)	-

\* Fisherov egzaktni test

† kronična bubrežna bolest

‡ kalcijev karbonat



Kod parodontalnog statusa nema značajnih razlika u broju zuba, aproksimalnom plak indeksu, indeksu krvareće papile, prosječnoj dubini sondiranja i u prosječnoj dubini gingivalne recesije, dok je broj zuba s gingivalnom recesijom značajno manji kod bolesnika s KBB-om 5.st. (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) kao i broj ploha zuba s gingivalnom recesijom kod bolesnika s KBB-om 5.st. u odnosu na bolesnike s KBB-om 3.i 4.st. (Mann Whitney U test,  $P = 0,008$ ) (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na stupanj KBB-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika† 95% CI	P*
	KBB‡ (3.i 4.st.)	KBB‡ (5.st.)		
Broj zuba	21 (14 – 24)	19 (6 – 26)	-2 (-7 do 1)	0,21
API (%)§	60 (38,5 – 81,8)	75 (45,3 – 100)	9,5 (-1,8 do 21,8)	0,14
PBI	1,6 (0,8 – 2,2)	1,4 (0,9 – 2)	-0,1 (-0,5 do 0,3)	0,62
PD (mm)¶	1,9 (1,8 – 2,4)	2 (1,6 – 2,4)	-0,02 (-0,2 do 0,2)	0,88
Broj zuba s GR**	7 (5 – 10)	3 (1 – 6)	-4 (-5 do -2)	<b>&lt;0,001</b>
Broj ploha s GR**	10 (6 – 16)	5 (1 – 13)	-5 (-8 do -1)	<b>0,008</b>
Prosječna veličina GR**	2,1 (1,7 – 2,5)	2 (0,5 – 2,6)	-0,1 (-0,7 do 0,2)	0,36
CAL††	4,1 (3,58 – 4,84)	3,6 (3,07 – 4,59)	-0,5 (-0,97 do 0,16)	0,14

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ kronična bubrežna bolest

§ aproksimalni plak indeks

|| indeks krvareće papile

¶ prosječna dubina sondiranja

\*\* gingivalna recesija

†† razina kliničkog pričvrstka

Prosječna dubina sondiranja i raspodjela ispitanika s obzirom na stadij PB-a bila je bez značajnih razlika u odnosu na stupanj KBB-a. Razina gubitka kliničkog pričvrstka također je bez značajne razlike u odnosu na stupanj KBB-a (Tablica 5.8.).

Nema značajnih razlika u parodontalnim indeksima u odnosu na terapiju kalcijevim karbonatom i kalcijevim acetatom, magnezijevim subkarbonatom kod dijaliziranih bolesnika (Tablica 5.9. i Tablica 5.10.).

Tablica 5.8. Dubina sondiranja i razina kliničkog pričvrstka u odnosu na stupanj KBB-a

	Broj (%) ispitanika			P*
	KBB† (3.i 4.st.)	KBB† (5.st.)	Ukupno	
PB‡				0,40
do 3 mm	35 (90)	32 (87)	67 (88)	
4 – 5 mm	4 (10)	3 (8)	7 (9)	
6 i više mm	0	2 (5)	2 (3)	
CAL§				0,24
do 3 mm – početni	4 (10,3)	9 (24,3)	13 (17,1)	
4 – 5 mm – umjereni	29 (74,4)	22 (59,5)	51 (67,1)	
6 i više mm – uznapredovali	6 (15,4)	6 (16,2)	12 (15,8)	
Ukupno	39 (100)	37 (100)	76 (100)	

\* Fisherov egzakti test

† kronična bubrežna bolest

‡ prosječna dubina sondiranja

§ razina kliničkog pričvrstka

Tablica 5.9. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na terapiju kalcijevim karbonatom kod dijaliziranih bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Bez terapije kalcijevim karbonatom (n=17)	Terapija kalcijev karbonat (n=23)	
Broj zuba	11 (6 – 26)	19 (7 – 27)	0,37
API(%)†	75 (48,5 – 100)	73,4 (40,1 – 100)	0,67
PBI‡	1,4 (0,8 – 2)	1,4 (1,1 – 2)	0,85
PD (mm)§	1,8 (1,6 – 2,5)	2 (1,7 – 2,3)	0,40
Broj zuba s GR	2 (0 – 5)	3,5 (2 – 6)	0,18
Broj ploha s GR	4 (0 – 8)	5,5 (2 – 14)	0,32
Prosječna veličina GR	1,9 (0 – 2,4)	2,1 (1,1 – 2,6)	0,32
CAL¶	3,5 (2,36 – 4,17)	4,0 (3,19 – 4,81)	0,24

\* Mann Whitney U test

† aproksimalni plak indeks

‡ indeks krvareće papile

§ prosječna dubina sondiranja

|| gingivalna recesija

¶ razina kliničkog pričvrstka

Tablica 5.10. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na terapiju kalcijevim acetatom, magnezijevim subkarbonatom kod dijaliziranih bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Bez terapije (n=35)	Terapija (n=5)	
Broj zuba	18 (7 – 24)	22 (3 – 28)	0,85
API(%)†	75 (46,1 – 100)	69,7 (38,4 – 97,7)	0,80
PBI‡	1,3 (0,9 – 1,9)	2,4 (0,9 – 590,2)	0,13
PD (mm)§	2 (1,6 – 2,3)	2 (1,6 – 3,2)	0,96
Broj zuba s GR	3 (0,5 – 5,5)	3 (0,3 – 5,8)	0,88
Broj ploha s GR	5 (1 – 12,5)	3 (0,3 – 14)	0,60
Prosječna veličina GR	2 (0,6 – 2,6)	1,4 (0,3 – 2)	0,18
CAL¶	4,0 (2,88 – 4,78)	3,5 (3,45 – 3,52)	0,49

\* Mann Whitney U test

† aproksimalni plak indeks

‡ indeks krvareće papile

§ prosječna dubina sondiranja

|| gingivalna recesija

¶ razina kliničkog pričvrstka

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitali smo povezanost učinkovitosti dijalize pomoću omjera odstranjenja ureje URR (%) s parodontalnim indeksima, i uočili da nema značajnih povezanosti učinkovitosti dijalize s parodontalnim vrijednostima (Tablica 5.11.).

Dijalizirani ispitanici, u odnosu na ispitanike s kroničnom bubrežnom bolesti 3. i 4. stupnja, imaju značajno niže vrijednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), MCHC-a (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), urata, ukupnih proteina i albumina, kalcija, vrijednosti željeza, UIBC-a i TIBC-a (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), lipidnog statusa: kolesterola (Mann Whitney U test,  $P = 0,001$ ), HDL-a (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ) i LDL-a (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) te jetrenih enzima AST (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i ALT (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ).

Ispitanici koji nisu na dijalizi imaju značajno niže vrijednosti koeficijenta varijacije raspodjele eritrocita po volumenu (RDW-CV) (Mann Whitney U test,  $P = 0,002$ ), kreatinina (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i fosfora (P) (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), u odnosu na dijalizirane ispitanike.

Po drugim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika s obzirom na stupanj KBB-a (Tablica 5.12. i 5.13.).

Dijalizirani ispitanici imaju značajnije viši pokazatelj kronične upale Glasgow prognostički indeks, vrijednosti 2 (CRP >10, albumini < 35), u odnosu na nedijalizirane ispitanike (Tablica 5.14).

Nema značajne razlike u vrijednosti Glasgow prognostičkog upalnog indeksa u odnosu na težinu pokazatelja parodontalnog statusa – dubinu sondiranja, i razinu kliničkog pričvrstka (Tablica 5.15. i Tablica 5.16.).

Tablica 5.11. Povezanost parodontalnih indeksa s učinkovitosti hemodijalize (URR)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) URR*
Broj zuba	-0,195 (0,23)
API (%)†	0,160 (0,34)
PBI ‡	0,061 (0,72)
PD (mm)§	0,117 (0,49)
Broj zuba s GR	0,073 (0,67)
Broj ploha s GR	0,165 (0,33)
Prosječna veličina GR	0,143 (0,40)
CAL¶	0,226 (0,18)

- \* omjer odstranjenja ureje
- † aproksimalni plak indeks
- ‡ indeks krvareće papile
- § prosječna dubina sondiranja
- || gingivalna recesija
- ¶ razina kliničkog pričvrstka

Tablica 5.12. Biokemijski pokazatelji u odnosu na težinu KBB-a (1/2)

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	KBB† (3.i 4.st.)	KBB† (5.st.)	
eritrociti [ $\cdot 10^{12}/L$ ]	4 (3,7 – 4,6)	3,4 (3,2 – 3,6)	<b>&lt;0,001</b>
hemoglobin [g/L]	119 (107,3 – 135,5)	104 (92,3 – 109)	<b>&lt;0,001</b>
hematokrit [l]	0,4 (0,3 – 0,4)	0,3 (0,3 – 0,3)	<b>&lt;0,001</b>
MCV‡ [fL]	88,5 (87,4 – 91,7)	89,6 (88,3 – 93,6)	0,17
MCH§ [pg]	30,1 (29,1 – 30,8)	29,8 (29,1 – 31,4)	0,93
MCHC   [g/L]	336 (328,3 – 341,8)	330 (325,3 – 335,8)	<b>0,03</b>
RDW-CV¶ [%]	13,8 (12,9 – 15,1)	15,1 (14 – 16,1)	<b>0,002</b>
leukociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	6,6 (5,6 – 9,1)	6,8 (5,5 – 8,4)	0,88
trombociti [ $\cdot 10^9/L$ ]	214 (194 – 245,8)	198 (152,3 – 248)	0,11
GUK** [mmol/L]	6,2 (5,5 – 8,1)	5,5 (4,8 – 8,2)	0,08
CRP†† [mg/L]	3,6 (1,7 – 6,4)	4,6 (2,8 – 11,9)	0,08
urea [mmol/L]	17,9 (12,3 – 23,7)	21,3 (17,4 – 23,3)	0,19
kreatinin [ $\mu\text{mol}/L$ ]	237,5 (180,3 – 351)	692,5 (600 – 877,3)	<b>&lt;0,001</b>
urati [ $\mu\text{mol}/L$ ]	485 (401,5 – 562,8)	366 (310,5 – 423,3)	<b>&lt;0,001</b>
ukupni proteini [g/L]	71 (68 – 74,5)	64,5 (60,6 – 67,2)	<b>&lt;0,001</b>
albumini [g/L]	42,2 (40 – 43,8)	36,1 (33,2 – 38,2)	<b>&lt;0,001</b>
natrij [mmol/L]	138 (137,3 – 140)	138 (135,3 – 139)	0,14
kalij [mmol/L]	4,8 (4,2 – 5,2)	5,1 (4,5 – 5,6)	0,06
kalcij [mmol/L]	2,3 (2,2 – 2,4)	2,1 (2 – 2,3)	<b>&lt;0,001</b>
fosfor [mmol/L]	1,2 (1,1 – 1,4)	1,8 (1,4 – 2,1)	<b>&lt;0,001</b>

\* Mann Whitney U test

† kronična bubrežna bolest

‡ prosječni volumen eritrocita

§ prosječna količina hemoglobina u eritrocitu

|| prosječna koncentracija hemoglobina u krvi

¶ raspodjela eritrocita po veličini

\*\* glukoza u krvi

†† C - reaktivni protein

Tablica 5.13. Biokemijski pokazatelji u odnosu na težinu KBB-a (2/2)

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	KBB† (3. i 4. st.)	KBB† (5. st.)	
željezo [ $\mu\text{mol/l}$ ]	13,3 (9,1 – 19,3)	8,5 (7,1 – 11,3)	<b>&lt;0,001</b>
UIBC‡ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	35,6 (31,5 – 42,2)	28,6 (24,2 – 35,1)	<b>&lt;0,001</b>
TIBC§ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	51,2 (45,3 – 57,6)	37,9 (32,7 – 45,7)	<b>&lt;0,001</b>
Feritin [ $\mu\text{g/l}$ ]	112 (79,3 – 252,5)	383,4 (238,4 – 635,4)	<b>&lt;0,001</b>
Saturacija transferina [%]	28,5 (19 – 35,8)	23 (20 – 31,8)	0,22
Kolesterol [mmol/l]	5,1 (4 – 5,9)	4,2 (3,6 – 4,8)	<b>0,001</b>
HDL   [mmol/l]	1,2 (1,1 – 1,5)	1,1 (0,9 – 1,3)	<b>0,03</b>
LDL¶ [mmol/l]	3,5 (2,5 – 4)	2,5 (2 – 2,7)	<b>&lt;0,001</b>
Trigliceridi [mmol/l]	1,8 (1,2 – 2,4)	1,4 (0,9 – 2,5)	0,09
AST** [U/L]	23 (15,3 – 26,8)	16 (14 – 20,8)	<b>&lt;0,001</b>
ALT†† [U/L]	20 (16 – 27,8)	14 (12 – 20,8)	<b>0,004</b>
GGT‡‡ [U/L]	24 (17 – 38,5)	25 (15,5 – 42)	0,96
iPTH§§ [ng/L]	204,5 (115,5 – 403,3)	290 (194,3 – 489)	0,06

