

Individualizirana, pacijentu prilagođena parodontna terapija

Dijanić, Mihaela

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:127:830781>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-03**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Mihaela Dijanić

**INDIVIDUALIZIRANA,
PACIJENTU PRILAGOĐENA
PARODONTNA TERAPIJA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: prof.dr.sc. Darije Plančak, Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Ivana Đaković, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Jelena Šaban, magistra edukacije engleskog jezika i književnosti i magistra bibliotekarstva

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 39 stranica
1 tablicu
2 slike
CD

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

Hvala mom mentoru prof.dr.sc. Dariju Plančaku na iznimnoj susretljivosti prilikom izrade ovog rada.

Larisi Musić, dr.med.dent., veliko hvala na ideji, pomoći i poticaju za izradu ovog diplomskog rada kao i na lijepim trenutcima koji su pratili kliničke vježbe iz parodontologije.

Posebnu zahvalnost upućujem i prof.dr.sc. Andriji Petru Bošnjaku koji je nesebično odvojio svoje vrijeme i znanje da mi pomogne u pisanju ovog rada. Sretna sam i počašćena što imam priliku učiti o zanimljivom svijetu parodontologije od Vas.

Hvala mojoj dragoj prof.dr.sc. Planinki Pećina bez koje bi oni teški trenutci, koji prate lijepe, bili puno teži.

Iznimno sam sretna što mi je život podario ljude koji su me naučili kako je sve što naumim ostvarivo. Kaja, Darko i Marijeta, hvala vam što ste uvijek imali vjere u moj uspjeh te me svaki dan gurali korak bliže mom cilju.

Hvala ti Luka, što si uvijek bio uz mene.

Hvala mojoj mami Katici, čija se ljubav ne može usporediti ni sa čim na svijetu.

I za kraj, hvala mojim dragim prijateljicama koje su uljepšale i obogatile moje studentske dane.

INDIVIDUALIZIRANA, PACIJENTU PRILAGOĐENA PARODONTNA TERAPIJA

Sažetak

Kompleksna i multifaktorijalna priroda parodontnih bolesti uključuje složenu interakciju između specifičnih mikroorganizma, vanjskih modificirajućih i okolišnih čimbenika, imunološkog odgovora domaćina te genskih i epigenetskih čimbenika.

Cilj parodontološke terapije je kontrola infekcije i zaustavljanje napredovanja bolesti. Tradicionalna parodontološka terapija sastoji se od nekoliko faza koje uključuju inicijalnu terapiju, kiruško liječenje i potpurnu parodontnu terapiju, s ciljem eliminacije bakterijskog biofilma i održavanja zdravlja potpornog aparata zuba.

Međutim, zbog složene interakcije mnogih rizičnih čimbenika i genetskog profila pojedinca, ne odgovaraju svi pacijenti jednako na standardnu parodontološku terapiju. Individualnim, pacijentu prilagođenim pristupom u sklopu plana i provođenja terapije uzimaju se u obzirte specifičnosti pacijenta.

Medicinski koncept liječenja prema kojem se pacijent stavlja u središte zdravstvene skrbi (eng. *patient centred care*, PCC) pokazuje mnoge prednosti vezane uz pozitivni ishod terapije spram tradicionalnog paternalističkog pristupa zdravstvenoj skrbi. Od iznimne je važnosti stvoriti dobru dugoročnu komunikaciju s pacijentom te ga promatrati i izvan konteksta parodontne bolesti. Definirajući proces parodontološkog liječenja kao partnerski odnos, pacijenta je potrebno uključiti pružajući mu sve informacije o njegovoj bolesti i motivirajući ga, uz objašnjenje utjecaja vlastitih odluka i ponašanja na razvoj i progresiju parodontne bolesti. Na temelju dobivenih informacija, pacijent uz određenu dozu autonomije dobiva priliku sudjelovati u donošenju odluka o vlastitom liječenju.

Ključne riječi : parodontološka terapija, čimbenici rizika, individualizirana parodontološka terapija, pacijent u središtu zdravstvene skrbi

INDIVIDUALIZED, PATIENT CENTERED PERIODONTAL THERAPY

Summary

The complex and multifactorial nature of periodontal disease involves an elaborate interaction between specific microorganisms, external modifying and environmental factors, the host's immune response and the genetic and epigenetic factors.

Periodontal therapy aims to control the infection and to stop the progression of the disease. Traditional periodontal therapy consists of the following phases: initial therapy, surgical treatment and supportive periodontal therapy, with the aim of eliminating the bacterial biofilm and sustaining the health of the periodontium.

Due to the complex interaction of many risk factors and genetical background of the individual, not all patients respond in the same manner to what is considered to be a standard periodontal therapy. Through individualized, patient-centered approach to planning and delivery of the periodontal treatment, these specificities of the patient are taken into account.

Patient centered care is a concept of healthcare which presumes the patient in its center, with many advantages in terms of positive outcomes of periodontal treatment in comparison to the traditional, paternalistic approach to healthcare. It gives a significant value to successful and long-term communication with patients, who should also be evaluated outside of the periodontal disease context. Defining the process of periodontal treatment as a partnership, patient should be included by giving them information about their disease, motivating them and explaining the influence of their habits and behaviours on the treatment outcome and progression of periodontal disease. Based on the information they were given, patients get the opportunity to take part in making decisions about their treatment.

Keywords: periodontal therapy, risk factors, personalized periodontal therapy, patient-centred care

SADRŽAJ

1.UVOD	1
2.TRADICIONALNI I PERSONALIZIRANI KONCEPTI LIJEČENJA	4
2.1. Parodontna terapija.....	5
2.2. Individualizirana parodontna terapija.....	8
2.2.1. Individualne značajke pacijenta	9
2.2.2. Genetska i epigenetska pozadina.....	10
2.2.3. Individualna procjena rizika za nastanak i razvoj parodontne bolesti	11
2.2.4. Dijabetes melitus	13
2.2.5. Pušenje	15
2.2.6. Debljina	17
2.2.7. Psihološki stres.....	19
2.3..Pacijent u središtu zdravstvene skrbi	23
3.RASPRAVA.....	26
4.ZAKLJUČAK	29
5.LITERATURA.....	31
6.ŽIVOTOPIS	38

Popis skraćenica:

SPT (eng. *supportive periodontal therapy*) - potporna parodontna terapija

Il-1,6 – interleukin 1,6

HbA1c – hemoglobin A1c

GUK – glukoza u krvi

TNF- α (eng. *tumor necrosis factor- α*) – tumor nekrotizirajući factor α

CRP (eng. *C – reactive protein*) – C – reaktivni protein

AGE (eng. *advanced glycation end products*) – uznapredovali produkti glikolizacije

PMN – polimorfonuklearni leukociti

ITM – indeks tjelesne mase

WHO (eng. *World Health Organization*) – Svjetska zdravstvena organizacija

HHA os – hipotalamo-hipofizno-adrenalna os

CRH (eng. *corticotropin-releasing hormone*) – kortikotropin- oslobađajući hormon

ACTH (eng. *adrenocorticotropic hormone*) – adrenokortikotropni hormon

Ig A, G – imunoglobulin A, G

PCC (eng. *patient- centered care*) – skrb prilagođena pacijentu

NICE (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost

GDC (eng. *General Dental Council*) – Opće stomatološko vijeće

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

Suvremena medicina prihvaća spoznaju da je njena uloga liječiti čovjeka, a ne bolest. Svatko od nas je jedinstven. Personalizirana medicina pristup je medicinskom liječenju koji promovira individualizaciju zdravstvene skrbi kroz prilagodbu i „krojenje“ dijagnostičkog i terapijskog plana prema individualnim potrebama pacijenta (1). Način na koji personalizirana medicina nastoji to postići jest temeljem jedinstvenog genetičkog, okolišnog i kliničkog profila pojedinca (2).

U protekla dva desetljeća svjedočimo velikom napretku u genetici, molekularnoj biologiji i molekularnoj medicini. Od mapiranja ljudskog genoma 2003. godine ubrzano raste razvoj i kliničko usvajanje personalizirane medicine. Ona svoje korijenje vuče u farmakogenetici. Naime, opažanja varijabilnog odgovora na lijek između pojedinaca dovela su do razvoja farmakogenetike, a personalizirana medicina svoju je primarnu primjenu pronašla upravo u onkološkom liječenju pacijenata kroz razvoj novih lijekova i povoljnijih ishoda liječenja (3).

Praksa je da se danas odluke o liječenju donose na temelju načela medicine ustanovljene na dokazima (engl. *evidence based practice in medicine*). Trenutno dokazi koji usmjeravaju odluke u liječenju pacijenata potječu od prosječnih odgovora na liječenje u istraživanjima koja su dizajnirana na način da minimiziraju varijabilnost u odgovoru na liječenje ili da toleriraju varijabilnost odgovora na liječenje povećanjem uzorka. Personalizirana medicina preokreće ovaj model kako bi se identificirale razlike među pojedincima unutar populacije. U praksi to znači kategorizaciju pojedinaca prema različitim biološkim putovima koji mogu proizvesti sličnu kliničku sliku, te različitu reakciju na inicijatore bolesti ili terapijsko liječenje (4). Individualni biomarkeri kombinirani sa tradicionalnim čimbenicima rizika omogućuju jasnije predviđanje tijeka bolesti i izbor terapije.

Personalizirana medicina ima potencijal omogućiti svakom pacijentu ranu dijagnostiku, procjenu rizika i optimalan terapijski plan. Širi cilj personalizirane medicine nije samo u poboljšanim ishodima liječenja postojeće bolesti već i u predviđanju rizika za nastanak bolesti. (4). Personalizirana medicina potiče pacijente na usvajanje zdravih životnih navika kako bi aktivnim sudjelovanjem u održavanju svog zdravlja kompenzirali genetsku osjetljivost za nastanak bolesti. Ona prebacuje naglasak od reakcije na bolest na prevenciju bolesti (3).

