

Učinak inicijalne parodontološke terapije na sistemske biomarkere

Belovari, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:105628>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-11-26**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Josipa Belovari

UČINAK INICIJALNE PARODONTOLOŠKE TERAPIJE NA SISTEMNE BIOMARKERE

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu, Zavod za parodontologiju.

Mentor rada: doc. dr. sc. Domagoj Vražić, Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Barbara Kružić, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Barbara Kružić, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. philol. croat.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 30 stranica

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Domagoju Vražiću na riječima ohrabrenja, strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima koji su bili uz mene sve ove godine.

Hvala mojem bratu koji me uvijek razumije i podržava.

Veliko hvala Leonardu koji je moj najveći oslonac.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i potpori. Hvala što ste mi omogućili da slijedim svoje snove. Ova diploma je vaša koliko je i moja.

UČINAK INICIJALNE PARODONTOLOŠKE TERAPIJE NA SISTEMNE BIOMARKERE

Sažetak

Parodontitis je bolest potpornih struktura zuba i može uzrokovati povišenje upalnih parametra koji mogu utjecati na tijek i ishode različitih sistemnih bolesti. Sistemni biomarkeri indikatori su bioloških i patoloških procesa u organizmu koji se koriste kao dijagnostičko sredstvo za procjenu statusa, tijeka i odgovora na terapiju različitih sistemnih bolesti.

Kod osoba s parodontitisom povišene su razine leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP), faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) i interleukina 6 (IL-6). S obzirom na to da su spomenuti biomarkeri glavni pokazatelji kardiovaskularnih bolesti, parodontitisi čine jedan od rizičnih čimbenika za njihov nastanak. Nakon provedene inicijalne parodontološke terapije njihova razina smanjuje se, što rezultira poboljšanjem kliničkih parodontnih pokazatelja, smanjenjem rizika za nastanak sistemnih bolesti te pozitivnim učinkom na njihov tijek i ishod. Dokazano je da postoji pozitivan učinak na kontrolu dijabetesa nakon provedene parodontne terapije kod osoba s parodontitisom. Prema rezultatima istraživanja pojedinih autora pretpostavlja se da postoji pozitivan učinak inicijalne parodontološke terapije na tijek bolesti kod osoba s reumatoidnim artritisom i anemijom.

Mnogi autori u svojim istraživanjima navode značajno smanjenje sistemnih biomarkera nakon nekirurške parodontne terapije, iako neki od njih nisu primijetili bitne razlike. Da bi se potvrdio obujam tog učinka, potrebna su daljnja istraživanja na većem broju pacijenata tijekom duljeg razdoblja.

Ključne riječi: parodontitis; sistemni biomarkeri; inicijalna parodontološka terapija

The effect of the initial periodontal therapy on system biomarkers

Summary

Periodontitis is a disease of the supporting structures of the teeth and can cause an increase in inflammatory parameters which can affect the course and outcomes of various systemic diseases. Systemic biomarkers are indicators of biological and pathological processes in the body. They are used as a diagnostic tool to evaluate the status, course and response to the therapy of various systemic diseases.

In subjects with periodontitis, there are elevated levels of leukocyte, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interleukin 6 (IL-6). Since these biomarkers are major indicators of cardiovascular diseases as well, periodontitis is considered one of the risk factors. After the initial periodontal therapy, the levels of the mentioned biomarkers decreased, which resulted in improvement of clinical periodontal indicators, reduction of the risk of developing systemic diseases and a positive effect on their course and outcome. Research has shown a positive effect on diabetes control after periodontal therapy in people with periodontitis. According to the results of research by some authors, it is assumed there is a positive effect of initial periodontal therapy on the course of the disease in people with rheumatoid arthritis and anemia.

Many authors report a significant decrease in systemic biomarkers after non-surgical periodontal therapy, although some of them did not notice significant differences. Further studies on a larger number of patients over a longer period are needed to confirm the extent of this effect.

Keywords: periodontitis; systemic biomarkers; initial periodontal therapy

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. UČINAK INICIJALNE PARODONTOLOŠKE TERAPIJE NA SISTEMNE BIOMARKERE	3
2.1. Parodontitis	4
2.2. Parodontološka terapija	5
2.2.1. Inicijalna parodontološka terapija	5
2.3. Sistemni biomarkeri	6
2.3.1. Leukociti	6
2.3.2. Citokini.....	6
2.3.2.1. Interleukin 6.....	7
2.3.2.2. Faktor nekroze tumora alfa.....	7
2.3.3. C-reaktivni protein.....	8
2.4. Istraživanja provedena među ispitanicima koji boluju od sistemnih bolesti.....	9
2.4.1. Kardiovaskularne bolesti.....	9
2.4.2. Reumatoidni artritis	10
2.4.3. Anemije	11
2.4.4. Šećerna bolest.....	12
2.5. Istraživanja među ispitanicima koji nemaju nikakve sistemne bolesti	13
3. RASPRAVA	15
4. ZAKLJUČAK	19
5. LITERATURA.....	21
6. ŽIVOTOPIS	29

Popis skraćenica

ACD (engl. *anemia of chronic disease*) – anemija kronične bolesti

CRP (engl. *C-reactive protein*) – C-reaktivni protein

HbA1c – hemoglobin A1c

IL-6 – interleukin 6

RA – reumatoidni artritis

TNF- α (engl. *Tumor necrosis factor alpha*) – Faktor nekroze tumora alfa

Parodontne bolesti upalna su stanja koja dovode do razaranja parodontnog ligamenta, gingive, cementa i alveolarne kosti. Za nastanak parodontnih bolesti odgovoran je bakterijski plak, ali važnu ulogu u njihovoj patogenezu imaju i obrambeni mehanizmi domaćina. Općenito je prihvaćeno da su određeni organizmi unutar mikrobne flore zubnog plaka glavni etiološki uzročnici parodontitisa koji je jedna od najčešćih kroničnih upalnih bolesti svijeta. Ti mikroorganizmi, posebno *Porphyromonas gingivalis*, proizvode endotoksine koji stvaraju imunološki odgovor posredovan domaćinom, što dovodi do uništenja tkiva (1).