\* Mann Whitney U test

† kronična bubrežna bolest

‡ nezasićeni kapacitet vezanja željeza

§ ukupni kapacitet vezanja željeza

|| lipoproteini visoke gustoće

¶ lipoproteini niske gustoće

\*\* alanin-aminotransferaza

†† aspartat-aminotransferaza

‡‡ gama- glutamiltransferaza

§§ intaktni paratireoidni hormon

Tablica 5.14. Glasgow prognostički upalni indeks prema težini KBB-a

Glasgow	Broj (%) ispitanika			P*
	KBB†(3. i 4. st.)	KBB† (5. st.)	Ukupno	
<b>0</b> [CRP‡ < 10 mg/L , albumin > 35 g/L]	26 (65)	27 (67,5)	3 (66)	<b>0,02</b>
<b>1</b> [CRP‡ > 10 mg/L, albumin > 35 g/L ili CRP‡ < 10 mg/L, albumin < 35 g/L]	14 (35)	7 (17,5)	21 (26)	
<b>2</b> CRP‡ > 10 mg/L, albumin < 35g/L]	0	6 (15)	6 (8)	
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	

\* Fisherov egzakti test

† kronična bubrežna bolest

‡ C-reaktivni protein

Tablica 5.15. Glasgow prognostički upalni indeks prema PD-u

Glasgow prognostički upalni indeks	Broj (%) ispitanika prema PD†			P*
	do 3 mm	više od 3 mm	Ukupno	
Svi ispitanici				
<b>0</b> [CRP‡ < 10 mg/L, albumin > 35 g/L]	45 (67)	8 (89)	53 (70)	0,28
<b>1</b> [CRP‡ > 10 mg/L, albumin > 35 g/L ili CRP‡ < 10 mg/L, albumin < 35 g/L]	18 (27)	1 (11)	19 (25)	
<b>2</b> [CRP‡ mg/L > 10, albumin < 35 g/L]	4 (6)	0	4 (5)	
Ukupno	67 (100)	9 (100)	76 (100)	
KBB§ (III i IV)				
<b>0</b> [CRP‡ < 10mg/L, albumin > 35 g/L]	22 (63)	4/4	26 (66,7)	0,28
<b>1</b> [CRP‡ > 10 mg/L, albumin >35 g/L ili CRP‡ < 10 mg/L, albumin < 35g/L]	13 (37)	0	13 (33,3)	
Ukupno	35 (100)	4/4	39 (100)	
KBB§ (V)				
<b>0</b> [ CRP‡ < 10mg/L, albumin > 35 g/L]	23 (71,9)	4/5	27 (73)	> 0,99
<b>1</b> [ CRP >10 mg/L, albumin >35 g/L ili CRP‡ < 10 mg/L, albumin < 35g/L]	5 (15,6)	1/5	6 (16,2)	
<b>2</b> [CRP‡ > 10 mg/L, albumin < 35 g/L]	4 (12,5)	0	4 (10,8)	
Ukupno	32 (100)	5 (100)	37 (100)	

\* Fisherov egzakti test

† prosječna dubina sondiranja

‡ C-reaktivni protein

§ kronična bubrežna bolest

Tablica 5.16. Glasgow prognostički upalni indeks prema razini CAL-a

Glasgow	Broj (%) ispitanika prema CAL <sup>†</sup>			P*
	do 3 mm	više od 3 mm	Ukupno	
Svi ispitanici				
<b>0</b> [CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin > 35 g/L]	9/13	44 (69,8)	53 (69,7)	0,91
<b>1</b> [CRP <sup>‡</sup> > 10mg/L, albumin >35g/L ili CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin < 35 g/L]	3/13	16 (25,4)	19 (25)	
<b>2</b> [CRP <sup>‡</sup> >10, albumin < 35 g/L]	1/13	3 (4,8)	4 (5,3)	
Ukupno	13/13	63 (100)	76 (100)	
KBB§ (3. i 4. st.)				
<b>0</b> [CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin > 35 g/L]	1/4	25 (71,4)	26 (66,7)	0,09
<b>1</b> [CRP <sup>‡</sup> >10 mg/L, albumin >35 g/L ili CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin < 35g/L]	3/4	10 (28,6)	13 (33,3)	
Ukupno	4/4	35 (100)	39 (100)	
KBB§ (5. st.)				
<b>0</b> [CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin > 35 g/L]	8/9	19 (67,9)	27 (73)	0,39
<b>1</b> [CRP <sup>‡</sup> > 10 mg/L, albumin >35 g/L ili CRP <sup>‡</sup> < 10 mg/L, albumin < 35 g/L]	0	6 (21,4)	6 (16,2)	
<b>2</b> [CRP <sup>‡</sup> >10 mg/L, albumin < 35 g/L]	1/9	3 (10,7)	4 (10,8)	
Ukupno	9/9	28 (100)	37 (100)	

\* Fisherov egzakti test

† razina kliničkog pričvrstka

‡ C-reaktivni protein

§ kronična bubrežna bolest

Nema značajnih razlika u vrijednostima parodontalnih indeksa u odnosu na Glasgow prognostički upalni indeks kod svih ispitanika, osim u skupini KBB-a 3.i 4..st. gdje ispitanici s Glasgow prognostičkim indeksom 1 imaju značajno niže vrijednosti gubitka pričvrstka (Mann Whitney U test, P = 0,04) (Tablica 5.17.).



Tablica 5.17. Vrijednosti parodontalnih indeksa u odnosu na Glasgow prognostički upalni indeks

	Medijan (interkvartilni raspon) prema Glasgow prognostičkom indeksu			P*
	0	1	2	
Svi ispitanici				
Broj zuba	20 (10,5 – 25)	18 (9 – 23,5)	11,5 (0 – 27)	0,30
API‡ (%)	63,2 (43,5 – 87,8)	75 (37,5 – 100)	67,9 (16,6 – 92,6)	0,92
PBI§	1,5 (0,9 – 2,2)	1,5 (0,8 – 1,9)	1,2 (0,5 – 2,9)	0,81
PD   (mm)	2 (1,7 – 2,4)	1,8 (1,6 – 2,5)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,24
Broj zuba s GR¶	5 (2 – 7,5)	5 (3 – 9)	3 (2 – 4)	0,22
Broj ploha s GR¶	8 (3 – 14)	10 (5 – 17)	8,5 (4,5 – 14,8)	0,53
Prosječna veličina GR¶	2,1 (1,3 – 2,6)	2 (1,7 – 2,3)	2,3 (1,5 – 2,5)	0,92
CAL**	4,0 (3,17 – 4,77)	3,8 (3,4 – 4,84)	3,8 (2,7 – 4,7)	0,85
KBB†† (3.i 4. st.)				
Broj zuba	21,5 (19 – 23,5)	20 (12,5 – 24,5)	–	0,64†
API‡ (%)	59,5 (42,6 – 82,4)	69,2 (30,4 – 90,9)	–	0,88†
PBI§	1,5 (0,8 – 2,4)	1,6 (0,7 – 2)	–	0,61†
PD   (mm)	2 (1,8 – 2,5)	1,8 (1,7 – 2)	–	0,11†
Broj zuba s GR¶	6,5 (5 – 9,3)	8 (4 – 12)	–	0,92†
Broj ploha s GR¶	9,5 (6 – 14,3)	10 (5,5 – 17,5)	–	0,75†
Prosječna veličina GR¶	2,2 (2 – 2,5)	2 (1,4 – 2,2)	–	0,09†
CAL**	4,6 (3,85 – 4,96)	3,7 (3,1 – 4,44)	–	<b>0,04†</b>
KBB†† (5.st.)				
Broj zuba	19 (10 – 28)	13 (6 – 22)	11,5 (0 – 27)	0,28
API‡ (%)	75 (48,5 – 100)	95,5 (37,5 – 100)	67,9 (16,6 – 92,6)	0,66
PBI§	1,5 (0,9 – 2)	1,4 (1,1 – 1,8)	1,2 (0,5 – 2,9)	0,87
PD   (mm)	2 (1,7 – 2,3)	2,3 (1,6 – 2,8)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,28
Broj zuba s GR¶	3 (0 – 6)	3,5 (1,8 – 7,3)	3 (2 – 4)	0,71
Broj ploha s GR¶	5 (0 – 13)	9 (1,8 – 15)	8,5 (4,5 – 14,8)	0,51
Prosječna veličina GR¶	2 (0 – 2,6)	2,1 (1,8 – 3,1)	2,3 (1,5 – 2,5)	0,53
CAL**	3,6 (2,52 – 4,42)	4,2 (3,5 – 5,9)	3,8 (2,7 – 4,7)	0,43

\* Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

† Mann Whitney U test

‡ aproksimalni plak indeks

§ indeks krvareće papile

|| prosječna dubina sondiranja

¶ gingivalna recesija

\*\* razina gubitka pričvrstka

†† kronična bubrežna bolest

Sveobuhvatni test sindroma pothranjenosti i upale (MIS) značajno je veći kod dijaliziranih bolesnika (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. MIS (test sindroma pothranjenosti i upale) u odnosu na težinu bubrežne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika† 95% CI	P*
	KBB‡ (3.i 4.st.)	KBB‡ (5.st.)		
MIS§	3 (2 – 4)	9 (8 – 10,5)	6 (5 – 6)	<b>&lt;0,001</b>

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ kronična bubrežna bolest

§ rezultat pothranjenosti i upale

U MIS vrijednostima nema značajnih razlika s obzirom na podjelu prema dubini sondiranja i težini kronične bolesti bubrega (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. MIS (test sindroma pothranjenosti i upale) u odnosu na PD

	Medijan (interkvartilni raspon) prema PD-u‡ (mm)		Razlika† 95% CI	P*
	do 3 mm	više od 3 mm		
MIS§ svi ispitanici	6 (3 – 9)	6 (3 – 8)	0 (-2 do 3)	0,95
MIS§ kod nedijaliziranih	5 (3 – 9)	6,5 (4 - 11)	1,5	0,64
MIS§ kod dijaliziranih	6 (4 – 8)	6 (3 – 7)	-1 (-4 do 2)	0,54
MIS§ kod nepušača	6 (3 – 9)	4 (2 – 6)	-2	0,22
MIS§ kod pušača	6 (3 – 9)	7 (5 – 10)	2 (-3 do 6)	0,51

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ prosječna dubina sondiranja

§ rezultat pothranjenosti i upale

Ispitanici s gubitkom pričvrstka većim od 3mm imaju značajno niže vrijednosti MIS-a kod svih ispitanika, kao i u skupini nepušača (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. MIS (test sindroma pothranjenosti i upale) u odnosu na CAL

	Medijan (interkvartilni raspon) prema CAL-u <sup>‡</sup> (mm)		Razlika <sup>†</sup> 95% CI	P*
	do 3 mm	više od 3 mm		
MIS§ svi ispitanici	8 (6 – 9)	5 (3 – 8)	-2 (-5 do 0)	<b>0,02</b>
MIS§ kod nedijaliziranih	5 (3 – 6)	3 (2 – 4)	-2	0,18
MIS§ kod dijaliziranih	9 (8 – 10)	8,5 (7 – 10)	-1 (-2 do 1)	0,36
MIS§ kod nepušača	8 (8 – 9)	5 (2 – 8)	0 (-1 do 1)	<b>0,02</b>
MIS§ kod pušača	7,5 (3,5 – 11,25)	6,5 (3 – 9)	-1 (-5 do 3)	0,54

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ razina kliničkog pričvrstka

§ rezultat pothranjenosti i upale

Vrijednosti interleukina IL-6 (pg/ml) prije dijalize značajno su više u skupini bolesnika s KBB-om 5. st. u odnosu na bolesnike s KBB-om 3.i 4.st. (Mann Whitney U test, P = 0,004), dok kod ostalih citokina nema značajnih razlika u odnosu na težinu kronične bubrežne bolesti (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Vrijednosti citokina u odnosu na težinu bubrežne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup> 95% CI	P*
	KBB <sup>‡</sup> (3.i 4.st.)	KBB <sup>‡</sup> (5.st.)		
IL-6§ (pg/ml)	1,6 (1 – 3,1)	3,8 (1,4 – 6,5)	1,6 (0,4 do 3,1)	<b>0,004<sup>†</sup></b>
IL-17A   (pg/ml)	0,9 (0,6 – 1,8)	1,1 (0,6 – 2,8)	0,2 (-0,2 do 0,8)	0,29 <sup>†</sup>
TNF-α¶ (pg/ml)	0 (0 – 0,2)	0 (0 – 0)	0 (0 do 0)	0,56 <sup>†</sup>

\* Mann Whitney U test

† Hodges-Lehmann razlika medijana

‡ kronična bubrežna bolest

§ interleukin 6

|| interleukin 17A

¶ čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

Nema značajnih razlika u vrijednostima citokina prije i poslije dijalize u skupini dijaliziranih ispitanika. Urea i kreatinin značajno su niži poslije dijalize (Wilcoxonov test, P <0,001) (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Vrijednosti citokina i biokemijskih pokazatelja prije i poslije dijalize u skupini dijaliziranih ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon) kod KBB† (5. st.)		P*
	Prije dijalize	Poslije dijalize	
IL-6‡ (pg/ml)	1,6 (1 – 3,1)	3,7 (1,5 – 5,2)	0,23
IL-17A§ (pg/ml)	0,9 (0,6 – 1,8)	1,3 (0,8 – 2,3)	0,64
TNF-α   (pg/ml)	0 (0 – 0,2)	0 (0 – 0)	0,17
Urea	21,3 (17,4 – 23,3)	5,5 (4,3 – 6,7)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin	692,5 (600 – 877,3)	228,5 (187 – 290)	<b>&lt;0,001</b>
Natrij	138 (135,3 – 139)	137 (136 – 139)	0,65
Kalij	5,1 (4,5 – 5,6)	3,6 (3,3 – 3,8)	<b>&lt;0,001</b>
Kalcij	2,1 (2 – 2,3)	2,2 (2,1 – 2,3)	<b>0,004</b>
Fosfor	1,8 (1,4 – 2,1)	0,75 (0,69 – 0,84)	<b>&lt;0,001</b>

\* Wilcoxonov test

† kronična bubrežna bolest

‡ interleukin 6

§ interleukin 17A

|| čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost CRP-a, MIS-a, Glasgow prognostičkog upalnog indeksa i citokina s parodontalnim statusom.