Leroy Hood postavio je četiri temelja personalizirane medicine kroz model Medicina 4P (izvorno engl. *P4Medicinemodel*) u kojima je sažeo ne samo personalizirani pristup pacijentu već i kritičnu ulogu prevencije u kontroli kroničnih bolesti. P4 pristup uključuje programe koji su:

1.PERSONALIZIRANI (engl. *Personalized*)

2.PREDVIĐAJUĆI (engl. *Predictive*)

3.PREVENTIVNI (engl. *Preventive*)

4.PARTICIPIRAJUĆI (engl. *Participating*) (5).

U kontekstu liječenja parodontnih bolesti, personalizirana medicina nastoji individualnim pristupom procijeniti moguće rizične čimbenike za nastanak bolesti te u skladu s time prilagoditi i odabrati najpovoljniju terapiju za pacijenta. Također, veliki naglasak stavlja upravo na participirajućoj ulozi pacijenta u parodontnoj terapiji kako bi se preveniralo daljnje napredovanje bolesti. Naime, ponašanje i navike pacijenta utječu ili su čak kritični za uspjeh parodontne terapije, budući da je rezultat parodontne terapije u velikoj mjeri ograničen u pacijenata s lošim navikama ponašanja (npr. pušenje ili loša oralna higijena). Stoga je neophodno u terapijskom planu uključiti procjenu pacijentovog ponašanja i navika te ukoliko je nužno, primijeniti učinkovite metode savjetovanja o njihovoj promjeni (5, 6).

Svrha ovog rada je predstaviti koncepte personalizirane parodontološke terapije i zdravstvene skrbi koja stavlja pacijenta u svoje središte (tzv. *patient-centred care*) te usporedba s tradicionalnim pristupima liječenju u medicini i parodontologiji.

2. TRADICIONALNI I PERSONALIZIRANI KONCEPTI LIJEČENJA

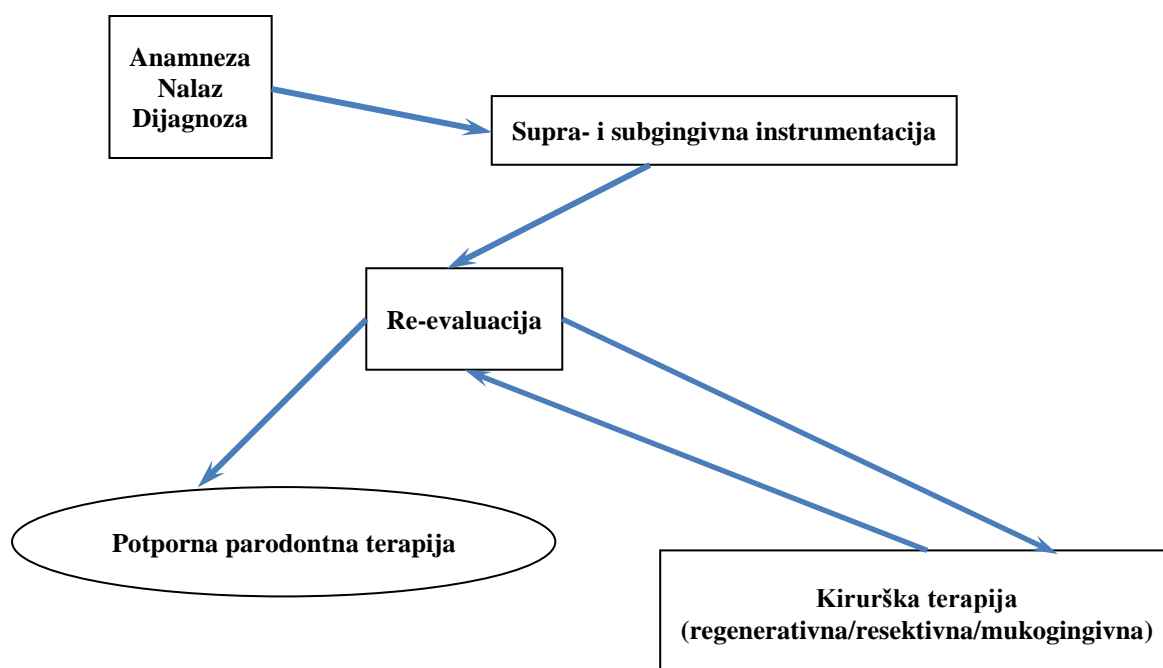
2.1. Parodontna terapija

Parodontitis je među najraširenijim kroničnim bolestima na svijetu i jedan od glavnih uzroka gubitka zubi, povezan sa stvaranjem biofilma na dentogingivnom rubu (7). Epidemiološke brojke govore u prilog tome da čak 11 % svjetskog stanovništva ima unapredovali oblik parodontne bolesti (oko 740 milijuna ljudi diljem svijeta), a čak 8 od 10 osoba iznad 35. godine starosti navode da su imali neki od simptoma parodontne bolesti (8). Upalne parodontne bolesti, gingivitis te parodontitis su složena, multifaktorijalno uzrokovana stanja koja uključuju složenu interakciju između specifičnih mikroorganizma, vanjskih modificirajućih i okolišnih čimbenika, imunološkog odgovora domaćina te genskih i epigenetskih čimbenika. Samim time su i prelazak gingivitisa u parodontitis te napredovanje i klinički karakter parodontitisa ovisni o mnogobrojnim čimbenicima. Liječenje, koje podrazumijeva uklanjanje ili kontrolu infekcije uzrokovane plakom te uvođenje cjeloživotnih mjera kontrole plaka, u najvećem broju slučajeva dovodi do restitucije zdravlja parodonta. Za razliku od gingivitisa koje je reverzibilno stanje upale gingive, valja imati na umu kako je parodontitis kronična bolest koja uzrokuje nepovratne promjene u vidu gubitka potpornih struktura zuba te njeno izliječenje nije moguće postići, već je cilj eliminirati infekciju, zaustaviti progresiju bolesti te održavati terapijom postignute rezultate (8,9,10).

Ciljevi terapijskog plana uključuju: smanjenje ili nestanak gingivitisa te sprječavanje njegova napredovanja u stanje parodontitisa, smanjenje sondirane dubine džepova (pacijent ne bi trebao imati džepove dublje od 5 mm), eliminacija otvorenih furkacija na višekorijenskim zubima, izostanak boli, individualno zadovoljavajuća funkcija i estetika (9).

Liječenje upalnih bolesti parodonta podrazumijeva nekoliko faza (Slika 1). Ono započinje temeljitom anamnezom i dijagnostikom te liječenjem hitnih parodontnih stanja (apsces, akutni nekrotizirajući ulcerozni gingivitis/akutni nekrotizirajući ulcerozni parodontitis) u tzv. F0 fazi liječenja (sistemska pretfaza). Nakon postavljanja dijagnoze slijedi prva faza parodontne terapije, F1, koja se naziva nekiruškom ili inicijalnom fazom liječenja. Sinonimi za tu fazu terapije jesu i antiinfektivna, antimikrobna, kauzalna, konzervativna i zatvorena terapija, što uvelike objašnjava svrhu i način provođenja ove terapijske faze. Cilj joj je uklanjanje supragingivnog i subgingivnog biofilma i tvrdih naslaga (kamenca) čime se reducira broj mikroorganizama. Nadalje, ova faza uključuje motiviranje pacijenta za provođenje optimalne kontrole plaka kod kuće uputama u pravilnu i dobru oralnu higijenu. Nakon inicijalne faze terapije, po razdoblju od 6-8 tjedana cijeljenja, provodi se re-evaluacija stanja i uspjeha provedene inicijalne terapije. Ovisno o inicijalnom terapijom (ne)postignutim ciljevima

odlučuje se o daljem tijeku terapije. U pojedinim slučajevima kada ciljevi terapije nisu postignuti potrebna je daljnja, tzv. F2 faza liječenja - kirurška, (korektivna) faza terapije. Odabir kirurškog zahvata temelji se na pomnoj analizi kliničkih i radiografskih podataka. U F3 fazu liječenja, tzv. *recall*, odnosno potpurnu parodontološku terapiju (engl. *supportive periodontaltherapy* – SPT) uključuju se pacijenti kod kojih je parodontna infekcija stavljena pod kontrolu, bilo provođenjem inicijalne terapije ili po završetku kirurške faze terapije. Cilj SPT-a je prevencija ponovnere-aktivacije bolesti te je ključan čimbenik dugotrajne uspješnosti parodontalne terapije i kontrole bolesti (7,9,10).



Slika 1. Shema parodontne terapije (prilagođeno prema 7).

Kao što je već spomenuto, mehaničko i kirurško liječenje uz pravilno održavanje oralne higijene, u većine osoba može zaustaviti daljni tijek parodontne bolesti (7). Ipak, uz adekvatno provedenu terapiju kod nekih oblika parodontitisa, potrebno je ordinirati antibiotike. Antibiotici se primjenjuju tek po završetku nekiruske terapije, što se temelji na spoznaji da je prvo potrebno mehanički “razbiti” bakterijski biofilm kako bi se omogućilo djelovanje antibiotika. Selekcija antibiotika trebala bi se bazirati na mikrobiološkoj analizi subgingivne flore, no mikrobiološka analiza se ne provodi rutinski te se antimikrobna terapija propisuje

empirijski, prema pretpostavljenom antimikrobnom profilu subgingivne flore (7,11,12).

Najčešće empirijski propisivana kombinacija antibiotika koja se koristi u liječenju parodontitisa naziva se van-Winkelhoff “koktel”, kombinacija amoksicilina s metronidazolom, čime se djeluje kako i na potencijalno prisutan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, tako i na anaerobne patogene crvenog i narančastog kompleksa (12). S obzirom na sve veći razvoj rezistentnih mikroorganizama, nije opravdana rutinska uporaba antibiotika u liječenju kroničnih, sporoprogredirajućih oblika bolesti. Uporaba antibiotika, kao dodatak inicijalnoj mehaničkoj terapiji, opravdana je u osoba iz visokorizičnih skupina, poput oboljelih od agresivnih oblika parodontnih bolesti ili parodontitisa vezanih za sustavno stanje (9,11).