Unatoč činjenici da su sistemne bolesti u stanju povećati rizik za parodontitis, tek od kraja prošlog stoljeća počinju se pojavljivati dokazi da infekcije usne šupljine, posebno parodontne bolesti, mogu utjecati na težinu određenih sistemnih bolesti (2).

Parodontitisi i sistemne bolesti dijele mnoge rizične čimbenike i imaju očite sličnosti u osnovnim patogenim mehanizmima (3). Parodontna tkiva i sistemne promjene pokreću i održavaju visoke sistemne razine nekoliko citokina povezanih s akutnim odgovorom na upalu (4).

Tijekom parodontitisa povišene su sistemne razine proteina u akutnoj fazi, antitijela u plazmi, faktora koagulacije, leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP) i citokina poput interferona gama, faktora nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukina 1 beta, interleukina 2 i interleukina 6 (IL-6) (5).

Postoje dokazi da su povećane razine CRP-a, IL-6, TNF- α i leukocita povezane s kardiovaskularnim bolestima (6). Također, do promjene njihovih vrijednosti dolazi tijekom akutne faze reumatoidnog artritisa (7). Smatra se da povećana razina CRP-a može utjecati na razvoj anemije (8). Primijećene su povišene razine IL-6, CRP-a i TNF- α kod pacijenata s hiperglikemijom, a danas se zna da je dijabetes jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj parodontitisa (9).

Svrha ovog rada je utvrđivanje spoznaja na temelju pregleda znanstvenih istraživanja o odnosu između parodontitisa, sistemnih biomarkera i sistemnih bolesti nakon provedene inicijalne parodontološke terapije.

2. UČINAK INICIJALNE PARODONTOLOŠKE TERAPIJE NA SISTEMNE BIOMARKERE

2.1. Parodontitis

Parodontne bolesti uključuju širok spektar upalnih stanja koja utječu na potporne strukture zuba (gingive, kosti i parodontalni ligament), što može dovesti do gubitka zuba i pridonijeti sistemnoj upali.

Parodontna bolest započinje upalom koju uzrokuju bakterije iz zubnog plaka koji kao mikrobnii biofilm nastaje na zubima. Parodontitis je upalna bolest parodonta koja nastaje zbog različitih čimbenika kao što su prisutnost mikroorganizma, obrana domaćina te razni rizični čimbenici. Primarni rizik predstavljaju bakterije *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* i *Tannerella forsythia*. Drugi rizični čimbenici uključuju pušenje, stres, način života, trudnoću i sistemske bolesti. Zajedno, rizični čimbenici mogu nepovoljno utjecati na obranu domaćina, što će pridonijeti nastanku bolesti (5).

Bolest započinje inicijalnom fazom u kojoj je prisutan plak, nastaje ekstracelularni edem i nakupljaju se polimorfonuklearni leukociti. Nakon toga u ranoj fazi dolazi do migracije limfocita i makrofaga. Slijedi produljeni odgovor koji može dovesti do kroničnog gingivitisa i završne faze u kojoj prelazi u parodontitis. U završnoj fazi prevladavaju B limfociti i plazma stanice te počinje nastajati parodontalni džep, dolazi do destrukcije epitelnog pričvrska i kosti. Uznapredovala faza predstavlja propadanje tkiva uzrokovano fibroblastima koji pod utjecajem upalnih medijatora razgrađuju kolagena vlakna, što se očituje daljnjim gubitkom pričvrska i resorpcijom kosti (1).

Nova klasifikacija parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja (10) opisuje 3 oblika parodontitisa:

1. Nekrotizirajuće parodontne bolesti koje obuhvaćaju nekrotizirajući gingivitis, nekrotizirajući parodontitis i nekrotizirajući stomatitis.
2. Parodontitis kao simptom sistemnih bolesti koji treba biti utemeljen na primarnoj sistemnoj bolesti prema Međunarodnoj statističkoj klasifikaciji bolesti i udruženih zdravstvenih tegoba.
3. Parodontitis koji je podijeljen prema stadijima (inicijalni, umjereni, uznapredovali parodontitis s vjerojatnošću dodatnog gubitka zuba, uznapredovali parodontitis s vjerojatnošću gubitka denticije), opsegu i rasprostranjenosti (lokalizirani, generalizirani, zahvaćenost molar – sjekutić) i razredima progresije (spora stopa progresije, umjereni stopa progresije i ubrzana stopa progresije).

2.2. Parodontološka terapija

Nastanak i progresija parodontne bolesti ovise o ravnoteži između mikroorganizama i imunskog odgovora domaćina. Glavni cilj parodontološke terapije eliminacija je i redukcija mikrobioloških čimbenika. Terapija je podijeljena na higijensku i inicijalnu fazu, nakon kojih mogu slijediti kirurške korektivne faze. Mnoga istraživanja dokazala su da potpuna kontrola plaka može dovesti do znatnog smanjivanja upale parodontnog tkiva, redukcije dubine džepova i povećanja razine kliničkog pričvrsta (1).

2.2.1. Inicijalna parodontološka terapija

Inicijalna faza liječenja nazvana je još i kauzalno, antimikrobno, nekirurško liječenje. Cilj joj je postizanje čistog i zdravog stanja parodonta tako da potpuno ukloni sve meke i tvrde naslage te da motivira pacijente da provode pravilnu oralnu higijenu kako bi postigli optimalnu kontrolu plaka (1, 5).

Nekirurško liječenje odvija se u dvije faze. Prva faza uključuje supragingivalnu instrumentaciju s ciljem uklanjanja plaka i kamenca kao i davanje uputa pacijentu o provođenju odgovarajuće oralne higijene. Druga faza obuhvaća klasičnu zatvorenu terapiju džepova, subgingivalno struganje i poliranje korjenova. U toj fazi uklanjaju se patogeni sa zuba, nastalih džepova i okolnog inficiranog tkiva s ciljem postizanja glatke, čiste i biokompatibilne površine korijena. Za provođenje terapije koriste se posebno dizajnirani ručni instrumenti koji se mogu kombinirati sa zvučnim ili ultrazvučnim instrumentima. Struganje i poliranje korijena (engl. *scaling and root planing*) izvodi se na dijelovima gdje je pronađen plak, kamenac i inficirani cement. Struganje je proces mehaničkog uklanjanja plaka i kamenca s površine zuba, a poliranje je uklanjanje rezidualnog kamenca (1, 5).