U ispitanika koji nisu na dijalizi značajna je povezanost testa sindroma pothranjenosti i upale s indeksom krvareće papile, odnosno ispitanici s većim MIS indeksom imaju i veći indeks krvareće papile ( $P = 0,03$ ). Značajna je negativna povezanost razine gubitka pričvrstka s CRP-om ( $P = 0,03$ ) i Glasgow indeksom ( $P = 0,04$ ). Kod ispitanika s težom kliničkom slikom bubrežne bolesti nema značajnih povezanosti parodontalnog statusa s CRP-om, MIS-om i Glasgow prognostičkim upalnim indeksom (Tablica 5.23.).

Kod bolesnika s lakšim oblikom kronične bubrežne bolesti (3. i 4. st.) veće vrijednosti IL-6 koreliraju s većim API-jem i obrnuto ( $P = 0,001$ ). U skupini bolesnika s KBB-om (5. st.) nema značajnih povezanosti i citokina s parodontalnim statusom (Tablica 5.24.).

Tablica 5.23. Povezanost CRP-a, MIS-a i Glasgow prognostičkog upalnog indeksa s parodontalnim statusom

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	CRP*	MIS†	Glasgow indeks
<b>KBB ‡ (3. i 4. stupanj)</b>			
Broj zuba	-0,081 (0,62)	-0,053 (0,75)	-0,075 (0,64)
API§ (%)	0,167 (0,31)	0,073 (0,66)	0,024 (0,88)
BPI	0,099 (0,55)	<b>0,340 (0,03)</b>	-0,082 (0,62)
PD¶ (mm)	0,192 (0,24)	0,102 (0,54)	-0,261 (0,11)
Broj zuba s GR**	-0,014 (0,93)	0,171 (0,30)	0,017 (0,92)
Broj ploha zuba s GR**	-0,013 (0,94)	0,126 (0,45)	0,051 (0,76)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	-0,304 (0,06)	-0,029 (0,86)	-0,278 (0,09)
CAL††	<b>-0,341 (0,03)</b>	-0,045 (0,79)	<b>-0,333 (0,04)</b>
<b>KBB ‡ (5. stupanj)</b>			
Broj zuba	-0,264 (0,10)	-0,050 (0,76)	-0,253 (0,12)
API§ (%)	0,072 (0,67)	0,104 (0,54)	0,045 (0,79)
BPI	-0,185 (0,27)	0,085 (0,62)	-0,087 (0,61)
PD¶ (mm)	-0,061 (0,72)	-0,102 (0,55)	-0,115 (0,50)
Broj zuba s GR**	-0,012 (0,95)	-0,109 (0,52)	0,110 (0,52)
Broj ploha zuba s GR**	0,079 (0,64)	-0,057 (0,74)	0,194 (0,25)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	-0,005 (0,98)	-0,023 (0,89)	0,176 (0,30)
CAL††	0,026 (0,88)	-0,084 (0,62)	0,156 (0,36)

\* C-reaktivni protein

† rezultat pothranjenosti i upale

‡ kronična bubrežna bolest

§ aproksimalni plak indeks

|| indeks krvareće papile

¶ prosječna dubina sondiranja

\*\* gingivalna recesija

†† razina kliničkog pričvrstka

U skupini nedijaliziranih ispitanika, značajna je negativna povezanost iPTH-a s brojem zuba s gingivalnom recesijom i s brojem ploha zuba s gingivalnom recesijom. Kod dijaliziranih ispitanika kod većih vrijednosti kalcija (Ca) veća je i prosječna dubina GR-a i CAL. Također,

kod većih vrijednosti fosfora (P) veći je broj zuba s GR-om i broj ploha zuba s GR-om (Tablica 5.25.).

Tablica 5.24. Povezanost citokina s parodontalnim statusom

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	IL-6* (prije dijalize)	IL-17A† (prije dijalize)	TNF α‡ (prije dijalize)
<b>KBB§ (3. i 4.st.)</b>			
Broj zuba	-0,061 (0,71)	0,079 (0,63)	0,147 (0,37)
API   (%)	<b>0,506 (0,001)</b>	0,030 (0,86)	0,031 (0,85)
BPI¶	0,073 (0,66)	0,070 (0,67)	-0,156 (0,34)
PD** (mm)	0,198 (0,23)	0,202 (0,22)	-0,011 (0,95)
Broj zuba s GR††	0,063 (0,71)	-0,015 (0,93)	
Broj ploha zuba s GR††	0,106 (0,52)	0,006 (0,97)	-0,071 (0,67)
Prosječna dubina GR-a†† (mm)	-0,143 (0,39)	-0,061 (0,71)	-0,224 (0,17)
CAL‡‡	0,048 (0,77)	0,032 (0,85)	-0,158 (0,34)
<b>KBB§ (5. stupanj)</b>			
Broj zuba	-0,208 (0,20)	0,120 (0,46)	0,125 (0,44)
API   (%)	0,255 (0,13)	0,278 (0,09)	0,241 (0,15)
BPI¶)	-0,106 (0,53)	0,134 (0,43)	0,070 (0,68)
PD** (mm)	0,311 (0,06)	0,229 (0,17)	0,144 (0,40)
Broj zuba s GR††	0,181 (0,28)	-0,102 (0,55)	-0,029 (0,87)
Broj ploha zuba s GR††	0,264 (0,11)	-0,190 (0,26)	-0,061 (0,72)
Prosječna dubina GR-a†† (mm)	0,156 (0,36)	-0,271 (0,11)	-0,076 (0,66)
CAL‡‡	0,288 (0,08)	-0,129 (0,45)	-0,010 (0,95)
<b>KBB§ (5. stupanj) – poslije dijalize</b>			
Broj zuba	-0,112 (0,49)	0,165 (0,31)	0,087 (0,59)
API   (%)	0,183 (0,28)	0,212 (0,21)	0,217 (0,20)
BPI¶	-0,100 (0,56)	0,235 (0,16)	0,004 (0,98)
PD** (mm)	<b>0,366 (0,03)</b>	0,284 (0,09)	0,195 (0,25)
Broj zuba s GR††	0,270 (0,11)	-0,066 (0,70)	0,038 (0,82)
Broj ploha zuba s GR††	0,302 (0,07)	-0,174 (0,30)	0,017 (0,92)
Prosječna dubina GR-a†† (mm)	0,189 (0,26)	-0,261 (0,12)	-0,092 (0,59)
CAL‡‡	0,329 (0,05)	-0,116 (0,49)	0,031 (0,86)

\* interleukin 6

† interleukin 17A

‡ čimbenik tumorske nekroze α

§ kronična bubrežna bolest

|| aproksimalni plak indeks

¶ indeks krvareće papile

\*\* prosječna dubina sondiranja

†† gingivalna recesija

‡‡ razina kliničkog pričvrstka

Tablica 5.25. Povezanost mineralno-koštanog metabolizma s obzirom na skupine i parodontalni status

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	kalcij [mmol/L]	fosfor[mmol/L]	iPTH* [ng/L]
<b>KBB† (3. i 4.stupanj)</b>			
Broj zuba	-0,103 (0,53)	0,110 (0,54)	0,060 (0,71)
API‡ (%)	-0,240 (0,14)	0,216 (0,23)	-0,067 (0,68)
BPI§	-0,138 (0,40)	-0,017 (0,93)	0,164 (0,32)
PD   (mm)	0,004 (0,98)	0,151 (0,40)	-0,259 (0,11)
Broj zuba s GR¶	-0,004 (0,98)	-0,172 (0,34)	<b>-0,335 (0,03)</b>
Broj ploha zuba s GR¶	0,037 (0,83)	-0,230 (0,20)	<b>-0,316 (0,04)</b>
Prosječna dubina GR-a¶ (mm)	0,290 (0,07)	-0,076 (0,67)	-0,108 (0,51)
CAL**	0,146 (0,37)	0,010 (0,96)	-0,139 (0,40)
<b>KBB† (5. stupanj)</b>			
Broj zuba	0,108 (0,51)	-0,004 (0,98)	0,108 (0,51)
API‡ (%)	-0,129 (0,45)	0,150 (0,38)	-0,197 (0,24)
BPI§	-0,300 (0,07)	0,001 (0,99)	0,180 (0,29)
PD   (mm)	0,009 (0,96)	0,061 (0,71)	-0,185 (0,27)
Broj zuba s GR¶	0,224 (0,18)	<b>0,408 (0,01)</b>	-0,118 (0,49)
Broj ploha zuba s GR¶	0,181 (0,29)	<b>0,342 (0,04)</b>	-0,163 (0,34)
Prosječna dubina GR-a¶ (mm)	<b>0,386 (0,02)</b>	0,234 (0,16)	-0,067 (0,69)
CAL**	<b>0,354 (0,03)</b>	0,230 (0,17)	-0,155 (0,36)

\* intaktni paratireoidni hormon

† kronična bubrežna bolest

‡ aproksimalni plak indeks

§ indeks krvareće papile

|| prosječna dubina sondiranja

¶ gingivalna recesija

\*\* razina kliničkog pričvrstka

U skupini nedijabetičara ispitanici s većim IL-6 imaju manji broj zuba (Rho = -0,340, P = 0,03), veći API (Rho = 0,402, P = 0,008), veći CAL (Rho = 0,314, P = 0,04) i obratno. Kod dijabetičara značajna je povezanost IL-6 s API (Rho = 0,413, P = 0,02) (Tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Povezanost citokina s parodontalnim statusom (Spearmanov koeficijent korelacije) kod dijabetičara i nedijabetičara

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	IL-6* (prije dijalize)	IL-17A† (prije dijalize)	TNF α‡ (prije dijalize)
<b>Nedijabetičari</b>			
Broj zuba	<b>-0,340 (0,03)</b>	0,140 (0,37)	0,231 (0,14)
API§ (%)	<b>0,402 (0,008)</b>	0,240 (0,13)	-0,091 (0,57)
BPI	0,034 (0,83)	0,025 (0,88)	-0,102 (0,52)
PD¶ (mm)	0,247 (0,12)	0,264 (0,09)	-0,139 (0,38)
Broj zuba s GR**	0,073 (0,65)	-0,128 (0,42)	-0,271 (0,08)
Broj ploha zuba s GR**	0,154 (0,33)	-0,227 (0,15)	-0,250 (0,11)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	0,220 (0,16)	-0,223 (0,16)	-0,227 (0,15)
CAL††	<b>0,314 (0,04)</b>	-0,177 (0,26)	-0,184 (0,24)
<b>Dijabetičari</b>			
Broj zuba	-0,184 (0,27)	0,019 (0,91)	0,108 (0,53)
API§ (%)	<b>0,413 (0,02)</b>	0,120 (0,49)	0,288 (0,09)
BPI	-0,080 (0,65)	0,149 (0,40)	-0,051 (0,78)
PD¶ (mm)	0,161 (0,36)	0,076 (0,67)	0,246 (0,16)
Broj zuba s GR**	-0,097 (0,59)	-0,089 (0,62)	0,168 (0,34)
Broj ploha zuba s GR**	0,096 (0,59)	-0,069 (0,70)	0,132 (0,46)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	-0,161 (0,36)	-0,175 (0,32)	-0,097 (0,58)
CAL††	-0,019 (0,91)	-0,055 (0,76)	0,022 (0,90)

\* interleukin 6

† interleukin 17A

‡ čimbenik tumorke nekroze α

§ aproksimalni plak indeks

|| indeks krvareće papile

¶ prosječna dubina sondiranja

\*\* gingivalna recesija

†† razina kliničkog pričvrstka

U skupini nepušača IL-6 je u pozitivnoj značajnoj vezi s aproksimalnim plak indeksom (Rho = 0,435, P = 0,001), a kod pušača u značajnoj, ali negativnoj vezi s brojem zuba (Rho = -0,511, P = 0,02) i pozitivnoj vezi s razinom gubitka pričvrstka (Rho = 0,473, P = 0,04) (Tablica 5.27.).