2.2. INDIVIDUALIZIRANA PARODONTNA TERAPIJA

2.2.1. Individualne značajke pacijenta

Fundamentalna parodontološka istraživanja s početka šezdesetih godina Sveučilišta u Michiganu (eng. *University of Michigan*) i Sveučilišta u Gotenburgu (eng. *University of Gothenburg*) prošlog stoljeća dokazala su kako je bakterijska akumulacija na zubnim površinama glavni etiološki uzročnik gingivitisa i u konačnici parodontitisa. Ovaj koncept upućivao je na zaključak kako će kontinuirana izloženost bakterijama iz biofilma tijekom vremena kod svih pojedinaca rezultirati parodontnom bolesti. Iako se neki kliničari i istraživači nisu slagali sa jednostavnom linearnom povezanošću između bakterijske kolonizacije i nastanka i progresije parodontne bolesti, osnovna poruka koja je poslana bila je kako možemo predvidjeti i liječiti parodontnu bolest kod svih pojedinaca na jednak način, a to je mehaničkim uklanjanjem uzroka bolesti - biofilma (13).

Međutim, pojedina zapažanja suprotstavljaju se tradicionalnom shvaćanju da svi pojedinci izloženi bakterijskom plaku imaju jednak rizik za nastanak i razvoj parodontne bolesti te da svi jednako odgovaraju na parodontološku terapiju. Primjećeno je da pojedine osobe sa slabom oralnom higijenom razviju tek manje lokalizirane oblike parodontitisa (9,13). Baelum i sur. osamdesetih su godina opisali rezultate istraživanja na tanzanijskoj populaciji u kojima su pokazali da su usprkos slaboj oralnoj higijeni i prisutnim velikim količinama plaka i zubnog kamenca, parodontni džepovi dublji od 3 mm i gubitak pričvrška veći od 6 mm bili vidljivi na manje od 10 % površine zuba. Većina ispitanika imala je zanemarive probleme povezane sa parodontom, dok je samo ograničena skupina pokazivala uznapredovali oblik parodontne bolesti. Otprilike u isto vrijeme na Šri Lanci, Loe i sur. provodili su ispitivanja vezana za progresiju parodontne bolesti na populaciji koja nikad nije bila izložena preventivnim i terapijskim zahvatima u svezi s oralnim bolestima. Usprkos lošoj kontroli plaka i prisutnom gingivitisu u cijeloj proučavanoj populaciji, samo je jedna manja skupina ispitanika, njih 8 %, pokazala brzu uznapredovalost parodontne bolesti. Druga skupina, oko 11 %, nije imala napredovanje upale dalje od gingivitisa, a treća, najveća skupina od ukupno 81 % ispitanika, pokazala je umjerenu uznapredovalost parodontne bolesti (9,14,15).

Ovo je istraživanje jasno pokazalo veliku varijabilnost napredovanja parodontne bolesti te je sugeriralo kako postoje i drugi čimbenici osim bakterijskog plaka i gingivitisa koji tijekom vremena utječu na pogoršanje parodontnog stanja. Čimbenici rizika, prema definiciji, predstavljaju bilo koji vid ponašanja, životnog stila, utjecaja okoliša ili gena za koji je poznata povezanost s određenom bolešću na osnovi epidemioloških podataka (16).

Prema trenutnim saznanjima i shvaćanjima, individualne razlike u progresiji parodontne bolesti mogu se objasniti okolišnim čimbenicima kao što je pušenje, genetskim varijacijama koje modificiraju upalno-imunološki odgovor ili bolestima stečenima tokom života kao što je dijabetes melitus koje utječu na odgovor domaćina na bakterijski izazov (13).

2.2.2. Genetska i epigenetska pozadina

U usnoj šupljini odvija se, dakle, neprestana, složena interakcija između mikroorganizma, imunološkog sustava i modificirajućih čimbenika kao što su pušenje ili stres, rezultirajući stalnim promjenama koje zahtjevaju adaptaciju i prikladan odgovor domaćina u svrhu očuvanja zdravlja. Ova interakcija je u velikoj mjeri regulirana genima. Geni kodiraju imunološke receptore i molekule koje utječu na specifičnost i osjetljivost domaćina na određene bakterijske vrste. Genetska istraživanja vode boljem razumijevanju čimbenika odgovornih za modifikaciju imunološkog odgovora čime se mogu objasniti razlike u jačini odgovora domaćina između pojedinaca sličnih životnih stilova i utjecaja okolišnih čimbenika (13,17). Prisutnost genetskog čimbenika rizika izravno povećava vjerovatnost razvoja i prezentaciju teže kliničke slike parodontne bolesti. Varijacijski oblici (polimorfizmi) gena pojavljuju se kao posljedica mutacije gena. Kornman i sur. (1997) opisali su polimorfizam gena *interleukin-1* povezan sa parodontitisom. IL-1 snažan je imunološki medijator sa proupalnim svojstvima koji ima sposobnost stimulirati resorpciju kosti i regulirati proliferaciju fibroblasta(9).

Kompleksne bolesti, kao što je parodontitis, uzrokuje kombinacija genetskih, okolišnih i modificirajućih čimbenika. Genetski čimbenici predstavljaju samo dio rizičnih čimbenika povezan sa fenotipom bolesti. Genetska predispozicija ukazuje na povećanu sumnju za nastanak bolesti, ali ne znači da do razvoja bolesti neminovno dolazi. Nastanak i razvoj bolesti uvelike ovisi i o kumulativnom učinku okolišnih čimbenika te načina i stila života (17).

Sve se više istražuje utjecaj epigenetskih čimbenika na nastanak i razvoj parodontne bolesti. Epigenetski čimbenici nasljedne su modifikacije ukupnog genetskog materijala organizma (genoma) koje imaju potencijal utjecati na gensku supresiju ili transkripciju kao odgovor na vanjske okolišne čimbenike (18).

Mehanizmi koji sudjeluju u epigenetskoj modifikaciji uključuju kemijske modifikacije DNA i histona, a najpoznatiji primjer je metilacija. U promijenjenom epigenetskom profilu, pod

utjecajem vanjskih faktora, metilne grupe vežu se za kriva mjesta na molekuli DNA te tako utječu na supresiju ili povećanu ekspresiju gena što može dovesti do razvoja bolesti (19,20). Ovo je osobito važno za multifaktorijalne bolesti kao što je parodontitis. Na nasljednu i potencijalno reverzibilnu metilaciju DNA mogu utjecati vanjski modificirajući faktori kao što je pušenje ili drugi faktori kao što je upala ili infekcija. Epigenetska istraživanja govore nam kako je moguće analizirati razlike u distribuciji metilnih grupa u genomu kako bi identificirali čimbenike povezane sa nastankom određene bolesti (18,21).

Određeni oralni patogeni i njihove komponente kao što su lipopolisaharidi, mogu biti uzrok epigenetskih modifikacija u parodontnom tkivu. Poznato je kako su promjene u dinamičnoj remodelaciji ekstracelularnog matriksa važne za progresiju parodontne bolesti. *In vitro* studije pokazuju učinke epigenetskih modifikacija na regulaciju gena u različitim tipovima stanica kao odgovor na prisutnost oralnih bakterija. Periodontalni fibroblasti izloženi lipopolisaharidima *Porphyromonas gingivalis* tijekom vremena pokazuju hipermetilacije gena povezane sa stvaranjem ekstracelularnog matriksa (22).

DNA metilacija igra važnu ulogu u regulaciji proupalnih gena. Epigenetski mehanizmi važni su medijatori upalnih stanja kroz povećanu ekspresiju proupalnih citokina uključujući IL-1, IL-6, TNF- α (23). Promjene u metilaciji gena koji utječu na proupalni odgovor povezani su sa progresijom parodontne bolesti. Epigenetski tragovi su stabilni, ali i reverzibilni te upravo ova plastičnost i fleksibilnost epigenetskih modifikacija pruža priliku za razvoj i primjenu preciznih lijekova koji bi se, uz tradicionalnu parodontološku terapiju, u budućnosti mogli pokazati korisnima u liječenju parodontnih bolesti (18).

Za razliku od medicine, i naročito onkologije, danas smo u svakodnevnoj parodontološkoj kliničkoj praksi još daleko od genetskih testiranja, stoga naglasak ovog rada neće biti na njihovoj ulozi u svrhu individualizacije parodontne terapije. Ipak, cilj za budućnost je uključiti i genetska testiranja u uobičajne, standardne dijagnostičke postupke, kako bi se u sklopu personalizirane parodontološke terapije procijenio individualni rizik pojedinca za nastanak parodontne bolesti. Nadalje, genetskim testiranjima moglo bi se identificirati one pojedince koji će razviti teže oblike parodontne bolesti ili neće dobro odgovoriti na standardne pristupe u terapiji (18).

2.2.3. Individualna procjena rizika za nastanak i razvoj parodontne bolesti

Individualiziranje rizika mora početi sa kriterijima koji omogućuju svakom pacijentu da bude

kategoriziran u grupe sukladno kojima će se naglasak staviti na prevenciju rizičnih čimbenika koji mogu dovesti do nastanka ili težih oblika parodontne bolesti. To uključuje i. procese identifikacije potencijalnih rizičnih čimbenika, ii. kliničke procjene rizičnih čimbenika, te iii. demonstraciju kliničke korisnosti vezane uz specifične čimbenike rizika (6).

Identifikacija rizika podrazumijeva odgovore na jednostavna pitanja pri uzimanju anamnestičkih podataka prilikom prvog pregleda. Važno je odrediti:

1. postoji li rizik za nastanak parodontne bolesti?
2. koliki je rizik prelaska umjerenog u teži generalizirani oblik parodontne bolesti?
3. koliki je rizik vezan za lošije ishode standardne parodontološke terapije?
4. koliki je rizik utjecaja parodontne bolesti na sistemsku bolest?

Klinička vrijednost procjene rizičnih faktora opisuje koliki je utjecaj specifičnih faktora rizika na prezentaciju kliničke slike parodontne bolesti. Time se pokušava utvrditi postoji li dokaz da specifični faktor rizika utječe na promjenu u domaćinovom odgovoru koji bi se pokazao kao relevantan za nastanak i napredovanje parodontne bolesti. Klinička korisnost vezana uz specifične faktore rizika očituje se u mjerama kojima se pokušava utjecati na povoljniji ishod terapije (13).