Mehanička terapija, ovisno o situaciji, može se izvesti u nekoliko posjeta po kvadrantu, odnosno sekstantu ili u jednoj posjeti kao *full-mouth* terapija (1).

Nakon nekirurške terapije, ako ne postoji potreba za dodatnom kirurškom terapijom, provodi se faza održavanja, tzv. *recall* faza. *Recall* obuhvaća preventivnu supragingivalnu instrumentaciju i po potrebi ponavljanje subgingivalnog liječenja (1, 5).

2.3. Sistemni biomarkeri

Parodontne bolesti dijagnosticiraju se raznim dijagnostičkim metodama. Nakon uzimanja detaljne anamneze, provodi se klinički pregled usne šupljine koji obuhvaća parametre poput krvarenja pri sondiranju, plak indeksa, analize dubine sondiranja, mjerenje gingivne recesije, procjena stupnja pomičnosti zuba i izračun gubitka pričvrška. Slijedi analiza rendgenske snimke kako bi se dobila informacija o stupnju resorpcije alveolarne kosti (1). U novije doba kao dio dijagnoze koriste se mikrobiološke i genetske pretrage. Nove dijagnostičke mjere imaju veliku prednost jer mogu prepoznati rizik i klasificirati stupanj određene parodontne bolesti objektivnim parametrima kao što su biomarkeri.

Biomarkeri se mogu definirati kao supstance koje su objektivno mjerljive. Oni su indikatori bioloških i patoloških procesa te farmakoloških odgovora na terapiju. Samostalno proizvedeni, kod zdravih pojedinaca ili pojedinaca sa sistemnim bolestima, predstavljaju molekule koje se mogu iskoristiti u praćenju zdravstvenog stanja, statusa bolesti, odgovora na liječenje i terapijskih rezultata (11).

Idealni biomarker mora imati sposobnost praćenja patoloških procesa i terapijske intervencije u kratkom razdoblju, biti osjetljiv i specifičan za određenu intervenciju, mora se mjeriti pouzdanim i ponovljivim laboratorijskim testom te treba omogućiti jednostavnu tehniku uzimanja bioloških uzoraka i jednostavnost mjerenja (12).

U dijagnostici parodontnih bolesti biomarkeri se odvajaju i analiziraju iz bioloških uzoraka koji su dio gingivne tekućine, sline i krvi.

Među markerima koji se povezuju s parodontnim bolestima najčešće se spominju i analiziraju leukociti i citokini, među kojima su najistaknutiji TNF- α i IL-6 koji mogu inducirati sintezu proteina u akutnoj fazi kao što je CRP i smanjiti razinu serumskog albumina (5).

2.3.1. Leukociti

Leukociti su krvne stanice čija je glavna uloga obrana organizma od mikroorganizama i stranih tijela. Za vrijeme lokalne upalne reakcije ozljeda tkiva rezultira otpuštanjem kemijskih posrednika upale koji izazivaju promjene na bjelančevinama u žilama, pa se stanice krvi nagomilavaju na mjestu ozljede. Polimorfonuklearni leukociti čine prvu liniju obrane u borbi

protiv parodontnih patogena. Istraživanje (13) navodi da kod osoba s generaliziranim parodontitisom postoji defekt u fagocitozi za koju su zaslužni polimorfonuklearni leukociti.

2.3.2. Citokini

Citokini su biološki aktivne molekule koje oslobađaju specifične stanice koje izazivaju određeni odgovor drugih stanica na koje djeluju. Učinkoviti su u vrlo niskim koncentracijama, prolazno se stvaraju, a djeluju lokalno u tkivu u kojem se proizvode. Upalni citokini su oni koji se induciraju tijekom upalnog odgovora i usko su povezani s njegovim nastankom i/ili napredovanjem. Izlučuju ih različite vrste stanica koje sadrže monocite, makrofage, dendritične stanice, epitelne stanice, keratinocite i fibroblaste. Interleukin 1, IL-6 i TNF- α su tri glavna upalna citokina koji imaju središnju ulogu u razaranju parodontnih tkiva (14).

2.3.2.1. Interleukin 6

IL-6 je citokin koji djeluje u upali i sazrijevanju limfocita B. Osim što je imunosni protein, također je i pirogen, a odgovoran je i za vrućicu kod autoimune, zarazne ili neinfektivne bolesti. Proizvodi se u tijelu, gdje god postoji upala, bilo akutna ili kronična. To uključuje situacije poput traume, opekotina, karcinoma i infekcije. Uključen je u mnoštvo kroničnih bolesti koje su povezane s upalom. Također se sumnja da IL-6 uzrokuje povećanu osjetljivost na dijabetes melitus i sistemni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa. Oslobađa se monocitima i makrofazima kao odgovor na druge upalne citokine koji uključuju IL-1 i faktor nekroze tumora beta. IL-6 receptor prisutan je na normalnim T-limfocitima u fazi mirovanja, normalno aktiviranim B-stanicama i stanicama mijeloidne i jetrene stanične linije (15).

Istraživanja su pokazala da se IL-6 pojavljuje se i u upalnim parodontnim tkivima, a pronađene su značajne korelacije između dubine parodontnog džepa i sadržaja u gingivalnoj tekućini (16). U skladu s tim, pokazalo se da je njegova razina znatno viša kod dubokih intrakoštanih džepova, što pokazuje njegov loš odgovor na nekirurško parodontološko liječenje (17).

2.3.2.2. Faktor nekroze tumora alfa

TNF- α je upalni citokin koji ima širok spektar imunoloških funkcija. Može potaknuti proizvodnju sekundarnih medijatora i time posljedično pojačavati stupanj upale. Smatra se da ima istaknutu ulogu u patogenezi parodontitisa. Uključen je u ranoj fazi upale i smatra se da stimulira nastajanje osteoklasta pa izravno pridonosi resorpciji kosti (14).