Tablica 5.27. Povezanost citokina s parodontalnim statusom (Spearmanov koeficijent korelacije) kod pušača i nepušača

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	IL-6* (prije dijalize)	IL-17A† (prije dijalize)	TNF α‡ (prije dijalize)
<b>Nepušači</b>			
Broj zuba	-0,178 (0,18)	0,194 (0,14)	0,150 (0,26)
API§ (%)	<b>0,435 (0,001)</b>	0,158 (0,25)	0,208 (0,12)
BPI	0,010 (0,94)	0,181 (0,18)	0,050 (0,72)
PD¶ (mm)	0,173 (0,20)	0,201 (0,14)	0,145 (0,29)
Broj zuba s GR**	-0,023 (0,87)	-0,109 (0,42)	-0,181 (0,18)
Broj ploha zuba s GR**	0,124 (0,36)	-0,183 (0,17)	-0,181 (0,18)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	-0,002 (0,99)	-0,166 (0,22)	-0,126 (0,35)
CAL††	0,067 (0,63)	-0,08 (0,54)	-0,054 (0,69)
<b>Pušači</b>			
Broj zuba	<b>-0,511 (0,02)</b>	-0,226 (0,31)	0,148 (0,51)
API§ (%)	0,329 (0,16)	0,224 (0,34)	-0,037 (0,88)
BPI	-0,115 (0,63)	-0,244 (0,30)	-0,371 (0,11)
PD¶ (mm)	0,309 (0,19)	0,304 (0,19)	-0,034 (0,89)
Broj zuba s GR**	0,110 (0,65)	-0,060 (0,80)	0,292 (0,21)
Broj ploha zuba s GR**	0,242 (0,31)	-0,122 (0,61)	0,070 (0,77)
Prosječna dubina GR-a** (mm)	0,393 (0,09)	-0,219 (0,35)	0,135 (0,57)
CAL††	<b>0,473 (0,04)</b>	-0,054 (0,82)	0,087 (0,72)

\* interleukin 6

† interleukin 17A

‡ čimbenik tumorke nekroze α

§ aproksimalni plak indeks

|| indeks krvareće papile

¶ prosječna dubina sondiranja

\*\* gingivalna recesija

†† razina kliničkog pričvrstka

## 5.1. Utjecaj prediktora na težu kliničku sliku parodontalnog statusa

Logističkom regresijom ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti teži parodontalni status (zavisna varijabla) koji je određen kliničkim gubitkom pričvrstka većim od 3 mm. Za nezavisne varijable uzeli smo varijable koje su se pokazale značajne ili se kao značajne spominju u literaturi: indeks tjelesne mase, pušenje, kronična bubrežna bolest, MIS, citokini IL 6, IL 17a i TNF- $\alpha$ , intaktni paratireoidni hormon, kalcij i fosfor.

Utjecaj pojedinih prediktora na pojavnost teže slike parodontalnog statusa prikazan je Tablicom 5.28.

Tablica 5.28. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije teža slika parodontalnog statusa – univarijantna regresijska analiza

Obilježje	$\beta^*$	Standardn a pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp $\beta$ )	95% CI † za Exp $\beta$
Svi ispitanici						
BMI‡	-0,03	0,04	0,49	0,48	0,97	0,89 – 1,05
Pušenje (pušači)	-1,09	0,63	0,30	0,08	0,12	0,09 – 1,15
KBB§ (KBB – V)	-1,03	0,65	2,51	0,11	0,36	0,09 – 1,28
MIS	-0,20	0,09	4,32	0,03	0,82	0,67 – 0,99
CRP¶	-0,02	0,02	1,82	0,18	0,98	0,94 – 1,01
IL-6**	-0,01	0,04	0,09	0,77	0,98	0,92 – 1,06
IL-17A††	0,04	0,03	0,02	0,89	1,004	0,95 – 1,07
TNF- $\alpha$ ‡‡	0,03	0,04	0,61	0,43	1,303	0,96 – 1,11
iPTH§§	0,002	0,01	3,96	0,04	0,99	0,99 – 1,00
Kalcij	2,97	1,46	4,08	0,04	19,5	1,09 – 348,1
Fosfor	-1,28	0,73	3,08	0,38	0,27	0,07 – 1,16

\* regresijski koeficijent

† 95 % interval pouzdanosti

‡ indeks tjelesne mase

§ kronična bubrežna bolest

|| rezultat pothranjenosti i upale

¶ C-reaktivni protein

\*\* interleukin 6

†† interleukin 17A

‡‡ čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

§§ intaktni paratireoidni hormon

Za izvođenje modela predviđanja teže slike parodontalnog statusa primijenjena je multivarijantna logistička regresija u skupini svih ispitanika.

Koristila se kod odabira prediktora engl. *Stepwise* logistička regresija, primijenio se kriterij statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij je u istraživanju odabrana granična vrijednost statistička značajnost od 0,20.

Samo je jedan nezavisni prediktor dao jedinstveni statistički značajan doprinos modelu i to je kalcij (Ca) (Hosmer – Lemeshow test,  $P = 0,52$ ). Model je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 10,1$ ,  $P = 0,002$ ), i u cjelini objašnjava između 13,4 % (po Cox & Snell) i 22,4 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti teže slike parodontalnog statusa, te točno klasificira 82,9 % slučajeva (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Predviđanje vjerojatnosti da se kod ispitanika razvije teža slika parodontalnog statusa

Obilježje	$\beta^*$	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp $\beta$ )	95% CI za Exp $\beta^\dagger$
Kalcij	6,24	2,22	7,9	<b>0,005</b>	513,7	6,6 – 39946,7
Konstanta	-11,9	4,7	6,4	<b>0,01</b>		

\* regresijski koeficijent

† 95 % interval pouzdanosti

## 6. Rasprava

KBB je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice i povezan je sa stanjem kronične sistemske upale koje se može očitovati povišenim razinama upalnih biomarkera u serumu. Osim toga KBB je stanje smanjenog imunološkog statusa i kao takvo čini organizam oboljelih podložnim za brojne komplikacije i komorbiditete. PB također pripada najrasprostranjenijim stanjima današnjice, te se često povezuje s drugim sistemskim bolestima.

Treba napomenuti da je ovo prvo istraživanje međudjelovanja PB-a i KBB-a provedeno u Hrvatskoj. Iako je hrvatska znanstvena zajednica u dentalnoj medicini mala, neka od istraživanja koja se provode u samom su vrhu svjetske znanstvene literature, u čemu istraživanje odnosa oralne i sistemske patologije svakako prednjači.

Pokazalo se da su gotovo svi pacijenti u ovom istraživanju oboljeli od PB-a (podaci za 76 ispitanika uvršteni su u analizu podataka). Iako nema konkretnih epidemioloških podataka za Republiku Hrvatsku, može se reći da je PB rasprostranjen u Hrvatskoj, a službeni podatci Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske mogu se, nažalost, ograničiti samo na podatke iznesene u Strateškom planu promicanja i zaštite oralnog zdravlja iz 2015. godine, gdje se navodi da je gotovo 80 % populacije zahvaćeno nekim oblikom PB-a, no taj se podatak ne može potvrditi publiciranim epidemiološkim istraživanjima (147).

### 6.1. Analiza antropometrijskih mjerenja i komorbiditeta

Rezultati općih podataka među skupinama pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u dobi i spolu među skupinama. Najčešći uzrok KBB-a bio je DM, tj. KBB je nastao kao komplikacija dijabetesa što odgovara već poznatim epidemiološkim podacima iz studija koje su obuhvatile mnogo veći broj ispitanika nego naša (94, 95). DM je osobito zanimljiv i kao komorbiditet jer je dobro dokazana i njegova povezanost s PB-om, te je kao takav dodatni čimbenik rizika za pogoršanje i KBB-a, ali i PB-a.

S obzirom na tjelesnu masu i BMI, nešto više pretilih bilo je u skupini KBB-a 3. i 4. stupnja, no ta razlika među ispitivanim skupinama nije bila statistički značajna. Prema nekim istraživanjima postoji povećanje zaliha masti kod bolesnika na hemodijalizi i ono za njih djeluje protektivno, osobito za one koji su u terminalnoj fazi bolesti. Povećanje volumena masti događa

se na račun pojačane razgradnje mišića i proteina. Dokazano je da povećani BMI u ranijim stadijima KBB-a nije prediktor većeg preživljenja u tih bolesnika (148, 149).

Od komorbiditeta ispitanici u obje skupine najčešće su imali hipertenziju, te DM. U hemodijaliziranih ispitanika bio je i nešto veći postotak srčanih bolesti što je očekivani rezultat jer su upravo kardiovaskularne komplikacije najčešći tip komplikacija i veliki uzrok mortaliteta u tih bolesnika. U skupini nedijaliziranih ispitanika od komorbiditeta možemo još izdvojiti hiperlipoproteinemiju i dislipidemiju.

U skupini ispitanika na hemodijalizi rezultati su pokazali vrlo visok postotak sekundarne anemije (45 %) i sekundarnog hiperpartireoidizma (73 %). Sekundarna se anemija u značajnom postotku (55 %) istraživanjem potvrdila i u skupini nedijaliziranih ispitanika. Ta komplikacija KBB-a predstavlja veliki problem i svakako se željezo mora adekvatno nadomjestiti peroralno ili intravenski (150).

Najčešće korišteni lijekovi u obje skupine bili su antihipertenzivi i ukupno ih je 96% ispitanika koristilo. Diuretike smo izdvojili kao zasebnu skupinu korištenih lijekova i njihovo je korištenje bilo značajno veće u nedijaliziranoj skupini ispitanika. Hipertenzija je najučestaliji komorbiditet i komplikacija kod bolesnika s KBB-om. Osim što je često i uzrok, u preostalog se broja bolesnika javlja kao komplikacija tako da su ta dva stanja međusobno jako povezana i zahtijevaju dobro kliničko i farmakološko liječenje kako ne bi došlo do pogoršanja stanja jedne ili druge bolesti (151). Upravo su brojna istraživanja pokazala da je liječenje hipertenzije kod bolesnika s KBB-om često neadekvatno (152, 153).

U analizi uzimanih lijekova rezultati su pokazali da je preko 71% ispitanika na hemodijalizi uzimalo neku vrstu nadomjeska kalcija. Vrlo česta komplikacija hemodijalize ostaje poremećaj mineralno-koštanog metabolizma kalcija, fosfora, vitamina D i paratireoidnog hormona. Vrlo je važno nadomjestiti u tih bolesnika vitamine i minerale kako bi koštani poremećaj bio što manji. Time se ujedno i preventivno djeluje na stanje parodontalnog statusa i potpornog aparata zuba (154, 155).

## 6.2. Analiza parodontalnog statusa

Analizirana parodontalna obilježja nisu pokazala statistički značajnu razliku među ispitivanim skupinama. Ranija istraživanja koja su ispitivala razlike u parodontalnom statusu među dijaliziranim i zdravim ispitanicima pokazala su značajno lošiji oralni status u dijaliziranih bolesnika (156, 157). Po nekim parodontalnim pokazateljima kao što je GR čak su ispitanici na hemodijalizi imali bolji nalaz.

Ipak, rezultati su pokazali da je visok postotak ispitanika prema razini gubitka kliničkog pričvrstka imao umjereni ili uznapredovali parodontitis (67,1 % i 15,8 %). Ti se rezultati nisu statistički značajno razlikovali među skupinama, ali sigurno pokazuju da je stupanj parodontalnog oštećenja u bolesnika s KBB-om viši negoli u zdravih ispitanika. Jedan od mogućih razloga zašto nije bilo statistički značajnije razlike među ispitanicima možda leži i u tome što je razlika u stupnju bolesti bila mala (samo jedan do dva stupnja), te opći upalni pokazatelji nisu pokazali značajniju razliku i utjecaj na pogoršanje parodontalne bolesti.

Posebnu smo analizu izveli za ispitanike na hemodijalizi koji još k tome primaju neki od nadomjestaka kalcija. U usporedbi s hemodijaliziranim ispitanicima koji ne primaju nadomjestak kalcija, nije bilo značajnije razlike u parodontalnom statusu i nadomjesni kalcij nije pozitivno utjecao na stanje potpornog aparata zuba. Razlog za to moguće leži i u činjenici da je koštani metabolizam zapravo jako oštećen kod dijaliziranih bolesnika, te da nadomjestni kalcij ne može dovesti do poboljšanja parodontalnog statusa.

Također, kod skupine ispitanika koji su na hemodijalizi rezultati nisu pokazali da bolja učinkovitost dijalize (mjerena URR-om, omjerom odstranjenja ureje) ima učinak na bolji parodontalni status. Dakle, učinkovitija hemodijaliza nije značila i bolji parodontalni status za naše ispitanike.

Kim i suradnici proveli su istraživanje u kojem su pokušali procijeniti profil parodontalnog stanja u pacijenata s KBB-om na dijalizi i njihov parodontalni rizik. Pregledali su 115 pacijenata na hemodijalizi, od kojih je 107 (93 %) bilo ozubljeno, a njihov je prosječan gubitak pričvrstka iznosio  $3,18 \pm 1,75$  mm, slično kao i kod dijela ispitanika u ovom istraživanju. Samo kod jednog pacijenta nije bio dijagnostičiran PB. Suprotno od rezultata ovog istraživanja, Kim i sur. našli su značajno povišene rizike u pacijenata s teškim oblicima PB-a. Zaključno, naveli su da je procjena parodontalnog rizika korisno sredstvo za izradu individualizirane parodontalne terapije za poboljšanje općeg zdravlja (158).