Korištenje informacije o individualnom riziku i njegovom utjecaju na parodontu bolest možemo iskoristiti i kao vrijedan alat za edukaciju pacijenata te na taj način vrlo rano staviti fokus na prevenciju bolesti kroz promjenu ponašanja i usvajanje zdravih životnih navika (24). Trenutni pristup prevenciji i terapiji parodontnih bolesti, raširen među mnogim stomatološkim djelatnicima, leži na krivim pretpostavkama i očekivanjima. Prva kriva pretpostavka je kako su svi pacijenti izloženi jednakom riziku i prezentiraju istu kliničku sliku parodontitisa ukoliko su izloženi bakterijskom izazovu kroz duži vremenski period. Druga kriva pretpostavka odnosi se na sporu progresiju parodontitisa i mišljenje kako će standardni protokoli kontrole bolesti rezultirati predvidljivim rezultatima za sve pacijente s dijagnozom umjerenog oblika parodontne bolesti. Iako se ove pretpostavke temelje na činjenici kako doista većina pacijenata dobro odgovara na standardnu terapiju, postoje pojedinci koji imaju drugačiji put bolesti te zahtjevaju drugačiji terapijski pristup. Vrijednost kliničke procjene rizičnih čimbenika i stratifikacija pacijenata prema rizičnim skupinama vodit će i do različitih, povoljnijih terapijskih ishoda (13,25).

William Giannobile i sur. procijenjivali su gubitak zubi kao terminani ishod parodontne bolesti kod 5117 pacijenata bez prijašnje dijagnoze parodontne bolesti. Pacijenti su bili

podijeljeni na temelju tri rizična čimbenika za nastanak parodontne bolesti koji su uključivali pušenje, dijabetes melitus te pozitivan genotip za IL-1. Ukoliko je pacijent imao prisutan jedan ili više rizičnih čimbenika, klasificiran je u kategoriju visokog rizika za nastanak bolesti te u kategoriju niskog rizika ukoliko nije zabilježen nijedan rizični čimbenik. Kod pacijenata niskog rizika nije zabilježen povećan gubitak zubi bez obzira na godišnju ili polugodišnju učestalost odlaska stomatologu. Iako je polugodišnji posjet u odnosu na jednogodišnji posjet reducirao broj izgubljenih zuba u visokorizičnih pacijenata, ipak se pokazao nedostatnim. Postotak broja izgubljenih zuba povećavao se sa povećanjem rizičnih faktora (1,13,26).

Ovo istraživanje jasno ukazuje na važnost individualizacije rizika za nastanak i terapiju parodontnih bolesti.

2.2.4. Dijabetes melitus

Diabetes mellitus (grč. *diabinein* – protjecanje, lat. *mellitus* - sladak kao med) je složena, multifaktorijalna kronična bolest gušterače koju karakterizira dugotrajna hiperglikemija uzrokovana nedovoljnom produkcijom inzulina ili nemogućnosti efektivnog iskorištavanja proizvedenog inzulina. Samo neke od komplikacija koje prate ovu bolest su retinopatija, nefropatija, neuropatija, bolesti krvnih žila te usporeno cijeljenje rana (27). Često se navodi kako je parodontna bolest šesta komplikacija dijabetesa. I doista, mnoga istraživanja koje su se bavila ovom problematikom dokazala su kako je dijabetes jedan od glavnih rizika povezanih sa parodontnom bolešću (28,29). Osobe sa loše kontroliranim ili nekontroliranim dijabetesom imaju veću sklonost za razvoj parodontne bolesti i manifestaciju teže kliničke slike. Razina glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) test je izbora u dijagnozi dijabetesa. Vrijednosti iznad 6,5 % upućuju na šećernu bolest. Isto tako, dokazana je uzročno-posljedična veza između razina glikoliziranog hemoglobina te nastanka i progresije parodontitisa. Važno je shvatiti da je razina hiperglikemije, a ne sama dijagnoza ili etiologija bolesti, povezana sa parodontitisom i svim njegovim komplikacijama (30,31).

I parodontitis i dijabetes kronične su upalne bolesti koje uzajamno nepovoljno utječu jedna na drugu (engl. *bi-directional relationship*) (31). Čimbenici rizika za obje bolesti uključuju stariju životnu dob, genetsku predispoziciju, socioekonomski status, pretilost, nezdravu prehranu, nisku razinu tjelesne aktivnosti te pušenje (32,33). Obje bolesti povezane su sa povećanim upalnim i promijenjenim imunološkim odgovorom. Kao tipičan nalaz redovito postoje povećane razine upalnih medijatora kao što su citokini, interleukini (faktor nekroze

tumora, IL-1, IL-6) i proteini akutne faze kao što je C- reaktivni protein (CRP). Povećanje upalnih faktora na sistemnoj razini redovito prati i lokalni gingivni proupalni odgovor. Isto tako, negativni učinak parodontne bolesti na dijabetes povezan je sa invazijom parodontalnih patogena ili njihovih raspadnih produkata u tkivo domaćina i potom u sistemnu cirkulaciju. To posljedično rezultira aktivacijom upalnog odgovora te povišenim razinama upalnih medijatora koji u konačnici dovode do inzulinske rezistencije (34,35). Ovaj odnos možemo promatrati kao začarani krug u kojem imune stanice i medijatori upale imaju centralnu ulogu (36).

Kao rezultat hiperglikemije događa se neenzimska glikoliza brojnih proteina koja dovodi do gomilanja konačnih proizvoda uznapredovale glikolize (eng. *advanced glycation end products*, AGE). Oni negativno utječu na stanice i tkiva. Tako naprimjer vezanje AGE na površinu stanice makrofaga mijenja njegov fenotip te sprječava razvoj makrofaga koji sudjeluju u oporavku tkiva. Na ovaj način može se objasniti usporeno cijeljenje rana kod dijabetičara. Isto tako hiperglikemični okoliš smanjuje rast, proliferaciju i sintezu matriksa od strane fibroblasta što dovodi do nepravilne remodelacije i brze razgradnje novostvorenog, ali slabo vezanog kolagena, dok povećane razine glukoze u sulkusnoj tekućini predstavljaju izvrstan izvor prehrane bakterijama, a time i povoljne uvjete za progresiju parodontne bolesti (9,31).

Ono što možemo vidjeti u oralnom kliničkom nalazu nedijagnosticiranog i loše kontroliranog dijabetesa su česti mnogostruki parodontalni apscesi koji dovode do brze destrukcije potpunog aparata zuba. Već su Westfelt i sur. 1996. g. otkrili kako postoji češći gubitak pričvrška kod loše i slabo kontroliranog dijabetesa (9). Isto tako, dijabetičari s uznapredovalim sistemskim komplikacijama imaju jače izraženu parodontnu bolest. Iz toga proizlazi kako je za uspješnu parodontološku terapiju ovih pacijenata ključno držati pod kontrolom razinu šećera u krvi te kako bi, isto tako, parodontna terapija mogla smanjiti razinu glikoliziranog hemoglobina. Studija Stewarta i sur. iz 2001.g. pokazuje kako inicijalna parodontološka terapija koja se sastoji od motivacije i instrumentacije parodontnih džepova kod pacijenata oboljelih od dijabetesa ima za posljedicu poboljšanje metaboličke kontrole osnovne bolesti (37).

Kako bi postigli zadovoljavajući terapijski učinak kod ovih pacijenata, parodontološka terapija sama po sebi, neće biti dovoljna. Personalizirani pristup liječenju parodontitisa kod pacijenta s dijabetesom uključuje proširene dijagnostičke i terapijske mjere. Kao jedan od prijedloga proširene dijagnostike u slučaju pacijenta s dijabetesom jest kontrola glukoze u krvi (GUK) glukometrom unutar ordinacije dentalne medicine u svrhu utvrđivanja trenutnog glikemijskog statusa te redovito praćenje dugotrajne glikemijske kontrole mjerenjem HbA1c. Ti podatci vrijedni su za kliničara kao komplementarna informacija kliničkom statusu pacijenta te mogu

objasniti stabilnost ili re-aktivaciju bolesti. Nadalje, osim što dijele zajedničke čimbenike rizika, terapijske mjere kojima se postiže kontrola dijabetesa uvelike su slične. Racionalan i ispravan pristup ovakvom pacijentu, osim inicijalne parodontološke terapije, uključuje motivaciju za promjenom načina života, usvajanje zdravih navika kako bi pravilnom prehranom, tjelesnom aktivnošću i samosvješću o vlastitom zdravlju držali razinu glukoze u krvi pod kontrolom (31).

2.2.5. Pušenje

Pušenje je bolest ovisnosti. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj svaka treća osoba puši (38). Duhanski dim plinovita je smjesa raznih kemijskih tvari koje uključuju ugljikov monoksid, vodikov cijanid, reaktivne oksidirajuće radikale, velik broj kancerogena te nikotin - glavnu psihoaktivnu i ovisničku molekulu. Osim što predstavljaju velik rizik za nastanak karcinoma i kroničnih opstruktivnih bolesti pluća, infarkta miokarda te karcinoma usne šupljine, velik broj tih spojeva štetno djeluje i na odgovor domaćina kod parodontitisa (9). Jasno je dokazano kako je pušenje jedan od najvećih, ako ne i najveći rizik za nastanak i progresiju parodontne bolesti (39,40,41).

U oralnom statusu pušača veoma često nalazimo duhanski pigmentiranu denticiju okruženu gingivom fibrotičnog izgleda sa relativno slabom marginalnom upalom i laganim edemom. Sondiranje pokazuje duboke džepove s uznapredovalim gubitkom pričvrstka i alveolarne kosti, ali i manje vrijednosti krvarenja u odnosu na nepušače. Do nedavno se smatralo kako su smanjenje vrijednosti krvarenja pri sondiranju posljedica vazokonstrukcije i posljedičnog smanjenog protoka krvi koju uzrokuje nikotin. Međutim istraživanje Mekina i sur. pokazalo je kako ne postoji smanjenje toka krvi tijekom pušenja kod redovitih pušača. Smanjeno krvarenje može se objasniti razlikom u histološkoj građi upalnih džepova u kojima pušači, kao kroničnu posljedicu svoje ovisnosti, imaju smanjenu tkivnu vaskularnu mrežu od nepušača (42). Morozumi i sur. pokazali su kako se protok krvi kroz gingivu značajno povećava 3-5 dana nakon prestanka pušenja što nam daje važne informacije o oporavku gingivnog tkiva nakon prestanka pušenja (9,42).