2.3.3. C-reaktivni protein

CRP je reaktant akutne faze, protein koji nastaje u jetri potaknut upalnim citokinima pri raznim kliničkim stanjima, kao što su infekcija, upala, ishemija i ozljeda. Svoj naziv duguje činjenici da reagira s C-polisaharidom stanične stijenke bakterije *Streptococcus pneumoniae* (18). Za njegovu razinu u krvi tipično je da se počinje povećavati unutar 4 do 6 sati od nastanka upale ili infekcije, udvostručuje se svakih 8 sati, a vrhunac doseže nakon 36 do 50 sati (19). S obzirom na to da je poluvrijeme CRP-a u plazmi konstanta i iznosi 19 sati neovisno o zdravlju osobe, jedini čimbenik koji određuje njegovu koncentraciju u krvi je brzina sinteze (20). Iz tog razloga razrješenjem infekcije razina C-reaktivnog proteina u krvi relativno brzo pada u odnosu na starije biomarkere, zbog čega se koristi za praćenje raznih upalnih stanja i praćenje učinkovitosti terapije (18).

U nekoliko istraživanja ispitivala se veza između bolesti parodonta i razine CRP-a (21, 22). Osobe s parodontološkim bolestima imaju više razine CRP-a nego sudionici u kontrolnoj skupini. Pacijenti s uznapredovalim parodontitisom pokazivali su jaču povezanost s kardiovaskularnim bolestima. Te osobe također imaju veću količinu patogenih bakterija i sistemnih čimbenika koji mogu pridonijeti izmijenjenom imunosno-upalnom odgovoru. Važan dokaz je i uočena ateroskleroza kao upalna bolest.

Osnovna veza između parodontitisa i kardiovaskularnih bolesti je razina CRP-a jer je on marker kardiovaskularnog sustava. Smatra se da je CRP glavni reaktant akutne faze upale. Ako mu je razina povećana, to je snažan rizični čimbenik kad je riječ o koronarnim bolestima, moždanom udaru i bolestima perifernih arterija (23).

2.4. Istraživanja provedena među ispitanicima koji boluju od sistemnih bolesti

Epidemiološka istraživanja pokazala su da je kronični parodontitis jedan od etioloških faktora koji se može povezati s ishodom raznih sistemnih bolesti. Provedena su razna istraživanja koja ukazuju povezanost s kardiovaskularnim bolestima, reumatoidnim artritismom, anemijom i dijabetesom (24).

2.4.1. Kardiovaskularne bolesti

Najčešća kardiovaskularna bolest je ateroskleroza, koja je još uvijek najčešći uzrok smrti u Europi, Sjedinjenim Američkim Državama i u dijelu Azije (25). Definira se kao bolest kod koje dolazi do lokalnih zadebljanja stijenke arterija jer se na njihovoj unutrašnjosti nakupljaju naslage raznih ugljikohidrata, fibroznog tkiva, produkta krvi, kalcija i lipida (26). Svrstava se u kategoriju upalnih bolesti koje uključuju ishemijsku bolest srca, ishemijsku cerebrovaskularnu bolest i perifernu arterijsku bolest (27, 28).

Razna epidemiološka istraživanja potvrdila su povezanost između parodontnih bolesti i sistemske upale (29, 30), a različite analize otkrile su da postoji veći rizik od razvoja kardiovaskularne bolesti među parodontnim bolesnicima (31, 32, 33, 34, 35). Analizom biokemijskih parametara koji se smatraju kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima može se procijeniti učinak liječenja. Oni se grupiraju kao upalni markeri i uključuju CRP, TNF- α , IL-6 i leukocite (36).

Roca-Millan i suradnici (37) objavili su sustavni pregled i meta-analizu na temelju različitih istraživanja o utjecaju parodontološke terapije na kardiovaskularne bolesti i zaključili da parodontna terapija ima pozitivan učinak na neke biokemijske parametre za koje se smatra da predstavljaju kardiovaskularni rizik.

Većina istraživanja koja su analizirala razinu CRP-a nakon parodontološkog liječenja (38, 39, 40, 41, 42, 43) primijetila su statistički značajno smanjenje tog parametra.

U dva ispitivanja koja su provedena na 39 (38) i 75 (40) ispitanika koji su praćeni 2 ili 3 mjeseca, intervencijske skupine bile su podvrgnute mehaničkom, a ne kirurškom uklanjanju naslaga, potvrdilo se statistički značajno smanjenje TNF- α nakon parodontnog liječenja. No studija koja je primijenila isti tretman na uzorku od 20 bolesnika s jednomjesečnim

praćenjem, nije primijetila značajne promjene u tom parametru (43), što bi se moglo objasniti malim uzorkom ili kratkim razdobljem praćenja.

Autori (40) koji su proučavali IL-6 potvrdili su značajno smanjenje nakon parodontnog liječenja.

Ispitivanja (39, 40, 43) su analizirala ukupni broj leukocita, gdje je došlo do značajnog smanjenja njihove vrijednosti nakon inicijalne parodontološke terapije u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Prema Rossovoj hipotezi aterosklerotičnog odgovora na ozljedu, inicijalna lezija nastaje ozljedom endotela koja dovodi do kronične upale u arteriji i do arteriosklerotičnog odgovora (44). Jedan od mogućih mehanizama je ozljeda endotela uzrokovana infektivnim agensima, a tako počinje upalni odgovor kakav je moguće vidjeti kod ateroskleroze.

Higashi i suradnici (45) povezali su parodontnu infekciju s endotelnom disfunkcijom. Nakon provedenog istraživanja zaključili su da je inicijalna parodontološka terapija imala pozivan učinak smanjujući razinu CRP-a i IL-6, što je poboljšalo samu funkciju endotela.

2.4.2. Reumatoidni artritis

Reumatske bolesti obuhvaćaju više od 100 patoloških entiteta s različitim kliničkim obilježjima, prognozama i načinima liječenja. Prema literaturi smatra se da oko 10 % cjelokupne svjetske populacije pati od nekog oblika reumatskih bolesti. Reumatoidni artritis jedan je od vrlo čestih oblika reumatskih bolesti. To je kronična, sistemna upalna bolest vezivnog tkiva koja se zbog obično nepoznatog uzroka svrstava u skupinu autoimunih bolesti, a pogađa lokomotorni sustav (46).