Hou i suradnici retrospektivno su ispitivali karakteristike i relevantne faktore rizika za PB u pacijenata na hemodijalizi. Pokazalo se da se incidencija PB-a povećava s dobi, a da je vjerojatnost da pacijenti na hemodijalizi razviju PB bila veća ako su bili muškoga spola, pušači ili dijabetičari. Pacijenti na hemodijalizi koji su bolovali od PB-a imali su veće razine ukupnog kolesterola, visoko osjetljivog CRP-a i više razine leukocita u perifernoj krvi od pacijenata koji nisu bolovali od PB-a. Logistička regresijska analiza pokazala je da su dijabetes, ukupni kolesterol, CRP i broj limfocita u perifernoj krvi bili nezavisni faktori rizika za razvoj PB-a, dok su četkanje dva puta dnevno i serumske razine kalcija bili povoljni faktori za održavanje stanja bez PB-a. Analogno tome, u ovom smo istraživanju utvrdili da je kalcij bio jedini nezavisni prediktor za težu kliničku sliku PB-a, što je u potpunosti u skladu s navodima ovog istraživanja o ključnoj ulozi kalcija kao faktora protiv nastanka i progresije PB-a. Zaključno se može reći da su Hou i suradnici naveli kako je identifikacija faktora rizika teoretski temelj za prevenciju i poboljšanje stanja parodontalnih tkiva u bolesnika na hemodijalizi (159).

### **6.3. Analiza laboratorijskih obilježja**

Opsežna laboratorijska analiza koja je učinjena svim ispitanicima pokazala je dosta razlika među ispitivanim skupinama. Tako su ispitanici na dijalizi imali značajno niža obilježja eritrocita, hemoglobina, hematokrita, željeza, TIBC-a, UIBC-a, urata, kalcija, ukupnih proteina i albumina, lipidnog statusa i kolesterola koji su značajnije bili viši u skupini nedijaliziranih ispitanika. Nedijalizirani bolesnici imali su niže vrijednosti kreatinina. Značajnije razlike u CRP-u među ispitivanim skupinama nije bilo. Inače su brojna istraživanja pokazala da je razina CRP-a viša u dijaliziranih bolesnika negoli u onih koji su zdravi ili imaju niži stupanj KBB-a (160, 161). To se obilježje pokazalo kao vrlo nespecifičan pokazatelj upale i lošijeg stanja organizma, te kao takav često daje varijabilne rezultate.

Ispitanici koji nisu bili na hemodijalizi pokazali su pozitivnu korelaciju između razine CRP-a i CAL-a, a to je podatak koji se redovito pokazuje u istraživanjima. Najnovije istraživanje Torrungruanga i sur. (2019) u skladu je s rezultatima ovog istraživanja u smislu da su pokazali da je veći CAL bio pozitivno koreliran s vrijednostima CRP-a većim od 3 mg/l (162).

Dijalizirani ispitanici imali su nešto veće, ali ne i statistički značajno veće vrijednosti CRP-a.

#### **6.4. Glasgow prognostic score**

*Glasgow prognostic score* koristi se inače za procjenu ishoda liječenja različitih karcinoma (163, 164), no isto se tako u pojedinim istraživanjima koristio kao prediktor upale i prognostički čimbenik za liječenje nekih stanja kao što je infarkt miokarda (165). S obzirom na to da se za njegov izračun kao obilježja koriste vrijednosti CRP-a i serumskih albumina, te na taj način procjenjuje stanje opće upale organizma povezano s višim vrijednostima CRP-a i nižim vrijednostima serumskih albumina, u našem smo ga istraživanju odlučili koristiti kao mjeru procjene upale i usporedili ga sa stupnjem KBB-a i stupnjem parodontalne bolesti.

Među ispitivanim skupinama dijaliziranih i nedijaliziranih ispitanika nije bilo razlike u GPS-u, kao što nije bilo razlike ni među ispitanicima s različitim parodontalnim statusom.

#### **6.5. Sindrom pothranjenosti i upale**

Sveobuhvatni test sindroma pothranjenosti i upale pokazao je značajno veće vrijednosti za hemodijaliziranu skupinu ispitanika. Detaljno objašnjen u metodama ovaj je test pokazao da zapravo bolesnici na hemodijalizi imaju značajno veći opseg malnutricije i upale negoli ispitanici s KBB-om nižeg stupnja. Kada smo taj test usporedili s parodontalnim statusom, nije se pokazalo da ispitanici s većim MIS-om imaju lošiji parodontalni status.

Utvrđena je pozitivna povezanost između stupnja KBB-a i PB-a, iako nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na stupanj KBB-a po pitanju zahvaćenosti PB-om. Neki od elemenata koji su potvrdili tu povezanost jesu činjenica da je veći MIS bio statistički značajno povezan s većom upalom parodontalnih tkiva mjerenom krvarenjem pri sondiranju, u pacijenata koji nisu bili na hemodijalizi.

Iako se pokazao kao izvrstan prediktor upale i pothranjenosti u brojnim kroničnim i akutnim stanjima (165 - 168), za parodontalnu bolest u našem istraživanju nije pokazao takvu povezanost, ali je zato dobro korelirao sa stadijem KBB-a.



## 6.6. Analiza serumskih citokina

Analizirali smo ukupno tri serumska citokina: IL-6, IL-17A i TNF- $\alpha$ . IL-6 citokin je koji se brzo, ali prolazno proizvodi u stanjima različite upale i ozljeda tkiva i učinkovito podiže razine CRP-a, pojedinih komponenti komplemента i na taj način učinkovito aktivira imunološki sustav. Nespecifičan je za vrstu organa i tkiva u kojem se upala događa (169). Brojna istraživanja pokazala su da ima veliku ulogu u različitim fazama KBB-a, te je uključen u upalne odgovore i imunološke reakcije koje se događaju tijekom ovog složenog metaboličkog stanja (170, 171).

Kada govorimo o povezanosti IL-6 i PB, brojne su studije pokazale njegovu ulogu i povišenu razinu što u parodontalnom tkivu, što u sastavu sline i gingive. Također neke od njih dokazale su povišene vrijednosti tog interleukina u serumu kao jedan od mnogobrojnih dokaza da je PB zapravo sistemska bolest (172 - 174).

IL-17A citokin je iz porodice IL-17 koji su često odgovorni za brojna upalna, ali i autoimuna stanja, te je još dokazano često povezan sa psorijazom i psorijatičnim artritismom (175). Osim toga često je povišen u upalama dišnog sustava i astme (176). Kada govorimo o KBB-u, pojedina su istraživanja dokazala da on može služiti i kao imunomodulator, te da se može davati u niskim dozama u terapiji KBB-a, osobito one izazvane dijabetesom (177).

Uloga IL-17A i dalje je predmet brojnih istraživanja. Neka od njih osim što su dokazala povišene sistemske vrijednosti tog citokina u parodontitisu, također govore u prilog tome da on na neki način ima osteoklastno djelovanje, te svojom aktivnošću razara kosti, pa tako doprinosi razvoju i progresiji PB (178).

TNF- $\alpha$  dokazano je nespecifično povišen u vrlo širokom spektru stanja, čak sudjeluje i u patogenezi depresivnog poremećaja (179). Govoreći o povezanosti s KBB-om, dokazano je da ima veliku ulogu u radu bubrega, te u patofiziologiji raznih stanja, a osobito hipertenzije (180, 181).

Povezanost s PB dokazana je povećanim razinama tog citokina lokalno, ali i sistemski (182).

Naši rezultati pokazali su da su vrijednosti IL-6 bile značajno više u skupini dijaliziranih ispitanika što govori u prilog većeg upalnog stanja te skupine ispitanika. Također, serumske

razine tog citokina bile su povezane s većim aproksimalnim plak indeksom kod nedijalizirane skupine ispitanika, kao i s dubinom sondiranja kod hemodijalizirane skupine ispitanika.

Kada smo posebno analizirali ista obilježja za dijabetičare i nedijabetičare, pokazalo se da su vrijednosti IL-6 povezane s lošijim parodontalnim statusom kod dijabetičara. Slične rezultate dobili smo i kada smo ispitanike podijelili na pušače i nepušače, te se u skupini pušača razina IL-6 značajno više mogla povezati s lošijim parodontalnim statusom.

Preostala dva citokina nisu pokazala statistički značajne razlike među skupinama niti su se mogla dovesti u vezu s pojedinim promatranim obilježjima u parodontalnom statusu.

### **6.7. Sistemski pokazatelji upale i parodontalni status**

Ispitanici koji nisu na dijalizi imali su značajnu povezanost MIS-a s pojedinim pokazateljima lošijeg parodontalnog statusa dok su CRP i Glasgow prognostički zbroj imali čak i statistički značajno negativnu povezanost s lošijim parodontalnim statusom u skupini nedijaliziranih ispitanika.

Cholewa i suradnici ispitivali su povezanost parodontalnog statusa, upale, nutritivnog statusa i metaboličkih poremećaja kalcija i fosfata u pacijenata na hemodijalizi od kojih su 103 ispitanika imala zube. Pokazalo se da je broj zuba negativno korelirao sa serumskom razinom CRP-a, kao i da je dubina sondiranja negativno korelirala sa serumskim razinama albumina. Zaključili su da je veća vjerojatnost da se PB može pojaviti u ranijim fazama KBB-a, prije nego bolesnici započnu s hemodijalizom. Zanimljiv podatak iz ovog istraživanja bio je da je samo 36,9 % ispitanika imalo umjeren do teški parodontitis, dok je u ovom istraživanju nalaz mnogo lošiji po pitanju dijagnosticiranja PB-a (183).

### **6.8. Mineralno-koštani metabolizam**

Povezanost mineralno-koštanog metabolizma i parodontalnog statusa ispitivana je preko tri obilježja: kalcija, fosfora i intaktnog paratireoidnog hormona. Pokazalo se da su razine fosfora i intaktnog paratireoidnog hormona bile pozitivno korelirane s GR-om, dok je razina kalcija bila pozitivno korelirana s CAL-om. Kalcij je također bio jedini prediktor za težu kliničku sliku PB-a u pacijenata obiju skupina.

KBB vrlo rano u svojem razvoju daje poremećaj mineralno-koštanog metabolizma i on se pogoršava kako bolest napreduje. Rezultati istraživanja o lošijem parodontalnom statusu kod težih oblika KBB-a u većih epidemioloških studija govore u prilog značajnog mogućeg utjecaja KBB-a na parodontalni status (184 -186).

Naši rezultati pokazali su negativnu povezanost vrijednosti paratireoidnog hormona s GR-om, te povezanost viših razina kalcija i fosfora s lošijim parodontalnim statusom kod dijalizirane skupine ispitanika. Više sistemske vrijednosti kalcija i fosfora govore o pojačanoj koštanoj razgradnji, te na taj način mogu biti povezane s lošijim parodontalnim statusom. S obzirom na to da nismo radili radiološku koštanu analizu čeljusti, ne možemo pouzdano povezati KBB i parodontalnu bolest.

## **6.9. Daljnje mogućnosti istraživanja i šire implikacije**

Rezultati koje smo dobili ovim istraživanjem govore u prilog činjenici da je vrlo teško jasno odrediti tijek i razvoj kod složenih sistemskih bolesti i stanja kao što su KBB i PB. Brojne mogućnosti razvoja upale i komplikacija kod tih stanja čine gotovo nemogućim dokazati koji ih to točno zajednički čimbenici povezuju. Ono što je najzanimljivije jest činjenica da te dvije bolesti djeluju međusobno jedna na drugu i da se vjerojatno pogoršavanjem jedne, pogoršava i druga.

Naše istraživanje temeljili smo na povezanosti tih dviju bolesti preko proupalnih citokina. Rezultati su nam pokazali da bolesnici oboljeli od KBB-a i 3. i 4.stupnja, kao i oni na hemodijalizi imaju umjereno do značajno razvijenu kliničku sliku parodontalne bolesti u visokom postotku. Od analiziranih razina citokina, pokazalo se da je sistemsko upalno stanje tih dviju bolesti najbolje pokazano povišenim serumskim razinama IL-6. Više razine tog citokina bile su povezane s većim stupnjem KBB-a, ali i lošijim parodontalnim statusom, te se može reći da serumske razine tog citokina vrlo dobro odražavaju stanje upale u KBB i PB. Preostala dva citokina nisu nam pokazala statistički značajne rezultate u tom smislu.

Posebnu problematiku kod ovih bolesnika čine još i vrlo česti i brojni komorbiditeti, osobito DM. Posebna analiza nalaza samo dijabetičara među ispitanicima pokazala je također dobru povezanost IL-6 s lošijim parodontalnim statusom što potvrđuje ranija istraživanja o štetnom utjecaju PB-a na DM. Slične rezultate lošijeg parodontalnog statusa pokazali su

također i pušači, te je i kod njih bila povezana viša vrijednost serumskog IL-6 s lošijim parodontalnim statusom.

Ograničenja studije bila su ta što razlika u stupnju KBB-a među ispitivanim skupinama nije bila velika, te što u istraživanje nije bila uključena radiološka analiza koštanog statusa kako bi se sa sigurnošću mogao utvrditi utjecaj KBB-a na mineralno-koštani metabolizam i propadanje kosti.

Koliko znamo, ovo je jedno od prvih istraživanja u Hrvatskoj koje se bavilo povezanošću KBB-a i PB-a, te je u tom smislu vrijedno potvrditi neke epidemiološke podatke dobivene u ranijim istraživanjima. Također bi bilo vrijedno naše istraživanje upotpuniti analizom i nekih drugih sistemskih biomarkera upale, te moguće koštanom radiološkom analizom.