Razlozi zbog kojih su pušači podložniji oboljevanju od parodontne bolesti od nepušača pokušavaju se objasniti kroz niz teorija koje uključuju bakterijske aspekte i odgovor domaćina (9). Proučavanjem potencijalnog učinka pušenja na promjenu i sastav bakterijske mikroflore pokazalo je kako su plitka mjesta (džepovi manji od 5 mm) kod pušača više kolonizirana

parodontalnim patogenima kao što su *P. gingivalis*, *T. forsythia* i *T. denticola* te da su razlike manje u dubokim džepovima. Autori pojašnjenje daju u negativnom učinku ugljigovog monoksida iz duhanskog dima, točnije njegovom pozitivnom učinku na rast i razmnožavanje prisutnih aerobnih bakterija što u konačnici stvara povoljne uvjete za rast anaerobnih bakterija kao glavnih krivaca za parodontološku destrukciju (43). Glavna pokretačka sila koja sudjeluje u destrukciji potpornog aparata zuba je neravnoteža između protektivnih i destruktivnih funkcija odgovora domaćina na bakterijski biofilm. Ova neravnoteža jače je izražena kod pušača kod kojih polimorfonukleari (PMN) u gingivnom sulkusu, kao temeljene obrambene stanice parodontnih tkiva, pokazuju smanjene fagocitozne sposobnosti (9,28). S druge strane, duhanski dim utječe na povećano otpuštanje neutofilnih proteinaza kao što su kolagenaze i elastaze koje vode većoj destrukciji parodontnih tkiva kod pušača oboljelih od parodontne bolesti (44). Oralna tkiva pušača izložena su visokim dozama nikotina. Sulkusna tekućina pokazuje koncentracije nikotina gotovo 300 puta veće od onih u plazmi. Molekule nikotina se izravno vežu na površinu korijena zuba i u *in vitro* ispitivanjima utječu na ograničenu migraciju, smanjenu proliferaciju fibroblasta i produkciju kolagena (28).

Osim što predstavlja rizični čimbenik sa nastanak i progresiju parodontne bolesti, pušenje povezujemo i sa negativnim ishodom parodontološke terapije uključujući nekiruršku, kiruršku kao i regenerativnu terapiju. U pušača je nakon inicijalne parodontološke terapije zabilježena manja redukcija parodontoloških patogena (46), slabija smanjenja dubine sondiranja i manji dobitak kliničke razine pričvrstka (u prosjeku 0,5 mm) u odnosu na nepušače ili osobe koje su prestale pušiti. Pušenje se pokazalo važnim uzrokom oslabljenog cijeljenja. Odgovor tkiva na parodontne kirurške zahvate uključuje početnu upalnu reakciju nakon koje slijedi stvaranje ugruška i potom granulacijskog tkiva koje se u najvećoj mjeri sastoji od kapilarnih pupoljaka i fibroblasta. Duhanski dim i nikotin smanjuju angiogenezu te tako negativno djeluju na mikrovaskularnu mrežu, fibroblaste i matriks vezivnog tkiva. Osim toga, molekule nikotina se izravno vežu na površinu korijena te djeluju na smanjenu adheziju stanica (9).

Najvažniji faktor personaliziranog pristupa prevenciji i terapiji parodontnih bolesti u pušača primjena je učinkovite strategije prestanka pušenja. Uloga terapeuta je da pravilnim pristupom, bez osuđivanja, objasni rizike povezane sa pušenjem, naglasi prednosti prestanka te pokuša promijeniti svijest pušača, potičući ga da učini potrebne korake koji vode uklanjanju ove štetne navike. S ciljem dobre komunikacije i pravilne motivacije u odvikavanju od pušenja, terapeut mora biti upoznat sa fiziološkim, psihološkim i socijalnim aspektima ovisnosti o pušenju. Sa psihološkog stajališta, nikotin stimulira mozak na otpuštanje kemijskih tvari odgovornih za osjećaj užitka, poboljšanje kratkoročnog pamćenja, povećanja seksualne

želje, gubitka apetita te redukcije stresa i anksioznosti (43). Kontinuiranim izlaganju nikotinu s vremenom mozak postaje tolerantan te razvija dodatne receptore što zahtjeva veće količine nikotina za postizanje istih stimulacijskih učinaka. Odvikavanje od pušenja dugotrajan je proces u kojemu ponekad okolina te socijalne i obiteljske prilike mogu igrati veliku ulogu. Isto tako, izuzetno je važno procijeniti radi li se o pacijentu koji je spreman prestati pušiti, u svrhu čega su predloženi stadiji za pomoć kliničarima u procjeni. Oni uključuju prekontemplaciju (pušači niječu problem i ne žele prestati pušiti), kontemplaciju (ovi pacijenti žele u budućnosti prestati pušiti, ali za sada nisu spremni za takav napor), pripremu (iako neodlučan, ovaj pacijent spreman je prekinuti s pušenjem u sljedećih mjesec dana), djelovanje i održavanje (43,47).

Smjernice za savjetovanje o prestanku pušenja uključuju *5P* protokol u kojem se u pet koraka nastoje dobiti informacije o pacijentovim pušačkim navikama i volji za prestankom. *5P* protokol uključuje:

1. PITAJ pacijenta puši li
2. PRUŽI SAVJET pušaču o rizicima pušenja i koristima prestanka pušenja
3. PROCIJENI pacijentovu volju za prestankom pušenja
4. POMOZI u pokušaju prestanka pušenja
5. PONUDI TERMIN kontrolnog pregleda (47,48).

Prema pacijentovim željama i preferencama, u proces prestanka pušenja možemo uključiti i farmakoterapijske mjere koje uključuju zamjenske nikotinske preparate u vidu nikotinskih transdermalnih flastera i žvakaćih guma ili selektivne parcijalne agoniste nikotinskih receptora u mozgu – Champix (47).

Visok je postotak pušača koji žele prestati pušiti. Zadaća terapeuta je da personaliziranim pristupom pacijentu potakne takvu odluku koja će imati pozitivne učinke i u konačnici smanjiti rizike povezane ne samo na parodontološkim već i sa sistemnim zdravljem.

2.2.6. Debljina

Debljinu definiramo kao bolest u kojoj dolazi do prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Debljina se lako može izračunati preko indeksa tjelesne mase (ITM) koji predstavlja omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima.

Preporučena tjelesna masa za odraslu osobu iznosi 18,5 - 25 kg / m². Tjelesna masa veća od 25 kg / m² smatra se prekomjernom težinom, a ukolika je jednaka ili veća od 30 kg / m² debljinom (49). Razni su čimbenici koji utječu na učestalost prekomjerne težine i debljine od kojih su, uz gensku predispoziciju, svakako najznačajniji sjedilački način života, smanjena tjelesna aktivnost te suvišak energije koja se kroz prevelike količine hrane unosi u organizam. Prekomjerna tjelesna masa i debljina rizični su čimbenici za nastanak kroničnih nezaraznih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest tipa 2, kronične opstruktivne bolesti pluća, nekih sijela tumora te mentalnih poremećaja (50,51). Prema posljednim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (eng. WHO) više od 1,9 milijarde odraslih osoba u svijetu ima prekomjernu tjelesnu masu, od čega njih 650 mil. ima debljinu (49). Podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo govore kako u Hrvatskoj više od polovice osoba starijih od 18 g. ima prekomjernu tjelesnu masu, čak njih 57,4 %, od čega debljinu ima 18,7 % stanovnika (52).

U proteklim desetljećima, napretkom znanosti i tehnologije, omogućeno je proučavanje učinka dugoročnih kroničnih bolesti na ljudsko zdravlje te njihovog drugačijeg i boljeg razumijevanja. Kronična bolest izvor je kontinuirane, kronične upale u organizmu. Upravo je to hiperinflamatorno stanje potencijalna veza između debljine i parodontitisa (53). Masno tkivo koje se do nedavno smatralo inertnim skladištem masti, sada se opisuje kao visoko aktivni endokrini organ. Kako masne stanice postaju veće, pokazuju promijenjenu aktivnost s povećanim oslobađanjem upalnih medijatora i smanjenim otpuštanjem antiupalnih citokina. Kao posljedica širenja i povećanja masnih stanica preko kemokininskog sustava dolazi do mobilizacije makrofaga koji se koncentriraju oko apoptotičnih adipocita. Masne stanice i pristigli makrofazi potiču upalni odgovor kroz povećano lučenje IL-6, TNF- α i ostalih medijatora upale što u konačnici rezultira inzulinskom neosjetljivošću i poremećenim metabolizmom glukoze. Rezistencija na inzulin udružena sa nagomilinalnim produktima glikolizacije u gingivi faktori su koji uz prisutno hiperinflamatorno stanje mogu kolektivno dovesti do sloma potpornog aparata zuba (9,54,55). Visceralna mast, koja je povezana sa centralnim oblikom debljanja u području trbuha i bokova, pokazuje veću aktivnost u proizvodnji endokrinih faktora odgovornih za upalnu i imunološku reakciju od perifernih masnih stanica. TNF- α u velikoj mjeri sudjeluje u patogenezi i destruktiji parodontalnih tkiva. Povećane razine TNF- α nalazimo u sulkusnoj tekućini kod pojedinaca čiji je ITM jednak ili veći od 40 (56). Njegova koncentracija viša je u parodontološki kompromitiranih pacijenata u usporedbi sa zdravim pojedincima, a smanjenje koncentracije uočeno je nakon parodontološke terapije (57). Pojedinci koji pate od debljine imaju veće izgleda za razvoj

parodontne bolesti nego oni normalne tjelesne mase neovisno o dobi i spolu. Isto tako, sa povećanjem debljine dolazi do prezentacije težih oblika parodontne bolesti (6,53).