Parodontitis i reumatoidni artritis (RA) kronične su autoimune bolesti sa sličnim patološkim procesima. U oba slučaja kronična upalna reakcija nastaje u graničnom području sastavljenom od vezivnoga tkiva i kostiju. Sve je više dokaza da su oba stanja rezultat nerazmjera između upalnih i protuupalnih citokina. Laboratorijskim ispitivanjima tijekom akutne faze reumatoidnog artritisa primjećuju se promjene u razini CRP-a, IL-6 i TNF- α (47). Navedene sličnosti potaknule su mnoga istraživanja kako bi se pronašla povezanost RA i parodontitisa, iako su neki rezultati dvojbeni (48, 49).

Pinho i suradnici (50) ispitivali su odnos između parodontitisa i RA-a i utjecaj nekirurške parodontne terapije. 75 pacijenata od 35 do 60 godina raspoređeno je u 5 skupina prema prisutnosti parodontitisa i RA-a te provedenoj parodontološkoj terapiji. Klinička i laboratorijska ispitivanja provedena su u početnoj fazi te nakon 3 i 6 mjeseci. Iako je došlo do poboljšanja parodontalnog statusa bolesnika s RA-om, upalna aktivnost nije značajno smanjena. To se može objasniti činjenicom da kod pacijenata s RA-om postoje i ostale fokusne zone u organizmu s infekcijama. Odnos između aktivnosti RA-a i parodontitisa nije jasan, ali se daje na važnost parodontološkog liječenja u kontroli upale kako bi se izbjeglo vađenje zuba.

Silvestre F. J. i suradnici (51) objavili su sustavni pregled dostupnih znanstvenih radova koji analiziraju utjecaj inicijalne parodontološke terapije kod pacijenata s reumatoidnim artritisom. Zaključili su da nije došlo do značajnog smanjenja CRP-a, IL-6 i TNF- α nakon parodontološke terapije.

2.4.3. Anemije

Anemije su poremećaji kod kojih broj eritrocita ili njihova sposobnost prenošenja kisika nisu dovoljni da zadovolje fiziološke potrebe. Smatra se da je najčešći uzrok anemije nedostatak željeza. Mogu ju uzrokovati i drugi uvjeti poput nedostatka folne kiseline, vitamina B12 i vitamina A, kronične upale, infekcije mikroorganizmima i nasljedni poremećaji (52).

Odnos između anemije i parodontnih bolesti istražuje se od 20. stoljeća. Siegel je u istraživanju naveo da se smanjuje broj eritrocita u toku parodontne bolesti (53). Lainson i suradnici bili su među prvim autorima koji su primijetili da je anemija sistemni uzrok parodontitisa (54).

Anemija kronične bolesti (ACD) definira se kao anemija koja se javlja kod kroničnih infekcija, upalnih stanja ili neoplastičnih poremećaja koja nisu posljedica nedostatka srži ili drugih bolesti, a javlja se usprkos prisutnosti odgovarajućih zaliha željeza i vitamina. Budući da je parodontna bolest kronično upalno stanje, dolazi do imunoloških odgovora, što potiče sekvestraciju željeza i inhibiciju proizvodnje i preživljavanja eritrocita (55).

Musalaiah i suradnici (8) ispitivali su utjecaj nekirurške parodontne terapije na eritrocite i razinu CRP-a u pacijentima s kroničnim parodontitisom i anemijom. Rezultati su pokazali da su se znatno smanjile razine hemoglobina i CRP-a nakon 6 mjeseci.

2.4.4. Šećerna bolest

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* poremećaj je povećavanja razine šećera u krvi do kojeg dolazi kada gušterača prestane djelomično ili potpuno proizvoditi hormon inzulin. Dijabetes tipa 1 očituje se nedostatnom proizvodnjom inzulina i zahtjeva njegovu svakodnevnu nadoknadu. Dijabetes tipa 2 rezultat je neučinkovite tjelesne upotrebe inzulina te je uglavnom rezultat prekomjerne težine i tjelesne neaktivnosti. Danas se smatra jednom od najčešćih endokrinoloških bolesti. Može uzrokovati nepovratne promjene na organskim sustavima. Najčešće zahvaća živčani i krvožilni sustav, mrežnicu oka i bubrege (56).

Jedna od glavnih komplikacija dijabetesa je parodontitis. Provedena su brojna istraživanja koja su proučavala međusobni odnos upalnih parodontnih bolesti i dijabetesa pa postoji mnogo dokaza koji upućuju na povećani rizik nastanka i težinu parodontitisa u pacijenata oboljelih od dijabetesa. Mehanizmi nastanka parodontnih bolesti i mehanizmi koji su odgovorni za komplikacije dijabetesa vrlo su slični. Zajednička značajka tih bolesti je pretjerana produkcija protuupalnih medijatora i njihov posljedični rast u serumu. Kod pretilih ljudi s inzulinskom rezistencijom pronađene su visoke razine CRP-a. Razvoju inzulinske rezistencije pridonosi porast upalnih medijatora, posebno TNF- α . Parodontitis također utječe na kontrolu hiperglikemije kao zasebni entitet u osoba oboljelih od dijabetesa. Zasad su točni mehanizmi tog utjecaja još uvijek nedovoljno istraženi, ali se utvrdilo da pacijenti imaju puno bolju kontrolu razine hiperglikemije ako im je provedena inicijalna parodontološka terapija. (9, 57).

Jedno od najnovijih istraživanja objavili su Goel i suradnici (58) gdje uspoređuju povezanost parodontnih bolesti i šećerne bolesti. Istraživanje je provedeno na 82 pacijenta koji su ispunjavali kriterije (umjereni do uznapredovali parodontitis i dijabetes). Podijeljeni su u ispitnu grupu kojoj je napravljena inicijalna parodontološka terapija i kontrolnu grupu u kojoj su pacijenti tijekom tri mjeseca samo provodili upute o oralnoj higijeni bez tretmana. Rezultati su pokazali znatno smanjene razine hemoglobina A1c (HbA1c) u ispitnoj grupi. Klinički parametri poput gingivalnog indeksa, dubine sondiranja i razine vezivnog pričvrška značajno su se poboljšali kod ispitanika u ispitnoj grupi u usporedbi s kontrolnom grupom.