Jedan od najvažnijih zaključaka našeg istraživanja jest saznanje da bolesnici s KBB-om trebaju boljom oralnom higijenom, te češćim stomatološkim pregledima prevenirati progresiju parodontalne bolesti i na taj način smanjiti mogući dodatni upalni teret kod kroničnih bubrežnih bolesnika.

## 7. Zaključci

- Postotak ispitanika koji su imali umjereni i uznapredovali stadij parodontalne bolesti bio je visok u obje skupine ispitanika – 89,8% ispitanika u skupini nedijaliziranih, te 75,7 % u skupini ispitanika koji su na hemodijalizi.
- Ispitivane razine serumskih citokina pokazale su da je razina IL-6 bila povezana s većim stupnjem KBB-a, te također lošijim parodontalnim statusom. Ta je razina također bila značajno povišena kod dijabetičara i kod pušača.
- Razina paratireoidnog hormona negativno je korelirala s lošijim parodontalnim statusom, dok su povišene vrijednosti kalcija i fosfora u serumu bile povezane s lošijim parodontalnim statusom, što govori u prilog pojačane koštane razgradnje u ispitanika s višim stupnjem KBB.
- U skupini nedijaliziranih ispitanika oni ispitanici koji su imali veći MIS indeks imali su i lošiji parodontalni status, dok za dijalizirane ispitanike to nismo mogli zaključiti. Također vrijednosti CRP-a i Glasgow prognostičkog indeksa nisu korelirale s parodontalnim statusom.
- Nije se moglo utvrditi da je bolja učinkovitost hemodijalize (mjerena URR-om, omjerom odstranjenja ureje) imala učinak na bolji parodontalni status ispitanika.

## 8. Sažetak

**Cilj istraživanja:** Parodontalna bolest (PB) jedna je od najrasprostranjenijih bolesti danas. Riječ je o stanju kronične upale niske razine koja može aktivirati sistemski upalni odgovor organizma i na taj način dodatno opteretiti bolesnika s drugim sistemskim bolestima i oslabljenim imunološkim sustavom. Istraživanja su o povezanosti parodontalne bolesti s drugim sistemskim bolestima brojna, a do sada je najbolje istražena povezanost parodontalne bolesti i dijabetesa melitusa. Cilj našeg istraživanja bio je istražiti moguću povezanost parodontalne bolesti i kronične bubrežne bolesti (KBB) preko sistemskih razina proupalnih citokina.

**Ispitanici i metode:** U ovo presječno kohortno istraživanje uključeno je ukupno 80 bolesnika podijeljenih u dvije skupine ovisno o stupnju kronične bubrežne bolesti od kojeg boluju. U prvu skupinu uvrstili smo ispitanike s 5.stupnjem kronične bubrežne bolesti koji se liječe hemodijalizom, a u drugu ispitanike s 3.i 4.stupnjem kronične bubrežne bolesti. Svima su uzeti podatci iz anamneze i medicinske dokumentacije, učinjena je opsežna laboratorijska analiza i ELISA analiza razine citokina: interleukin 6 (IL-6), interleukin 17A (IL-17A) i tumorski faktor nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) u serumu. Svim ispitanicima učinjen je kompletan parodontološki pregled i uzet kompletan parodontalni status. Podatci su međusobno analizirani i uspoređeni među skupinama.

**Rezultati:** Rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u parodontalnom statusu među skupinama. Razine IL-6 bile su značajno više u skupini ispitanika koji su na hemodijalizi ( $P=0,004$ ) i bile su povezane s lošijim parodontalnim statusom. Razine preostala dva citokina nisu pokazale statistički značajnu razliku. Lošiji parodontalni status također su imali i dijabetičari, te pušači.

**Zaključak:** Povišene razine interleukina 6 u skupini ispitanika na hemodijalizi koje su i povezane s lošijim parodontalnim statusom govore da je moguće da lošiji parodontalni status svojim dodatnim upalnim opterećenjem može pogoršati stanje kronične bubrežne bolesti.

**Ključne riječi:** parodontalna bolest, kronična bubrežna bolest, hemodijaliza, upala, citokini

## 9. Summary

### Periodontal disease and chronic kidney disease

**Objectives:** Periodontal Disease (PD) is one of the most common diseases today. It is believed that low-grade level of chronic inflammation and release of bacterial toxins and inflammatory mediators in the bloodstream aggravate a chronic systemic disease. Numerous studies have shown the association of periodontal disease and various chronic systemic diseases, such as diabetes mellitus and cardiovascular disease. The purpose of our research was to investigate the possible association of periodontal disease and chronic kidney disease (CKD) via the inflammatory cytokines path.

**Subjects and methods:** In this cross-sectional study, we surveyed a total of 80 subjects divided into two groups. First group included subjects with CKD stages 3 and 4, and the second group included patients with CKD stage 5, who are treated with hemodialysis. We compared the periodontal status among the groups, as well as the serum levels of different cytokines: interleukin 6, interleukin 17A and tumor necrosis factor  $\alpha$ .

**Results:** The results showed no significant differences in the periodontal status among groups, but interleukin 6 levels were significantly higher in the hemodialysis group of patients ( $P=0,004$ ) and were also associated with a poorer periodontal status. Diabetic patients and smokers also had poorer periodontal status.

**Conclusion:** Elevated interleukin 6 levels in the hemodialysis group associated with poorer periodontal status indicate that it may be possible that a worse periodontal status can deteriorate chronic disease such as CKD with additional inflammatory burden.

**Keywords:** periodontal disease, chronic kidney disease, hemodialysis, inflammation, cytokines

## 10. Literatura

1. Zekeridou A, Mombelli A, Cancela J, Courvoisier D, Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: What is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clin Exp Dent Res*. 2019 Jan 24;5(2):128-135.
2. John V, Alqallaf H, De Bedout T. Periodontal Disease and Systemic Diseases: An Update for the Clinician. *J Indiana Dent Assoc*. 2016;95(1):16-23.
3. Katz PP, Wirthlin M, Szpunar SM, Selby JV, Showstack JA. Epidemiology and prevention of periodontal disease in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 1991;14(5):375-85.
4. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, i sur. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2011;55(1):21-31.
5. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, i sur. Assessment of risk for periodontal disease. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-7.
6. Cheng Z, Meade J, Mankia K, i sur. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Feb;31(1):19-30.
7. Montenegro MM, Ribeiro IWJ, Kampits C, Saffi MAL, Furtado MV, Polanczyk CA, i sur. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months. *J Clin Periodontol*. 2019 Mar; 46(3):321-331.
8. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K. Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod*. 2019 Jun; 45(6):681-690.
9. Kang SH, Cho KH, Do JY. Association between periodontitis and cardiometabolic risk: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2014. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214731.
10. Mathews MJ, Mathews EH, Mathews GE. Oral health and coronary heart disease. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):122.
11. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, i sur. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res*. 2017;3(1):10-27.



12. Spiropoulou A, Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulos K, Tsalikis L. Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019 Mar 20;89(1).
13. Hoare A, Soto C, Rojas-Celis V, Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 27;2019:1029857.
14. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-34.
15. Rees TD. The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am*. 1994;38(3):447-63.
16. Mawardi HH, Elbadawi LS, Sonis ST. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Med J*. 2015;36(2):150-158.
17. Grubbs V, Garcia F, Jue BL, et al. The Kidney and Periodontal Disease (KAPD) study: A pilot randomized controlled trial testing the effect of non-surgical periodontal therapy on chronic kidney disease. *Contemp Clin Trials*. 2016;53:143-150.
18. Ricardo AC, Athavale A, Chen J, i sur. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Nephrol*. 2015;16:97.
19. Zhang J, Jiang H, Sun M, Chen J. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):269.
20. Wolf HF, Rateitschak-Plüss E, Rateitschak K. *Parodontologija Stomatološki atlas*. 3.izd. Naklada Slap; 2008.
21. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14(0 14):S51–S69.
22. Silva N, Abusleme L, Bravo D, i sur. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):329-355.
23. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, i sur. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Sep;53(9):1532-7.
24. Yang H, Xiao L, Zhang L, Deepal S, Ye G, Zhang X. Epidemic trend of periodontal disease in elderly Chinese population, 1987-2015: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:45000.
25. Feres M, Teles F, Teles R, Figueiredo LC, Faveri M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):30-53.

26. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Egger P, *i sur*. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
27. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
28. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, *i sur*. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015 May; 86(5): 611-622.
29. Borrell LN, Talih M. Examining periodontal disease disparities among U.S. adults 20 years of age and older: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2004. *Public Health Rep.* 2012;127(5):497-506.
30. Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, *i sur*. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(8):743–752.
31. Caton, J, Armitage, G, Berglundh, T, *i sur*. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018; 45( Suppl 20): S1-S8.
32. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, Paster B, Haffajee A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):95-162.
33. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health.* ;15 Suppl 1(Suppl 1):S6.
34. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994;5:78-111.
35. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000.* 1994;5:7-25.
36. Socransky SS, Haffajee AD. Implications of periodontal microbiology for the treatment of periodontal infections. *Compend Suppl.* 1994:S684-685, 688-693; quiz S714-687.
37. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, *i sur*. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol.* 2001;183:3770-83.
38. Roshna T, Nandakumar K. Generalized aggressive periodontitis and its treatment options: case reports and review of the literature. *Case Rep Med.* 2012;2012:535321.
39. Elamin A, Ali RW, Bakken V. Putative periodontopathic bacteria and herpes viruses interactions in the subgingival plaque of patients with aggressive periodontitis and healthy controls. *Clin Exp Dent Res.* 2017;3(5):183-190.

40. Miller KA, Branco-de-Almeida LS, Wolf S, i sur. Long-term clinical response to treatment and maintenance of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):158-168.
41. Haubek D, Johansson A. Pathogenicity of the highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its geographic dissemination and role in aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol*. 2014;6:10.3402/jom.v6.23980.
42. Huang N, Gibson FC, 3rd. Immuno-pathogenesis of Periodontal Disease: Current and Emerging Paradigms. *Curr Oral Health Rep*. 2014;1:124-32.
43. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34:235-49.
44. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997;14:33-53.
45. Sakanaka A, Kuboniwa M, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A. Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. *Sci Rep*. 2017;7:42818.
46. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:177-206.
47. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J*. 2017;67(6):332-343.
48. Borrell LN, Burt BA, Neighbors HW, Taylor GW. Social factors and periodontitis in an older population. *Am J Public Health*. 2004;94:748-54.
49. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol*. 1994;65:468-78.
50. Nagarajan R, Miller CS, Dawson D 3rd, Al-Sabbagh M, Ebersole JL. Cross-talk between clinical and host-response parameters of periodontitis in smokers. *J Periodontal Res*. 2017;52(3):342-352.
51. Nagarajan R, Al-Sabbagh M, Dawson D 3rd, Ebersole JL. Integrated biomarker profiling of smokers with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(3):238-246.
52. Lu H, Xu M, Wang F, i sur. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor- $\alpha$  signaling. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e223.
53. Zhao YJ, Li Q, Cheng BX, Zhang M, Chen YJ. Psychological stress delays periodontitis healing in rats: the involvement of basic fibroblast growth factor. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:732902.

54. Lee W, Lim SS, Kim B, Won JU, Roh J, Yoon JH. Relationship between long working hours and periodontitis among the Korean workers. *Sci Rep.* 2017;7(1):7967.
55. de Vries TJ, Andreotta S, Loos BG, Nicu EA. Genes Critical for Developing Periodontitis: Lessons from Mouse Models. *Front Immunol.* 2017;8:1395.
56. Cavalla F, Biguetti CC, Melchiades JL, i sur. Genetic Association with Subgingival Bacterial Colonization in Chronic Periodontitis. *Genes (Basel).* 2018;9(6):271.
57. Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, i sur. Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. *J Immunol.* 2014;192(12):6020-6027.
58. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):116-151.
59. Ioannidou E. The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis. *Front Public Health.* 2017;5:189.
60. Yu HC, Su NY, Huang JY, Lee SS, Chang YC. Trends in the prevalence of periodontitis in Taiwan from 1997 to 2013: A nationwide population-based retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov; 96(45):e8585.
61. Wu X, Offenbacher S, López NJ, i sur. Association of interleukin-1 gene variations with moderate to severe chronic periodontitis in multiple ethnicities. *J Periodontal Res.* 2015;50(1):52-61.
62. Weng H, Yan Y, Jin YH, Meng XY, Mo YY, Zeng XT. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis involving 6,162 individuals. *Sci Rep.* 2016;6:24812.
63. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques.* 1994;17:788-92.
64. Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, i sur. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res.* 1991;70:1431-5.
65. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(1):3-7.
66. Nakayama R, Nishiyama A, Shimada M. Bruxism-Related Signs and Periodontal Disease: A Preliminary Study. *Open Dent J.* 2018;12:400-405.
67. Murali RV, Rangarajan P, Mounissamy A. Bruxism: Conceptual discussion and review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S265-S270.