Ovi pacijenti svjesni su svoje tjelesne mase, no često podcjenjuju učinke koje ona ima na njihovo zdravlje. Razgovor o riziku povezanom sa prekomjernom težinom ili debljinom služi za povećanje osviještenosti o debljini kao kroničnoj bolesti i ozbiljnog zdravstvenog stanja. Stomatološki djelatnici trebali bi razmotriti računanje ITM kao važan dio procjene rizika te individualizaciju terapije. Uputno je tražiti od pacijenta da preuzme aktivnu ulogu u prevenciji ili upravljanju svojom bolesti kroz promjenu navika, načina i stila života. Na taj način on prestaje biti pasivni promatrač već preuzima značajnu ulogu u upravljanju svojim zdravljem (58).

2.2.7. Psihološki stres

Psihofizički integritet čovjeka rezultat je ekvilibrija između neuralnog, hormonalnog i imunološkog sustava organizma. Psihološki stres podrazumijeva povezanost fizioloških i psiholoških reakcija kao odgovor na svaki neuobičajni zahtjev koji nadilazi adaptivne sposobnosti i predstavlja prijetnju integritetu organizma. Stres je individualna reakcija na stresor, a predstavlja ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava sa prijetećom situacijom i u osnovi predstavlja obrambeni mehanizam koji omogućuje organizmu brzu reakciju i oslobađanje dodatne energije za suočavanje s opasnošću ili za bijeg. Stresor, odnosno štetni podražaj ili izvor stresa, može bit fizičke, psihičke ili socijalne naravi. Psihološki stres možemo smatrati epidemijom XXI. stoljeća koja predstavlja rizični čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, dijabetesa, debljine i drugih (59,60). Ponavljana i kronična izloženost stresu na parodontna tkiva utječe na isti način kao i na ostale organske sustave (61).

Pri djelovanju stresora organizam prelazi iz stanja homeostaze u stanje alostaze. Alostaza je stanje održavanja stabilnosti kroz promjene vitalnih funkcija, a predstavlja osnovni proces putem kojeg se organizam prilagođava predvidivim i nepredvidivim događajima (59,61). Stresni odgovor započinje aktivacijom središnjeg živčanog sustava koji prepoznaje stresor kao prijetnju homeostazi. Odgovor na stres sastavni je dio alostaze čiji su primarni sustavi hipotalamo – hipofizno – adrenalna os (HHA – os), simpatikoadrenalna os te imunološki sustav. U odgovoru na stres razlikujemo tri faze : fazu alarmne reakcije, faza rezistencije i faza iscrpljenosti. Inicijalna faza alarmne reakcije poznata je pod nazivom "*fight or flight*

response" (bori se ili bježi), a obilježena je izlučivanjem katekolamina, točnije adrenalina i noradrenalina preko simpatoadrenalne osi. Katekolamini predstavljaju glavni signal za povećanu aktivnost prostangladina i proupalnih citokina kao što su IL-6, TNF- α i IL- β koji s druge strane stimuliraju jetru na lučenje CRP-a dovodeći organizam u stanje takozvane sterilne upale (62). Stvoreni katekolamini i citokini u drugoj fazi, fazi rezistencije, podražuju hipotalamus na lučenje kortikotropno oslobađajućeg hormona (CRH) koji stimuliraju hipofizu na lučenje adrenokortikotropnih hormona (ACTH). ACTH potiče nadbubrežnu žljezdu na sekreciju glukokortikoida, ponajviše kortizola, antistresnog steroidnog hormona s inhibirajućim učinkom na katekolamine i stanice imunološkog sustava. Tijekom faze rezistencije koncentracije hormona nadbubrežne žljezde stalno su iznad fizioloških granica nastojeći predvladati učinak stresora što u konačnici dovodi do treće faze, faze iscrpljenosti. U fazi iscrpljenosti dolazi do gubitka adaptacijske sposobnosti, alostatsko opterećenje postaje preveliko te često dolazi do očitovanja bolesti jer je imunološki sustav suprimiran dugotrajnim izlučivanjem kortizola (59,61,63).

Poznato je kako je parodontitis kronično upalno stanje uzrokovano patološkim mikroorganizmima sa povećanim razinama proupalnih citokina koji vode destrukciji potpornog aparata zuba. Iz navedenog je lako zaključiti kako psihogeni stres koji preko neuroendokrinog sustava utječe na modulaciju imunoloških i upalnih procesa, predstavlja rizični čimbenik za nastanak parodontne bolesti (60). Jednako važno, pod utjecajem stresa, pojedinci postaju skloni usvajanju nezdravih navika kao što su zanemarivanje oralne higijene, pušenje, konzumacija alkohola, traženje utjehe u hrani ili bruksizam. Psihološki stres smanjuje lučenje sline koja uz slabu oralnu higijenu pogoduje stvaranju i nakupljanju kamenca. U skladu s time olakšana je kolonizacija i invazija mikroorganizma koja udružena sa smanjenom imunološkom obranom kod psihogenog stresa predstavlja značajan čimbenik u nastanku i napredovanju parodontne bolesti (64). Posebno se ističe povezanost psihološkog stresa sa ulceronekrotičnim oblicima parodontne bolesti. Još je Pindborg u svom istraživanju 1951.g. ustanovio češću pojavnost nekrotizirajućih bolesti u razdobljima u kojima su pojedinci izloženi psihološkom stresu (9).

Postoji mnogo dokaza kako kronična izloženost stresu utječe i na terapijske ishode liječenja parodontitisa. Pretjerana aktivnost glukokortikoida zbog ponavljanje aktivacije HHA – osi dovodi do porasta razine glukoze u krvi što može imati znatan učinak na cijeljenje rana u parodontološkoj kirurgiji. Sporijem cijeljenju rana pridonosi i imunosupresivni učinak kortizola koji se očituje kroz reduciranje populacije limfocita, prirodno ubilačkih stanica (eng. *natural killer cells*), PMN te smanjenju proizvodnju IgA i IgG antitijela (64).

Procjenu psihološkog stresa, kao rizičnog čimbenika za nastanak parodontnih bolesti možemo provoditi upitnicima i skalama te imunološkim, neuroendokrinim i metaboličkim biomarkerima koji se koriste kao karakteristični biološki indikatori za identifikaciju fizioloških oštećenja ili poremećaja fiziološkog procesa (61).

Tablica 1. Markeri alostatskog opterećenja (prilagođeno prema 61).

Biološki sustav	Biomarker
Neuroendokrini	Adrenalin, noradrenalin, dopamin, salivarni kortizol, kortizol u kosi, aldosteron
Imunološki	IL-6, TNF α , CRP, fibrinogen
Metabolički	Glikolizirani hemoglobin, koncentracija glukoze u krvi, koncentracija inzulina u krvi, kolesterol, trigliceridi, albumin

Razina kortizola izmjerena u krvi ili slini, najčešće je korištena mjera za procjenu fiziološkog učinka stresa (Tablica 1). U studiji Rosania i sur. pacijenti sa parodontitisom bili su zamoljeni da ispune psihometrijske testove nakon čega im je izmjerena razina salivarnog kortizola. Dokazano je kako su u stanju psihološkog stresa povišene razine salivarnog kortizola u korelaciji sa progresijom parodontne bolesti i gubitkom zuba. U sličnoj studiji Mannema i Chave dokazano je kako se razine psihološkog stresa i salivarnog kortizola uvelike razlikuju između zdravih pacijenata i onih koji boluju od parodontne bolesti (65). Kod pacijenata sa parodontitisom gotovo redovito nalazimo povišene razine CRP, IL-1, IL-6 te TNF- α . Mehanizmi koji dovode u korelaciju psihički stres i parodontnu bolest uključuju kombinaciju faktora koji dovode do promjena u ponašanju i izmjenjenu neuroimunološku funkciju (61).

Način na koji se pojedinac suočava sa akutnim ili kroničnim stresorima uvelike određuje utjecaj psihološkog stresa na zdravlje. Postoje različiti, individualni odgovori na psihološki stres koji su uvelike povezani sa razinom edukacije i socioekonomskim statusom. Dokazano je kako se pojedinci na vrhu društvene ljestvice, zbog veće kontrole nad vlastitim životom, bolje suočavaju sa stresnim situacijama. S druge strane, pojedinci koji se nalaze pri dnu društvene ljestvice prije će usvojiti nezdrave navike kao što su pušenje, konzumacija alkohola ili prejedanje kao način suočavanja sa psihološkim stresom.

U tijeku cjelokupnog parodontološkog liječenja, terapeut je u jedinstvenoj prilici raspravljati sa svojim pacijentima o načinu života i navikama ponašanja u širem konceptu od oralne higijene. Potrebno je informirati pacijenta o učincima psihološkog stresa na opće i oralno zdravlje te uputiti na pronalaženje strategija za nošenje s psihološkim stresom (60).

2.3.PACIJENT U SREDIŠTU ZDRAVSTVENE SKRBI

Koncept po kojem se pacijent stavlja u središte zdravstvene skrbi (engl. *patient-centered care*, PCC) predmet je istraživanja posljednjih nekoliko desetljeća no i dalje nedostaje jasno razumijevanje i provođenje koncepta PCC u svakodnevni praktični rad (66,67).