U sistemnom pregledu Artese H. P. i suradnici (59) pretraživali su različitu literaturu i razmatrali učinak parodontološke terapije na razinu serumskih biomarkera kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Napravili su meta-analizu različitih istraživanja koja su ispitivala rezultate nakon provedene parodontološke terapije.

Dağ i suradnici (60) zaključili su da su se razine TNF- α smanjile nakon 3 mjeseca parodontalnog liječenja u tri evaluirane skupine (slabo kontrolirani, dobro kontrolirani i sistemno zdravi).

Kardesler i suradnici (61) proveli su istraživanje koje je pokazalo da je razina CRP-a bila viša kod loše kontrolirane skupine, dok je dobro kontrolirana skupina i sistemno zdrava pokazala slične vrijednosti CRP-a. Serumski TNF- α blago se smanjio nakon parodontalne terapije bez značajnih razlika, a razine IL-6 u serumu pokazale su značajno niže vrijednosti nakon 3 mjeseca i u dobro kontroliranim i u sistemno zdravim skupinama.

Sun i suradnici (62) zaključili su da su se svi procijenjeni medijatori upale (CRP, TNF- α i IL-6) značajno smanjili nakon 3 mjeseca parodontalne intervencije u liječenoj skupini u usporedbi sa skupinom bez parodontalnog liječenja.

Auyeung i suradnici (63) u svom istraživanju naveli su da nema razlike između vrijednosti CRP-a na početnoj razini i 12 mjeseci nakon terapije za skupinu s umjerenim do teškim parodontitisom.

Chen i suradnici (64) napravili su analizu imunoloških i metaboličkih varijabli. Obje skupine kojoj je provedena nekirurška parodonta terapija pokazale su niže razine CRP-a u 6 mjeseci, dok razina CRP-a nije pokazala značajnu razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom (bez terapije) nakon 6 mjeseci. Rezultati za TNF- α nisu pokazali statističku razliku ni u jednoj grupi nakon 6 mjeseci.

2.5. Istraživanja među ispitanicima koji nemaju nikakve sisteme bolesti

Lobao i suradnici (65) nedavno su napravili istraživanje o utjecaju inicijalne parodontološke terapije na sisteme biomarkere kod osoba koje ne boluju od sistemnih bolesti. Hipoteza istraživanja temeljila se na pretpostavki da je parodontitis proizvod upalnog odgovora na bakterije iz biofilma, a da na njegov tijek utječe odgovor domaćina kod kojega se oslobađaju medijatori koji proizvode proteine akutne faze i promjene u vaskularnoj propusnosti. Među inače zdravim ispitanicima analizirali su se najčešći sistemni biomarkeri za koje se smatra da su povezani s kroničnim parodontitisom. Rezultati su pokazali da se znatno smanjila razina IL-6 i leukocita, ali nije bilo značajne promjene u razini CRP-a.

D'Aiuto i sur. (66) otkrili su da se TNF- α , IL-6, CRP i fibrinogen značajno povećavaju i dostižu svoj vrhunac 24 sata nakon parodontalne terapije, međutim počinju se smanjivati nakon 24 sata i dostižu početnu razinu tek nakon mjesec dana. Također su otkrili da je razina eritrocita i hemoglobina ostala niža od normalne razine čak i 7 dana nakon tretmana.

Slično, Ide i sur. (67) izmjerili su markere upale odmah nakon parodontološkog tretmana i utvrdili povećane razine IL-6 i TNF- α unutar 60 min do 120 min nakon tretmana, ali nisu primijetili značajnu razliku u izmjerenim razinama iste skupine nakon 6 tjedana.

Ushida i sur. (68) utvrdili su da je postignut bolji učinak kod pacijenata kojima se inicijalna parodontološka terapija obavila kao *full-mouth* terapija u jednom terminu u usporedbi s mehaničkim uklanjanjem naslaga po kvadrantima, pa je stoga preporučio da se procjene rizici i koristi *full-mouth* terapija kod osoba koje imaju veću razinu biomarkera.

Međutim, Bahrani i sur. (69) nisu utvrdili značajne razlike u bilo kojoj od vrijednosti citokina između početne vrijednosti i 1 sat nakon ekstrakcije.

Higashi i suradnici (45) primijetili su da je inicijalna parodontološka terapija bila učinkovita u smanjenju parodontnih parametra i IL-6 kod sistemno zdravih ispitanika 90 dana nakon provedene terapije.

Inicijalna parodontološka terapija je mehanička terapija kojom se liječe parodontološke bolesti. Cilj joj je ukloniti infekciju i prevenirati ponovno javljanje supragingivalnih i subgingivalnih bakterijskih naslaga na zubnom površinama. Provodi se mehaničkom instrumentacijom u dvije faze. U prvoj fazi uklanjaju se supragingivalne naslage i kamenac te se daju upute o oralnoj higijeni. Druga faza obuhvaća odstranjivanje subgingivalnih naslaga struganjem i poliranjem korijena (1).

Sistemni biomarkeri indikatori su raznih procesa u organizmu, bilo da je riječ o biološkim ili patološkim zbivanjima. Služe kao dijagnostičko sredstvo u ispitivanju raznih bolesti i stanja. Razna istraživanja provedena su sa sumnjom na postojanje određenih sistemnih biomarkera koji se pojavljuju kao rezultat upalne reakcije u sklopu parodontnih bolesti (11).

Iz skupine citokina kao jedni od najznačajnijih markera povezanih s parodontitisom su TNF- α (14) i IL-6 (15, 16, 17), gdje istraživanja sugeriraju na njihovu povišenu razinu u osoba s parodontitisom. CRP kao biomarker sugerira da su parodontološki kompromitirani pacijenti izloženi riziku od kardiovaskularnih bolesti jer on pokazuje povišene vrijednosti kod parodontoloških bolesti (21, 22), a istovremeno je jedan od glavnih indikatora kao rizični čimbenik za koronarne bolesti, moždani udar i bolesti perifernih arterija (23).

Učinak inicijalne parodontološke terapije na sisteme biomarkere tema je mnogih istraživanja koja se provode posljednjih godina.

Dio tih istraživanja fokusira se na povezanost i utjecaj parodontološke terapije kod osoba koje boluju od parodontalnih bolesti, ali nemaju nikakve druge sisteme bolesti. Tako se ispituje izravan utjecaj terapije samo na ciljane markere.