68. Arbes SJ, Jr., Agustsdottir H, Slade GD. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health.* 2001;91:253-7.
69. Liu M, Jin J, Pan H, i sur. Effect of smokeless tobacco products on human oral bacteria growth and viability. *Anaerobe.* 2016;42:152-161.
70. Zhu C, Li F, Wong MC, Feng XP, Lu HX, Xu W. Association between Herpesviruses and Chronic Periodontitis: A Meta-Analysis Based on Case-Control Studies. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144319.
71. Rodrigues PM, Teixeira AL, Kustner EC, Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(3):348-355.
72. Priyanka S, Kaarthikeyan G, Nadathur JD, Mohanraj A, Kavarthapu A. Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and Torque Teno virus in subgingival and atheromatous plaques of cardiac patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21(6):456-460.
73. Gao Z, Lv J, Wang M. Epstein-Barr virus is associated with periodontal diseases: A meta-analysis based on 21 case-control studies. *Medicine (Baltimore).* ;96(6):e5980.
74. Vincent-Bugnas S, Vitale S, Mouline CC, i sur. EBV infection is common in gingival epithelial cells of the periodontium and worsens during chronic periodontitis. *PLoS One.* 2013;8(12):e80336.
75. Singer RE, Moss K, Kim SJ, Beck JD, Offenbacher S. Oxidative Stress and IgG Antibody Modify Periodontitis-CRP Association. *J Dent Res.* 2015;94(12):1698-1705.
76. Ebersole JL, Kirakodu S, Novak MJ, i sur. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2014;41(9):853-861.
77. Mesa F, O'Valle F, Rizzo M, i sur. Association between COX-2 rs 6681231 genotype and interleukin-6 in periodontal connective tissue. A pilot study. *PLoS One.* 2014;9(2):e87023.
78. Shyu KG, Choy CS, Wang DC, i sur. Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:289647.
79. Trindade F, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ, Amado F, Gomes PS, Vitorino R. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(9-10):748-761.

80. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64:57-80.
81. Cardoso EM, Reis M, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018 Jan; 130(1): 98-104.
82. Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 727-745.
83. Shi Q, Cai C, Xu J, Liu J, Liu H, Huo N. Is there an association between IFN- $\gamma$  +874A/T polymorphism and periodontitis susceptibility?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan ;96(25):e7288.
84. Slots, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017 Oct; 75(1): 7-23.
85. Kraatz, J, Hoang, H, Ivanovski, S, Ware, RS, Crocombe, LA. Periodontal diagnosis, treatment, and referral patterns of general dental practitioners. *J Invest Clin Dent*. 2019:e12411.
86. 1999 International International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol*. 1999;4:i, 1-112.
87. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Armitage GC. *Ann Periodontol*. 1999 Dec; 4(1):1-6.
88. Tonetti, MS, Sanz, M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019; 46: 398-405.
89. Rhee CM, Kovesdy CP. Epidemiology: Spotlight on CKD deaths—increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):199-200.
90. Schoolwerth A, Engalgau M, Hostetter T. A public health action plan is needed for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005;12:418-23.
91. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:18-23.
92. Valika A, Peixoto AJ. Hypertension Management in Transition:From CKD to ESRD.*Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Jul;23(4):225-61.

93. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):116-122.
94. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864-2883.
95. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1366-1373.
96. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Diagnosis and management of chronic kidney disease in the elderly: a field of ongoing debate. *Aging Dis.* 2012 Oct;3(5):360-372.
97. Fourtounas C. Transplant options for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *World J Transplant.* 2014;4(2):102-110.
98. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):345.
99. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2018 Apr; 22: 150-160.
100. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Mar;21(Suppl 1):53-63.
101. Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Cameron A, Fassett RG. CKD Screening and Surveillance in Australia: Past, Present, and Future. *Kidney Int Rep.* 2017;3(1):36-46.
102. Levin A, Adams E, Barrett BJ, et al. Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease (Can-SOLVE CKD): Form and Function. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:2054358117749530.
103. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jul;15(7):953-60.
104. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S81-8.
105. Pei M, Aguiar R, Pagels AA, et al. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):144.

106. Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56:1055–68.
107. Foreman JW, Abitbol CL, Trachtman H, Garin EH, Feld LG, Strife CF, i sur. Nutritional intake in children with renal insufficiency: a report of the growth failure in children with renal diseases study. *J Am Coll Nutr.* 1996; 15:579–85.
108. Holliday MA. Calorie deficiency in children with uremia: effect upon growth. *Pediatrics.* 1972; 50:590–7.
109. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1988 Feb;29(2):75-8.
110. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, i sur. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:1200–11.
111. Dai L, Mukai H, Lindholm B, i sur. Clinical global assessment of nutritional status as predictor of mortality in chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2017;12(12):e0186659.
112. Müller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ.* 2005;173(3):279–286.
113. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:391–8.
114. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84:1096–107.
115. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, i sur. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013; 23:77–90.
116. Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, i sur. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:1200–11.



117. Quan A, Baum M. Protein losses in children on continuous cycler peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:728–31.
118. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:801–5.
119. Bogacka A, Sobczak-Czynsz A, Kucharska E, Madaj M, Stucka K. Analysis of nutrition and nutritional status of haemodialysis patients. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018;69(2):165-174.
120. Pereira AM, Hamani N, Nogueira PC, Carvalhaes JT. Oral vitamin intake in children receiving long-term dialysis. *J Ren Nutr.* 2000; 10:24–9.
121. Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2017;9(3):282.
122. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Malnutrition-Inflammation Score for risk stratification of patients with CKD: is it the promised gold standard? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Jul;4(7):354-5.
123. Borges MC, Vogt BP, Martin LC, Caramori J. Malnutrition Inflammation Score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2017 Feb;17:63-67.
124. Zhou Y, Höglund P, Clyne N. Comparison of DEXA and Bioimpedance for Body Composition Measurements in Nondialysis Patients With CKD. *J Ren Nutr.* 2019 Jan;29(1):33-38.
125. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004 Oct;14(4):191-200.
126. Gurreebun F, Hartley GH, Brown AL, Ward MC, Goodship TH. Nutritional screening in patients on hemodialysis: is subjective global assessment an appropriate tool? *J Ren Nutr.* 2007 Mar;17(2):114-7.
127. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, i sur. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):76-83.
128. Bernelot Moens SJ, Verweij SL, van der Valk FM, i sur. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1278-1285.

129. Kamińska J, Stopiński M, Mucha K, Jędrzejczak A, Gołębiowski M, Niewczas MA, i sur. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine*. 2019 Apr 13;120:9-14.
130. Amdur RL, Feldman HI, Dominic EA, Anderson AH, Beddhu S, Rahman M, i sur. Use of Measures of Inflammation and Kidney Function for Prediction of Atherosclerotic Vascular Disease Events and Death in Patients With CKD: Findings From the CRIC Study. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3):344-353.
131. Chavarria-Buenrostro LE, Hernandez-Bello J, Muñoz-Valle JF, i sur. IL10 haplotypes are associated with diabetic nephropathy susceptibility in patients from western Mexico. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33:e22691.
132. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:801–5.
133. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, i sur. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1938-1946.
134. Goldstein SL, Leung JC, Silverstein DM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic pediatric dialysis patients: effect of aspirin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:979-986.
135. Bazeley J, Bieber B, Li Y, Morgenstern H, de Sequera P, Combe C, i sur. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2452-2461.
136. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, i sur. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:139-148.
137. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S83-S88.
138. Meuwese CL, Carrero JJ, Stenvinkel P. Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2011;171:120-126.

139. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review of literature. *Hemodial Int.* 2014; 101:132-138.
140. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:41-48.
141. Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21:100-104.
142. Holtzman S, Abbey SE, Chan C, Bargman JM, Stewart DE. A genetic predisposition to produce low levels of IL-10 is related to depressive symptoms: a pilot study of patients with end stage renal disease. *Psychosomatics.* 2012;53:155-161.
143. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F662-F671.
144. Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J, Haluzikova D, Mraz M, Lacinova Z, i sur. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition.* 2009;25:762-768.
145. Kerr JD, Holden RM, Morton AR, Nolan RL, Hopman WM, Pruss CM, i sur. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013;14:26.
146. Armitage P, Perry G. *Statistical methods in medical research.* WileyBlackwell. 2001.
147. Ministarstvo zdravlja RH. *Strateški plan promicanja i zaštite oralnog zdravlja 2015-2017, ožujak 2015.*
148. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):268-275.
149. Friedman AN. Obesity in patients undergoing dialysis and kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Mar;20(2):128-34.
150. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):677-690.
151. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Mar;22(2):88-95.

152. Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, i sur. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2013;14:88.
153. Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2005 Nov;25(6):435-9.
154. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2018 Oct;23 Suppl 4:88-94.
155. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl.* 2010;(117):S10-S21.
156. Gupta R, Kumar U, Mallapragada S, Agarwal P. Comparative Evaluation of Periodontal Status of Chronic Renal Failure Patients and Systemically Healthy Individuals. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Mar 1;19(3):324-330.
157. Altamimi AG, AlBakr SA, Alanazi TA, Alshahrani FA, Chalisserry EP, Anil S. Prevalence of Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis: a Case Control Study. *Mater Sociomed.* 2018;30(1):58-61.
158. Kim YJ, Moura LM, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(2):173–177.
159. Hou Y, Wang X, Zhang CX, et al. Risk factors of periodontal disease in maintenance hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(35):e7892.
160. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, i sur. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):139-48.
161. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, i sur. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jul;42(1):44-52.
162. Torrungruang K, Katudat D, Mahanonda R, Sritara P, Udomsak A. Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers-soluble ST2 and C-reactive protein. *J Clin Periodontol.* 2019 May 24. [Epub ahead of print].

163. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 Aug;39(5):534-40.
164. Gao Y, Huang D. The value of the systematic inflammation-based Glasgow Prognostic Score in patients with gastric cancer: a literature review. *J Cancer Res Ther.* 2014 Oct-Dec;10(4):799-804
165. Altay S, Gürdoğan M, Keskin M, Kardaş F, Çakır B. The Inflammation-Based Glasgow Prognostic Score as a Prognostic Factor in Patients with Intensive Cardiovascular Care Unit. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 15;55(5). pii: E139.
166. Choi SR, Lee YK, Cho AJ, et al. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: Inter-relationships in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216415.
167. Lo Buglio A, Bellanti F, Capurso C, Paglia A, Vendemiale G. Adherence to Mediterranean Diet, Malnutrition, Length of Stay and Mortality in Elderly Patients Hospitalized in Internal Medicine Wards. *Nutrients.* 2019;11(4):790.
168. Gencer F, Yıldıran H, Erten Y. Association of Malnutrition Inflammation Score With Anthropometric Parameters, Depression, and Quality of Life in Hemodialysis Patients. *J Am Coll Nutr.* 2018 Dec 27:1-6.
169. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 ;6(10):a016295.
170. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol.* 2017;8:405.
171. Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, Dagdag A, Merchant AT, Postolache TT. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines.* 2018;29(1):124-163.
172. Khosravi R, Ka K, Huang T, et al. Tumor necrosis factor-  $\alpha$  and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:728987.
173. Ross JH, Hardy DC, Schuyler CA, Slate EH, Mize TW, Huang Y. Expression of periodontal interleukin-6 protein is increased across patients with neither periodontal disease nor diabetes, patients with periodontal disease alone and patients with both diseases. *J Periodontal Res.* 2010;45(5):688-694.

174. Tsuchida S, Satoh M, Takiwaki M, Nomura F. Ubiquitination in Periodontal Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1476.
175. Goepfert A, Lehmann S, Wirth E, Rondeau JM. The human IL-17A/F heterodimer: a two-faced cytokine with unique receptor recognition properties. *Sci Rep.* 2017;7(1):8906.
176. Mori K, Fujisawa T, Kusagaya H, et al. Synergistic Proinflammatory Responses by IL-17A and Toll-Like Receptor 3 in Human Airway Epithelial Cells. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139491.
177. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, et al. Low-Dose IL-17 Therapy Prevents and Reverses Diabetic Nephropathy, Metabolic Syndrome, and Associated Organ Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):745-765.
178. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):142-159.
179. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):733.
180. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(10):F1231-F1242.
181. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F1005-F1008.
182. Kayal RA. The role of osteoimmunology in periodontal disease. *Biomed Res Int.* 2013;2013:639368.
183. Cholewa M, Madziarska K, Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170495.
184. Williams ME. Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm. *Semin Nephrol.* 2009 Mar;29(2):97-104.
185. Ausavarungnirun R, Wisetsin S, Rongkiettechakorn N, Chaichalersak S, Udampol U, Rattanasompattikul M. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. *BMJ Open.* 2016;6(7):e011836.

186. Brown RB. Dysregulated Phosphate Metabolism, Periodontal Disease, and Cancer: Possible Global Health Implications. *Dent J (Basel)*. 2019;7(1):18.