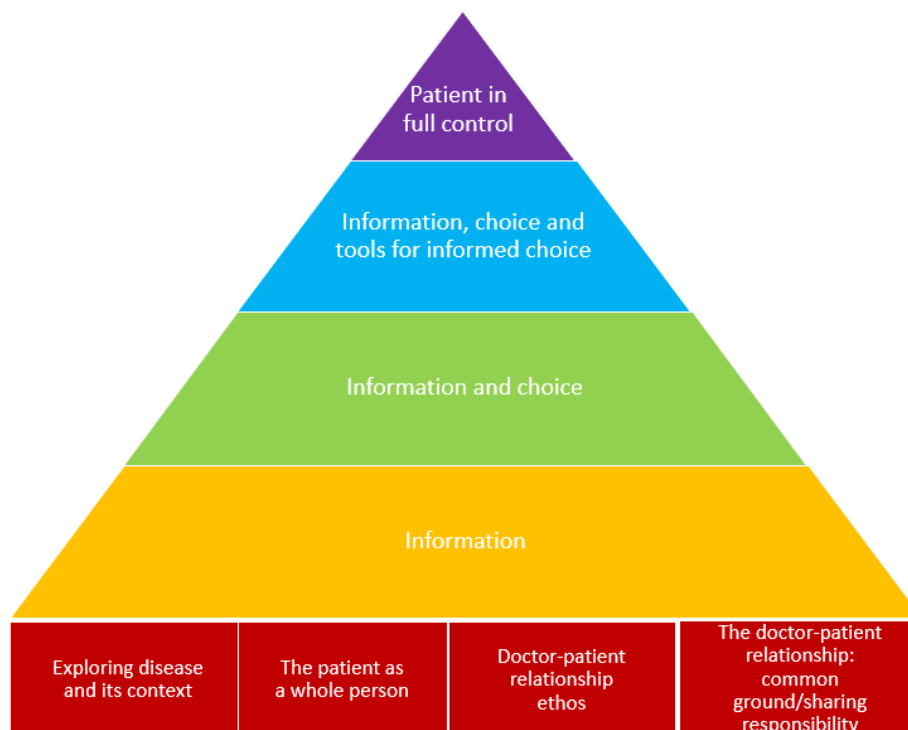
Prema definiciji američkog Instituta Medicine, PCC pružanje je zdravstvene skrbi koja s poštovanjem i uvažavanjem pacijentovih preferenci, potreba i vrijednosti vodi kliničke odluke i provođenje terapije. Ovaj model zdravstvene skrbi stavlja pacijenta na čelnu poziciju prilikom dovođenja odluka i provođenja terapijskog plana. Provođenje filozofije PCC pokazao je mnoge koristi povezane s pozitivnim ishodom terapije. Koncept PCC prepoznat je i usvojen u zdravstvene sustave i organizacije mnogih zemalja. Smjernice britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) predlažu četrnaest principa prema kojima bi pružanje zdravstvene skrbi bilo u skladu sa PCC. Oni kreću od postavljanja najosnovnijih standarda kao što je potreba liječenja pacijenta s dostojanstvom, suosjećanjem, poštovanjem i razumijevanjem, preko aktivnog sudjelovanja pacijenta u donošenju terapijskih odluka do pružanja njege koja je individualno krojena pacijentu i njegovim potrebama. Jednako tako, britansko Opće stomatološko vijeće (engl. General Dental Council, GDC) izdalo je smjernice za dentalne stručnjake kako bi se PCC model prenio i u područje stomatologije. Iako i ove smjernice izražavaju potrebu da se poštuje pacijentovo dostojanstvo i pravo na izbor terapije, nije do kraja raznašnjeno u kojem kontekstu i na koji način se one mogu prevesti u svakodnevni klinički rad. Rezultat toga je nerazumijevanje što PCC predstavlja u području stomatologije (66,68). I dok mnogi radovi u stomatološkoj literaturi koriste pojam PCC kada opisuju pružanje skrbi koja je humanistička i holistička (69), drugi opisuju PCC u maniri dobre komunikacije između terapeuta i pacijenta, poštivanja odluka pacijenta i postizanja zadovoljstva pacijenta tijekom i nakon terapije (70). Samo se par radova koji naglašavaju potrebu pružanja informacija i terapijskih izbora pacijentu, približilo praktičnijem razumijevanju koncepta PCC (71).

U skladu s tim, Scambler i Delgado predložili su PCC model postavljen na četiri temelja na koje se nadograđuje hijerarhija informacija i izbora, a služi kao praktični vodič prenošenja PCC u stomatološku praksu. Temeljne komponentne ovog modela uključuju: pogled na bolesti u širem kontekstu, pogled na pacijenta kao osobu, odnos liječnik – pacijent, podjela odgovornosti između liječnika i pacijenta.

Prva komponenta temelja Scamblerove piramide uključuje promatranje bolesti u širem kontekstu te naglašava kako terapeut ne smije biti fokusiran samo na simptome bolesti već mora sagledati utjecaj bolesti na život pacijenta te način na koji je pacijent doživljava. Druga

komponenta uključuje holistički pristup pacijentu te istodobno promatranje bolesti u smislu šireg psihološkog i socijalnog konteksta svakog pojedinca. Prva dva temelja odnose se na promatranje bolesti i njenih karakteristika kroz osobne okolnosti svakog pojedinca. Posljednje dvije komponente temelja piramide usredotočene su na odnos između liječnika i pacijenta. Terapeut mora pokazati empatiju, poštovanje i iskrenost s ciljem razvijanja dugoročnog odnosa koji se temelji na međusobnom razumijevanju i suglasnosti. Ovakav odnos temelj je koji će voditi do informiranog i angažiranog odlučivanja plana terapije. Cilj je postići zajedničko razumijevanje dotičnog zdravstvenog problema i, tamo gdje postoji neslaganje ili razlika u mišljenju, postići konsenzus (68).

Temeljne komponente piramide nužne su, ali ne i dovoljne u postizanju krajnjeg cilja PCC. Krajnji cilj PCC pružanje je informacija te donošenje odluka na temelju istih. Primarno se pacijentima pružaju osnovne informacije o bolesti i njenom utjecaju na zdravlje nakon čega sljedi informiranje o izboru između različitih terapijskih opcija na temelju kojih pacijent donosi konačnu odluku o svom liječenju (66).



Slika 2. Četiri temelja modela PCC na koje se nadograđuje hijerarhija informacija i izbora (prerađeno prema 66).

3. RASPRAVA

Iako je tradicionalna parodontološka terapija koja uključuje mehaničku eliminaciju biofilma i velikog broja patogenih bakterija, neizostavan i najvažniji dio svakog parodontološkog liječenja, podložna je varijabilnim odgovorima u liječenju.

Kako bi se odgovor na terapiju lakše predvidio i kontrolirao, potreban je individualniji pristup pacijentu koji uključuje procjenu rizičnih čimbenika odgovornih za potencijalni neuspjeh terapije te razvijanje prikladnih strategija kojima bi se rizični čimbenici smanjili ili eliminirali (6,13).

Napretkom znanosti i tehnologije, procjena ovih individualnih rizičnih čimbenika podiže se na višu razinu na kojoj se svakog pojedinca promatra u kontekstu njegovog individualnog genetskog koda. Razvojem genetike i epigenetike dolazimo do novih spoznaja u etiologiji i patogenezi parodontnih bolesti te mogućem razvoju preciznih lijekova koji bi se uz tradicionalnu parodontološku terapiju u budućnosti mogli pokazati korisnima u liječenju parodontnih bolesti (18).

Budućnost testiranja i individualnog liječenja bolesti, između ostalog, leži u razvoju teranostike i proteomike.

Termin teranostika (eng. *theranostics*) skovan od riječi terapija (eng. *therapeutics*) i dijagnostika (eng. *diagnostics*) odnosi se na napredni izvršno-dijagnostički sistem korišten u medicini te predstavlja korak bliže individualiziranoj terapiji, prvenstveno onkoloških bolesnika (72). Teranostika predstavlja potpuno novi terapijski pristup koji omogućuje istovremenu provedbu dijagnostike i terapije te nadzor u djelotvornosti i tijeku liječenja. Zbog velike heterogenosti tumorskih novotvorina određena vrsta terapije odgovara samo određenoj skupini pacijenata. Također, pojedini kemoterapeutici pokazuju toksičan učinak na nepromijenjene, zdrave stanice organizma. Nedavni napredak u tehnološkom razvoju nanomaterijala omogućuje korištenje nanočestica kao preciznih nosača za lijek te praćenja njihovog nakupljanja preko neinvazivnih slikovnih metoda kao što su magnetska rezonanca, kompjuterska tomografija ili ultrazvuk. Sposobnost vizualizacije nakupljanja lijeka u ciljnim tkivima te odgovora domaćina na lijek, omogućuje povratne informacije po kojima se terapija kroji prema individualnim potrebama svakog pojedinog pacijenta (7).

Proteomika je znanost koja se bavi proučavanjem proteina, njihovom strukturom i funkcijom u stanicama, tkivima i tkivnim tekućinama. Proteini su glavne komponentne fiziološke funkcije stanica. Identifikacija jedinstvenih uzorka ekspresije proteina (biomarkera) povezanih sa određenom bolesti, omogućuje ranu detekciju, prevenciju ili primjenu individualnog terapijskog plana. Proteini koji su promijenjeni u svojoj ekspresiji, lokaciji ili posttranslacijskoj modifikaciji predstavljaju ciljna mjesta za preciznu primjenu lijekova i

efektivniju kontrolu bolesti. Analiza proteoma (cjelokupnog proteinskog sastava iz jedinice promatranja) iz tkivnih tekućina predstavlja važan obećavajući pristup otkriću biomarkera specifičnih za određenu bolest (74). Dosadašnja istraživanja u stomatologiji vezana su uglavnom za analizu sline i sulkusne tekućine (75). U slini su pronađeni biomarkeri za oralni karcinom, Sjorgenov sindrom te karcinom dojke. Osnovni cilj proteomskih istraživanja u parodontologiji jest izdvajanje liste proteina koji bi mogli biti specifični za nastanak, aktivnost ili terapiju određenih vrsta parodontitsa. Spoznaja cjelokupne ekspresije staničnih proteina predstavlja dobar početak potpunog razumijevanja događaja u parodontu, a vjerovatno pridonosi i razvoju novih načina dijagnosticiranja i liječenja ove bolesti (74).

Potrebna su daljna istraživanja i napredak tehnologije kako bi teranostika i proteomika pronašle svakodnevnu primjenu u parodontološkom liječenju. Za sada nam preostaje parodontološku terapiju provoditi mehaničkom instrumentacijom uz razvijanje strategija za uklanjanje ili bolju kontrolu rizičnih čimbenika. Neizostavno je motivirati pacijente za usvajanje zdravih životnih navika kako bi preuzeli aktivniju ulogu u liječenju parodontne bolesti.