Neka istraživanja nisu primijetila značajnu razliku prije i nakon provedene terapije (66, 67, 69), dok su druga istraživanja zaključila da postoji pozitivan učinak nakon provedene terapije, posebice na IL-6 (45, 65).

Ti rezultati sugeriraju da postoji povezanost sistemnih biomarkera i terapije parodontitisa, međutim njihov odnos nije do kraja razumljiv, pa su potrebna dodatna istraživanja za dokaz njihove interakcije.

S obzirom na to da su ti markeri prisutni i kod drugih kroničnih i sistemnih bolesti, najčešća je tema rasprave povezanost između njih i parodontitisa. U tijeku istraživanja jedna od glavnih poveznica kojom se objašnjava veza sistemnih i parodontnih bolesti je utjecaj same terapije parodontitisa na ishode određenih bolesti.

Istraživanjima je utvrđeno da postoji vrlo snažna veza između parodontitisa i kardiovaskularnih bolesti, posebice ateroskleroze. Tijekom bilo koje upale aktiviraju se upalne stanice koje mogu proizvoditi razne citokine koji neposredno ozljeđuju stanice endotela što može potaknuti arterijske upalne procese (44). Istraživanja su potvrdila da kod pacijenata s parodontitisom određeni citokini pokreću inicijalnu reakciju koja oštećuje endotel krvnih žila. Biomarkeri CRP i IL-6, TNF- α i leukociti pokazali su se kao glavni medijatori koji predstavljaju rizik od kardiovaskularnih bolesti (36). Mnoga istraživanja su mjerila njihove vrijednosti nakon provedene parodontološke terapije, gdje su se njihove razine znatno smanjile (37). Pacijenti koji boluju od hipertenzije ubrajaju se u rizičnu skupinu u kojoj komplikacija parodontne bolesti može uzrokovati pogoršanje endotelne disfunkcije. Istraživanje (25) je pretpostavilo da infektivni agensi kao rezultat parodontitisa mogu uzrokovati ozljedu endotela koja rezultira pojavom ateroskleroze te su primijetili značajno smanjenje razine IL-6 i CRP-a nakon provedene parodontološke terapije, što je pridonijelo poboljšanju endotelne funkcije. Zaključuje se da u takvim situacijama inicijalna parodontološka terapija ima vrlo važnu ulogu ne samo u liječenju parodontopatija nego i očuvanju općeg zdravlja.

Patologija parodontnih bolesti i reumatoidnog artritisa vrlo je slična. I jedna i druga upalne su kronične bolesti koje aktiviraju komplemente i stvaraju citokine i druge upalne stanice (47). Međutim njihov odnos još uvijek nije do kraja pojašnjen zbog problema u analiziranju tijekom raznih istraživanja (48, 49). Svejedno se smatra da nekirurška parodontna terapija ima pozitivan učinak jer pridonosi poboljšanju stanja parodonta pa nema potrebe za vađenjem zuba, što bi predstavljalo rizik od bakterijemije kod osoba s reumatoidnim artritisom (50).

Određeni citokini prisutni tijekom parodontopatija mogu utjecati i na smanjenu proizvodnju eritropoetina, što će uzrokovati anemiju. Provedena su istraživanja kojima se analizirala poveznica u ispitanika s anemijom nakon provedene nekirurške parodontne terapije. Istraživanja prate stanje eritrocita gdje su ispitanici imali niske koncentracije hemoglobina prije provedene terapije i njihovu razinu nakon uspješne inicijalne parodontološke terapije. Rezultati su pokazali znatno povećanje razine hemoglobina i smanjenje razine CRP-a. Tim parametrima utvrdilo se poboljšanje statusa kod osoba s anemijom (8, 55).

Najčešća sistemna bolest povezana s parodontnim bolestima je dijabetes. Istraživanja pokazuju da upalna reakcija kod parodontitisa povećava rizik za nastanak šećerne bolesti, pretežito zbog glikemijske kontrole. Osobe s nekontroliranom šećernom bolesti pokazuju

agresivniji tijek i prognozu parodontnih bolesti. Sistemni biomarkeri poput TNF- α i CRP-a sudjeluju u inzulinskoj rezistenciji, što ih povezuje s hiperglikemijom kod dijabetesa tipa 2 (9, 57).

Autori jednog od istraživanja sugerirali su da postoji značajan utjecaj provedene parodontološke terapije kod pacijenata s dijabetesom, s obzirom na to da su primijetili poboljšanje kliničkih znakova parodontitisa, ali i značajno smanjenje razine HbA1c (58).

U svojim istraživanjima (60) primijetili su značajno smanjenje razine TNF- α kod ispitanika nakon provedene parodontološke terapije. Smanjenu razinu svih analiziranih markera CRP-a, TNF- α i IL-6 uočili su (62) kod ispitanika kojima je primijenjena inicijalna terapija tri mjeseca nakon tretmana.

Najčešći biomarkeri koji se povezuju s parodontnim bolestima su leukociti, IL-6, TNF- α i CRP. Ti su markeri također indikatori raznih sistemnih bolesti.

Postoji povišena razina različitih sistemnih biomarkera kod osoba koje boluju od parodontitisa. Istraživanja su potvrdila pozitivan utjecaj inicijalne parodontološke terapije jer smanjuje njihovu razinu i posljedično tome poboljšava status primarne bolesti i parodontni status kod inače zdravih osoba. Time se zaključuje da je parodontitis jedan od rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti.

Postoji pozitivan utjecaj parodontološke terapije kod osoba s reumatoidnim artiritisom smanjujući razine raznih citokina, te da može smanjiti razinu CRP-a.

Dokazano je da parodontitis povećava rizik za nastanak šećerne bolesti. Sistemni biomarkeri TNF- α , IL-6 i CRP sudjeluju u inzulinskoj rezistenciji i pridonose hiperglikemiji. Neka od istraživanja pokazala su da inicijalna parodontološka terapija smanjuje njihovu razinu kod osoba s dijabetesom te znatno poboljšava kliničke znakove parodontitisa.

Iako mnoga istraživanja ukazuju na uspješnost rezultata, potrebna su daljnja znanstvena i klinička istraživanja s duljim praćenjem da bi se utvrdio opseg pozitivnog učinka parodontološke terapije na sisteme biomarkere.