## 11. Životopis

### OSOBNI PODATCI

**Ime i prezime:** Vlatko Kopic

**Adresa:** Zavod za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, KBC Osijek

Huttlerova 4, 31 000 Osijek

e-adresa: kopicv@gmail.com

**Datum rođenja:** 19. 4. 1973.

### Obrazovanje:

1987. – 1991. Prirodoslovno-matematička gimnazija, Srednjoškolski centar „Vladimir Nator“ Županja, Županja

1991. – 1998. Stomatološki fakultet Zagreb; Sveučilište u Zagrebu

2009. – danas Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek

### Zaposlenje:

2000. – 2002. Dom zdravlja Županja, pripravnički staž

2002. – 2003. Dom zdravlja Vinkovci, voditelj tima dentalne medicine

2003. – 2006. KBC Osijek, KB Dubrava - specijalizacija iz oralne kirurgije

2006. – položen specijalistički ispit iz oralne kirurgije na KB Dubrava

2006. – danas – specijalist oralne kirurgije na Zavodu za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju KBC Osijek

**Nastavna djelatnost:** Asistent na Katedri za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju

### Organizacijske vještine i kompetencije:

2017. – Član Senata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2016. – Dopredsjednik upravnog odbora Hrvatskog liječničkog zbora Osječko-baranjske županije

2015. – Član upravnog odbora Hrvatskog društva za bolesti glave i vrata Slavonije i Baranje

2007.–2011. Dopredsjednik Upravnog vijeća Hrvatske stomatološke komore i predsjednik Upravnog vijeća Hrvatske stomatološke komore Područnog sjedišta Osijek

2000.–2004. Dopredsjednik Hrvatskog liječničkog sindikata Vukovarsko-srijemske županije



### **Članstvo u stručnim društvima:**

Hrvatska komora dentalne medicine, Hrvatsko društvo za dentalnu implantologiju, Hrvatsko društvo za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata, Hrvatsko katoličko liječničko društvo, Hrvatsko društvo za bolesti glave i vrata Slavonije i Baranje

**Strani jezici:** engleski i njemački jezik

**Bračno stanje:** oženjen je i otac dva sina

### **ZNANSTVENA I STRUČNA DJELATNOST:**

#### **Objavljeni znanstveni radovi:**

#### **Radovi koji se indeksiraju u međunarodnoj sekundarnoj bazi Current Contents:**

1. Cukovic-Bagic I, Dumancic J, Kujundzic Tiljak M, Drvaric I, Boric B, **Kopic V**, Krupic I, Bakarcic D, Budimir M, Welbury RR. Croatian dentists' knowledge, experience, and attitudes in regard to child abuse and neglect. *Int J Paediatr Dent*. 2015 Nov;25(6):444-50. doi: 10.1111/ipd.12151. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512027  
IF = 1.303      Q3  
Citiranost prema WoS-u: 7 puta
2. Zajc I, Brajdić D, Biočić J, Bošan-Kilibarda I, **Kopić V**, Siber S, Macan D. The effect of tobacco use on oral health and dental readiness in the Croatian army. *J Addict Dis*. 2011 Apr;30(2):159-68. doi: 10.1080/10550887.2011.554783. PMID:21491297  
IF = 1.460      Q2  
Citiranost: 5 puta
3. Matijević M, Leović D, Popić B, Zubčić V, **Kopić V**, Prlić A, Siber S, Dinjar K. The importance of thorough preoperative diagnostics of maxillary ameloblastoma: report of three cases. *Coll Antropol*. 2010 Dec;34(4):1445-8. PMID:21874736  
IF = 0.491      Q3

**Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u međunarodnoj sekundarnoj publikaciji Science Citation Index Expanded (SCI Exp) i Social Science Citation Index (SSCI):**

4. **Kopić V**, Barbić J, Petrović S, Šahinović I, Mihaljević D, Kopić A, Bošnjak A. Periodontal disease in different stages of chronic kidney disease. *Acta Clinica Croatica*. 2019; vol 58. Prihvaćeno za tisak.
5. Kopić A, Biuk D, Barać J, Vinković M, Benašić T, **Kopić V**. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-vegf (Bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017 Sep;56(3):406-414. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.07. PMID: 29479906  
IF za 2017. = 0.366 5-god. IF = 0.512 Q4
6. Canjuga I, Mravak-Stipetić M, **Kopić V**, Galić J. Oral acanthosis nigricans: case report and comparison with literature reports. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008;16(2):91-5. Review. PMID:18541106  
IF za 2009. = 0.461; 5-god. IF = 0.656 Q4  
Citiranost: 7 puta

**a) Broj citata (SCI ili SSCI)**

Ukupan broj citata radova prema WoSCC Citation Report: 19 puta.  
Autorov h-index prema bazi podataka WoSCC: 3.

**7. Recenzent hrvatskoga izdanja knjige:**

Kokich V, Mathews DP. Ortodontska i kirurška terapija impaktiranih zubi; [prijevod djela *Ortodontic and surgical mamagement of impacted teeth* / Katarina Krajačić]. Zagreb: Media ogled; 2014. ISBN 978-953-7862-06-0

**Sažetci kongresnih priopćenja koja su objavljena u časopisima koji se indeksiraju u SCI Expandedu:**

1. Hrvoje Mihalj, Andrijana Včeva, **Vlatko Kopić**, Vedran Zubčić, Dominik Pavić, Stjepan Grga Milanković, Anamarija Šestak. Traumatska dislokacija maksilarnog mlječnog centralnog sjekutića u nosnu šupljinu. U: Bilić M, Skitarelić N, Kovač Bilić L. 11. kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata s međunarodnim sudjelovanjem, Mali Lošinj; 9.-11. svibnja 2019. *Medica Jadertina* [Internet]. 2019 [pristupljeno 29.5.2019.];49(Suplement): 1s-46s. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/219758>

### **Kongresna priopćenja:**

1. Petrović S, **Kopić V**, Matijević M, Petrović S, Ivanišević Z. Kalcificirajuća odontogena cista udružena s odontomom – prikaz slučaja. XIII. Kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu kirurgiju i VII.kongres hrvatskog društva za oralnu kirurgiju; Split, travanj 2018.
2. Kopić A, Vinković M, Benašić T, Bradvica M, **Kopić V**. The effect of intravitreal bevacizumab injections on retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients. EURETINA, 20 - 23 September 2018, Vienna, Austria
3. **Kopić V**. Prevencija oralnog zdravlja kod djece s posebnim potrebama; Kongres dječjeg zdravlja, s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek, 6. – 8. listopada 2017.
4. **Kopić V**, Perić B, Čabov T, Kovač Z. Implantoprotetsko zbrinjavanje nedostatka očnjaka. 5.Međunarodni kongres Hrvatskog društva za dentalnu implantologiju, 7. – 9.11.2013. Varaždin.
5. Leović D, Zubčić V, Popić B, Dražić D, **Kopić V**, et al. Maksilofacijalna traumatologija u KBC Osijek: trinaest-godišnji pregled.10. Kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata , Malinska, 6. – 8. lipnja 2013.
6. Popić B, Đanić D, **Kopić V**, Matijević M, Siber S, Dražić D. Radiomorfometrijski indeksimandibule kao pokazatelji osteoporoze kod žena u postmenopauzi. 10.Kongres Hrvatskogdruštva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata, Malinska 6.– 8. 1

## **12. Prilozi**

Prilog 1. Obavijest za ispitanike o istraživanju

## OBAVIJEST ZA ISPITANIKE O ISTRAŽIVANJU

Zamoljeni ste za sudjelovanje u istraživanju: „Povezanost parodontalne bolesti i kronične bubrežne bolesti“ koje provodi Vlatko Kopic, dr. med. dent, specijalist oralne kirurgije na Zavodu za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Zdravstvene vlasti zahtijevaju da Vas se upozna sa svrhom istraživanja te mogućim rizicima kojima biste mogli biti izloženi za vrijeme istraživanja.

Molimo Vas da ovu obavijest pročitate u cijelosti, te da prije pristanka na sudjelovanje u istraživanju postavite bilo koje pitanje.

**SVRHA ISTRAŽIVANJA:** Osnovna je svrha rada utvrditi povezanost parodontalne bolesti s kroničnom bubrežnom bolešću. Svrha je također u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću ispitati: prevalenciju parodontalne bolesti, povezanost između stupnja kronične bubrežne bolesti i parodontalne bolesti, povezanost između razine proupalnih citokina (IL-6, TNF-alfa, IL-17A) i parodontalne bolesti, povezanost između poremećaja mineralno-koštanog metabolizma i parodontalne bolesti, povezanost upale, malnutricije i parodontalne bolesti i povezanost učinkovitosti hemodijalize i parodontalne bolesti.

## OPIS PRETRAGA

Ako se odlučite dobrovoljno sudjelovati u ovom istraživanju anamnestički, te iz medicinske dokumentacije bit će uzeti sljedeći podatci:

1. osnovna obilježja bolesnika: dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina
2. iz medicinske dokumentacije (povijest bolesti, protokol HD-a) preuzet će se sljedeći podatci: osnovna bubrežna bolest, trajanje hemodijalize, komorbiditeti, komplikacije tijekom hemodijalize
3. navike: pušenje, alkohol, apetit
4. podaci o vrsti, dozi i načinu primjene lijekova koje ispitanik uzima
5. parodontalni indeksi: aproksimalni plak indeks (API), indeks krvareće papile (PBI), dubina sondiranja (na četiri mjesta po zubu), recesija gingive (na četiri mjesta po zubu)
6. laboratorijski nalazi: crvena krvna slika, leukociti, kolesterol, lipoprotein velike gustoće (HDL), lipoprotein male gustoće (LDL), trigliceridi, glukoza u plazmi, urea, kreatinin, urat, ukupni proteini, albumini, K, Ca, P, Fe, TIBC, Feritin
7. odredit će se pokazatelji pothranjenosti i upale – prikazani su bodovima pothranjenosti i upale – MIS, koji čine „subjektivna procjena općeg stanja“ (SGA) i tri dodatne komponente: indeks tjelesne mase (BMI), razina serumskih albumina i ukupni kapacitet vezanja željeza – TIBC, koji predstavlja razinu transferina u serumu.
8. svakom će se ispitaniku uzeti uzorak venske krvi za laboratorijsku dijagnostiku iz koje će se odrediti razina IL17, IL-1 beta i TNF-alfa. U bolesnika liječenih hemodijalizom uzet će se

uzorak na početku i na kraju hemodijalize. Laboratorijska dijagnostika bit će učinjena na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Imate pravo na privatnost.

Sve informacije koje se dobiju ovim istraživanjem ostat će povjerljive. Bez Vašeg pristanka Vaše ime neće biti otkriveno ni u jednom izvješću.

Vaša odluka o sudjelovanju je dobrovoljna. Možete odlučiti i ne sudjelovati. Jednom kada odlučite sudjelovati u ovom istraživanju, u svakom trenutku možete povući svoj pristanak i prekinuti sudjelovanje, za što nećete snositi nikakve posljedice niti ćete biti zakinuti u daljnjem liječenju. Vaš liječnik može prekinuti sudjelovanje u ovoj studiji u svakom trenutku i bez Vašeg pristanka. Ako imate bilo kakva pitanja o svom liječenju ili o svojim pravima kao subjekta u istraživanju za vrijeme kao i nakon studije, možete kontaktirati dr. Vlatka Kopača na broj telefona 031/511-072 (kućni) ili 031/511-460 ( KBC Osijek, Zavod za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju).

**Ova obavijest sastavljena je u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).**

Prilog 2. Informirani pismeni pristanak na sudjelovanje u istraživanju, izjava i dokument o pristanku i suglasnosti obaviještenog bolesnika/ispitanika na sudjelovanje u istraživanju

INFORMIRANI PISMENI PRISTANAK NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU,  
IZJAVA I DOKUMENT O PRISTANKU I SUGLASNOSTI OBAVIJEŠTENOG  
BOLESNIKA/ISPITANIK NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

Nakon što sam pročitao/la obavijest o istraživanju u svezi sudjelovanja u svojstvu ispitanika u navedenoj studiji, razgovarao/la s Vlatkom Kopicem, dr.med.dent., izjavljujem da prihvaćam sudjelovanje u ispitivanju u svrhu realizacije istraživanja kao i realizacije dokumenta „pristanka obaviještenog ispitanika“. Dobio/la sam iscrpno objašnjenje i odgovore na sva postavljena pitanja. Dana mi je mogućnost postavljanja svih pitanja vezanih uz ovu studiju. Na pitanja mi je odgovoreno razumljivim riječima. Rizici i koristi ove studije su mi objašnjeni. Razumijem da će podaci o mojoj bolesti, bez mojih identifikacijskih podataka biti dostupni voditelju istraživanja i Etičkom povjerenstvu Medicinskog fakulteta Josipa Jurja Strossmayera i zdravstvenim organima Republike Hrvatske kako bi pregledali, analizirali, verificirali ili umnožavali zabilješke ili nalaze koji su važni za procjenu rezultata kliničkog istraživanja. Voljan/voljna sam pridržavati se uputa liječnika i aktivno sudjelovati u predviđenom programu. Također razumijem da se bilo kada mogu povući iz istraživanja, bez ikakvih posljedica na daljnje liječenje i praćenje moje bolesti čak i bez obrazloženja moje odluke da se povučem. O ovoj odluci dužan sam obavijestiti voditelja istraživanja. Razumijem da ću nakon potpisivanja ove potvrde i ja dobiti primjerak iste. Bez prisile pristajem na sudjelovanje u ovoj studiji.

ISPITANIK (IME I PREZIME ): \_\_\_\_\_

POTPIS: \_\_\_\_\_

DATUM: \_\_\_\_\_

ISTRAŽIVAČ: Vlatko Kopic, dr. med.dent., specijalist oralne kirurgije

ZAKONOM OVLAŠTEN ZASTUPNIK (prema potrebi):

\_\_\_\_\_