4.ZAKLJUČAK

Tradicionalnom parodontološkom terapijom želi se postići eliminacija krvarenja, dubokih parodontnih džepova te konstantna i dobra kontrola plaka kod svih pacijenata. U kliničkoj praksi, ovi ciljevi su (ne)rijetko nedostižni i teško ostvarivi pošto se zanemaruje uloga individualnog pristupa i liječenja, a svim pacijentima pristupa se sa istom parodontološkom terapijom. Sukladno tome, današnja parodontološka terapija prepoznaje individualne rizike za nastanak parodontološke bolesti te ih nastoji reducirati tako što samu bolest tretira kao oportunističku infekciju reguliranu upalnim odgovorom domaćina te uz procjenu i modifikaciju predisponirajućih faktora, nastoji smanjiti i kontrolirati prisutnu upalu i pružiti kontinuirano praćenje i kontrolu bolesti.

Međutim i ovaj pristup u svojoj širini odgovara "prosječnom pacijentu" pa tako, iako je vrlo uspješan za jedne pacijente, za druge je nezadovoljavajući i nedovoljan za postizanje željenih učinaka i održavanja parodontnog zdravlja.

Individualizirana, pacijentima prilagođena parodontna terapija pristup je koji uključuje razlike u genima, okolišu, načinu života i ponašanja svakog pojedinca. Prema tome, individualiziranu parodontnu terapiju možemo definirati kao pristup koji dijeli pacijente u različite grupe i u kojoj će se kliničke odluke, postupci i terapijski pristup oblikovati za svakog pojedinog pacijenta. Ukoliko parodontnu bolest shvatimo kao kompleksno i multifaktorijalno patološko stanje, lako ćemo zaključiti kako okolišni čimbenici kao što su način života, razina edukacije ili socioekonomske prilike mogu imati veliki utjecaj na kliničku manifestaciju i progresiju bolesti. Učinci pušenja, konzumacije alkohola, lijekova, nekontroliranog dijabetesa, pretilosti, malnutricije ili stresa moraju biti uključeni u individualnu procjenu i plan terapije za liječenje parodontnih bolesti.

5.LITERATURA

1. Pudakalkatti PS, Baheti AS, Hattakri SA, Kambali SS. Personalized medicine in dentistry. *J Orofac Sci.* 2017;9:3-6.
2. Garcia I, Kuska R, Somerman MJ. Expanding the foundation for personalized medicine: implications and challenges for dentistry. *J Dent Res.* 2013;92(7 Suppl):3S-10S.
3. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized Medicine part 1: Evolution and Development into Theranostics. *Pharm Ther.* 2010;35(10):560-562, 565-567, 576.
4. Kornman KS, Duff GW. Personalized Medicine: Will Dentistry Ride the Wave or Watch From the Beach? *J Dent Res.* 2012;91(7 Suppl):S8-S11.
5. Kornman KS. Contemporary approaches for identifying individual risk for periodontitis. *Periodontol 2000.* 2018;78:12-29.
6. Bartold MP. Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontol 2000.* 2018;78:7-11.
7. Bošnjak AP, Kuiš D, Nosić M. Kliničke strategije i protokoli u parodontalnoj terapiji. *Stomatološki vjesnik* 2012;1:59-62.
8. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456-462.
9. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 5th ed. Zagreb:Nakladni zavod Globus;2010.
10. Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak-Pluss EM. Parodontologija: Stomatološki atlas. 3rd ed. Jastrebarsko:Nakladna Slap; 2009.
11. Aurer A. Sustavna antimikrobna terapija u parodontološkoj praksi. *Medix.* 2005;11:155-156.
12. Sabolović D. Utjecaj inicijalne parodontne terapije na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem kod pacijenata s agresivnim i kroničnim parodontitisom [dissertation]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 87p.
13. Kornman KS. Contemporary approaches for identifying individual risk for periodontitis. *Periodontol 2000.* 2018;78:12-29.
14. Baleum V, Fejerskov O, Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontal Res.* 1986;21(3):221-232.
15. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laboreres 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontal.* 1986;13(5):431-445.

16. Aurer A. Faktori rizika sistemske bolesti i parodontitis. *Medix*. 2003;9:117-118.
17. Schafer AS. Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):162-173.
18. Barros PS, Hefni E, Nepomuceno R, Offenbacher S, North K. Targeting epigenetic mechanisms in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2018;78:174-184.
19. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*. 2007;447(7143):433-440.
20. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res*. 2009;88(5):400-408.
21. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40(1):107-119.
22. Takai R, Uehara F, et al. DNA hypermethylation of extracellular matrix-related genes in human periodontal fibroblasts induced by stimulation for a prolonged period with lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2016;51(4):508-517.
23. Stefani FA, Viana MB, Dupim AC et al. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. *Immunobiology*. 2013;218(7):1012-1017.
24. Newton JT, Asimakopoulou K. Behavioral models for periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):201-211.
25. Kornman KS, Giannobile WV, Duff GW. Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):353-371.
26. Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK, Doucette-Stamm L, Duff GW, Kornman KS. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res*. 2013;92(8):694-701.
27. Lakhtakia R. The history of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(3):368-370.
28. Bošnjak AP, Plančak D, Curilović Z. Nove spoznaje o međusobnom djelovanju parodontitisa i sustavnih bolesti. *Acta Stomatol Croat*. 2001;35:259-266.
29. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 1):329-334.
30. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis; unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):203- 217.

31. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):59-97.
32. Borgnakke WS. “Non- modifiable” risk factors for periodontitis and diabetes. *Cur Oral Health Rep*. 2016;3(3):270- 281.
33. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005;76(11):2075- 2084.
34. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic cytokines in type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(2):182-188.
35. Mesia R, Gholami F, Huang H, et al. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000260
36. Albert DA, Ward A, Allweiss P, et al. Diabetes and oral disease: implications for health professionals. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1255 (1):1- 15.
37. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2001;28(4):306-310.
38. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. Pušenje u brojkama. [Internet]. Dubrovnik: ZJZ DNŽ; 2019 [cited 2019 Jun 10] Available from: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/pusenje-i-zdravlje/446>.
39. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):59-94.
40. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*. 2007;44(1):178-194.
41. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol*. 2004;75(2):196-209.
42. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016;255(1):179-185.
43. Ryder MI, Couch ET, Chaffee BW. Personalized periodontal treatment for the tobacco-and alcohol-using patient. *Periodontol 2000*. 2018;78(1),30-46.
44. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol2000*. 1994;5(1):112-141.

- 45 Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):377-388.
46. Van Der Velden U, Varoufaki A, Hutter JW, et al. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol.* 2003;30(7):603-610.
47. Alajbeg I, Brailo V, Vidović Juras D. Stomatološki tim protiv pušenja-edukacija edukatora. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske; 2008. 23p.
48. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence with recommendations. *Med Princ Pract.* 2003;12(1):22-32.
49. World Health Organization. Obesity and Overweight [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2018 Feb [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
50. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J Surg Oncol.* 2017;2(7):e17
51. Hruby A, Frank B. The epidemiology of obesity: A Big Picture. *Pharmacoecon.* 2015;33(7):673-689.
52. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski dan osviještenosti o debljini, 16.03.2019. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019 Mar [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/hrvatski-dan-osvijestenosti-o-debljini-16-03-2019/>.
53. Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000.* 2018;78:98-128.
54. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal diseases. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994;65(3):260-267.
55. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76(Suppl 11):2075-2084.
56. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1):1-16.
57. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol.* 2003;74(1)97-102.

58. Knight ET, Thomson WM. A public health perspective on personalized periodontics. *Periodontol 2000*. 2018;78:195-200.
59. Šupe S, Poljaković Z, Kondić LJ, Unušić L, Alvir D. Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara. *NeurolCroat*. 2011;60(1):21-28.
60. Preeja C, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Archana V. Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. *J Investig Clin Dent*. 2013;4(2):78-83.
61. Sabbah W, Gomaa N, Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2018;78:154-161.
62. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):127-138.
63. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*. 2002;51(6):5-10.
64. Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat KM, Bhat GS. Stress and periodontal disease: the link and logic! *Ind Psychiatry J*. 2013;22(1):4-11.
65. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(3):365-369.
66. Scambler S, Delgado M, Asimakopoulou K. Defining patient-centred care in dentistry? A systematic review of the dental literature. *Br Dent J*. 2016;221(8):477-484.
67. Scambler S, Gupta A, Asimakopoulou K. Patient centred care-what is it and how is it practiced in the dental surgery? *Health Expect*. 2015;18(6):2549-2548.
68. Scambler S, Asimakopoulou K. A model of patient-centred care-turning good care into patient-centred care. *Br Dent J*. 2014;217(5):225-228.
69. Logan H. The patient and the shifting health-care paradigm. *J Am Coll Dent*. 1997;64:16-18.
70. Miles LL. The patient-centered practice. *Northwest Dent*. 2011;80:83-83.
71. Ford RT, Larson TD, Schultz CJ. Teaching comprehensive treatment planning within a patient-centred care model. *J Dent Educ*. 1988;52:114-117.
72. Lima Conti C. Theranostics – The Personalized Medicine has Arrived. *JOJ Nurse Health Care*. 2017;1(1):1.

73. Jo SD, Ku SH, Won YY, Kim SH, Kwon IC. Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: recent progress in cancer therapy. *Theranostics*. 2016;6(9):1362-1377.
74. Nisha KJ, George AK. Proteomics-the future of periodontal diagnostics. *Biomed J Sci Tech Res*. 2017;1(5):1402-1406.
75. Badovinac A. Proteomska analiza epitelnoga i vezivnoga tkiva parodonta kod pacijenata s agresivnim parodontitisom. [doktorski rad]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2013. 107p.

Mihaela Dijanić rođena je 26.08.1988. u Zagrebu. 2013. godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivni je član Udruge za prevenciju karijesa Velika Gorica. Tijekom studija radi u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.