5. LITERATURA

1. Lang PN, Lindhe J. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010.
2. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989. 25;298(6676):779-81.
3. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):479-80.
4. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40(14):S1-7.
5. Wolf FH, Rateitschak-Pluss ME, Rateitschak HK. Parodontologija. Zagreb: Naklada slap; 2009.
6. Gooty JR, Shashirekha A, Guntakala VR, Palaparathi R. Estimation of phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in chronic and aggressive periodontitis patients with nitroblue tetrazolium test. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(4):316-21.
7. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol*. 2005 Nov;76(11):2066-74.
8. Musalaiah SV, Anupama M, Nagasree M, Krishna ChM, Kumar A, Kumar PM. Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patients with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivity C-reactive protein levels. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(1):S64-9.
9. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. "Diabetes and gum disease: the diabolic duo". *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):255-8.
10. G Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman K, et al. 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(20):S1-S8.
11. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.

12. Lesko LJ, Atkinson AJ. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:347-66.
13. Gooty JR, Shashirekha A, Guntakala VR, Palaparathi R. Estimation of phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in chronic and aggressive periodontitis patients with nitroblue tetrazolium test. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(4):316-21.
14. Tawfig N. Proinflammatory Cytokines and Periodontal Disease. *J Dent Probl Solut.* 2016;3(1): 12-7.
15. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci.* 1997;6(5):929-55.
16. McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol.* 1998;69(8):865-71.
17. Guillot JL, Pollock SM, Johnson RB. Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy. *J Periodontol.* 1995;66(8):667-72.
18. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine.* 2000;32(4):274-8.
19. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(8):735-46.
20. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351-7.
21. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(11):2106-15.
22. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1172-9.
23. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zamboni A, Pauletto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders. *J Hypertens.* 2003;21(10):1787-803.

24. Bošnjak, A., Plančak, D. i Curilović, Z. (2001). Advances in the Relationship between Periodontitis and Systemic Diseases. *Acta stomatologica Croatica*, 35 (2), 267-271.
25. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1360-9.
26. Petrač D. Ishemična bolest srca: Ateroskleroza. In: Petrač i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 53-5.
27. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease--Fact or fiction. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):555-60.
28. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 May 22;125(20):2520-44.
29. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000 Oct;71(10):1528-34.
30. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001 Sep;72(9):1221-7.
31. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 02 1;17(1):50.
32. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008 Dec;23(12):2079-86.
33. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):830-7.

34. Leng WD, Zeng XT, Kwong JS, Hua XP. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2015;15(201):469-72.
35. Zeng XT, Leng WD, Lam YY, Yan BP, Wei XM, Weng H, et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. *Int J Cardiol.* 2016;15(203):1044-51.
36. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(14):S51-69.
37. Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons MM, Marí-Roig A, Jané-Salas E, López-López J. Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(6):681-90.
38. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J.* 2013;15:92.
39. Hussain Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol.* 2009;80(10):1574-80.
40. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res.* 2013;16(2):145-51.
41. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012;39(11):1065-74.
42. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):188-92.
43. Rastogi P, Singhal R, Sethi A, Agarwal A, Singh VK, Sethi R. Assessment of the effect of periodontal treatment in patients with coronary artery disease : A pilot survey. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(2):124-7.
44. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.

45. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51(2):446-53.
46. Vodanović M. Reumatski artritis i oralno zdravlje. *Zdrav život*. 2008;7(64):44-7.
47. Biyikoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Oder G, Kütükçüler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2006;33(9):605-11.
48. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Calgüner M, Ersoy F, Baykara M, Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent*. 1992;34(2):89-95.
49. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72(6):779-87.
50. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J*. 2009;20(5):355-64.
51. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):349-54.
52. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
53. Seigel EH. Total erythrocyte, leucocyte and differential white cell counts of blood in chronic periodontal disease. *J Dent Res*. 1945;24:270.
54. Lainson PA, Brady PP, Fraleigh CM. Anemia, a systemic cause of periodontal disease. *J Periodontol*. 1968;39(1):35-8.
55. Ali S. The correlation between hemoglobin level and generalized moderate chronic periodontitis. *J Baghdad Coll Dent*. 2012;24:85–8.
56. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zednko Kovač i suradnici: *Patofiziologija udžbenik*, 8. Izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2018.

57. Greenberg M., Glick M. *Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje* (10. izdanje). Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
58. Goel K, Pradhan S, Bhattarai MD. Effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with moderately controlled type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis in Nepalese population. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2017;9:73–80.
59. Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, et al. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128344.
60. Dağ A, Firat ET, Arikan S, Kadiroğlu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J*. 2009;54(1):17-22.
61. Kardeşler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(1):24-33.
62. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med*. 2011;50(15):1569-74.
63. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, Hsieh CJ, Lee PY, Zhuang RY, et al. Evaluation of periodontal status and effectiveness of non-surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan for a 1-year period. *J Periodontol*. 2012;83(5):621-8.
64. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol*. 2012;83(4):435-43.
65. Lobão WJM, Carvalho RCC, Leite SAM, Rodrigues VP, Batista JE, Gomes-Filho IS, Pereira ALA. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(2):e20170652.
66. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res*. 2004;39(4):236-41.
67. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):334-40.

68. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H, et al. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol.* 2008;35(11):969-75.

69. Bahrani-Mougeot FK, Thornhill M, Sasser H, Marriott I, Brennan MT, Papagerakis S, et al. Systemic host immuno-inflammatory response to dental extractions and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(4):534-41.

Josipa Belovari rođena je 1. 4. 1992. godine u Čakovcu. Nakon završene Osnovne škole Donji Kraljevec, upisuje Gimnaziju Čakovec gdje maturira 2010. godine. Iste godine upisuje Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, s kojeg joj je odobren prijelaz na Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija pohađa razne kongrese te je aktivna članica studentskih sekcija u čijim je okvirima, kao predavač, sudjelovala na Međunarodnom Simpoziju studenata dentalne medicine 2017. godine.

Od 2014. godine do kraja fakulteta asistirala je u više privatnih ordinacija dentalne medicine.