

# Prevalencija parodontitisa u bolesnika s neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom

---

Rinčić, Nives

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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:127:808663>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-03**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Nives Rinčić

**PREVALENCIJA PARODONTITISA  
U BOLESNIKA S NELIJEČENOM  
KRONIČNOM LIMFOCITNOM  
LEUKEMIJOM**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Nives Rinčić

**PREVALENCE OF PERIODONTITIS  
IN PATIENTS WITH UNTREATED  
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.



Sveučilište u Zagrebu  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Nives Rinčić

**PREVALENCIJA PARODONTITISA  
U BOLESNIKA S NELIJEČENOM  
KRONIČNOM LIMFOCITNOM  
LEUKEMIJOM**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Doc.dr.sc. Darko Božić

Doc.dr.sc. Petar Gaćina

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Nives Rinčić

**PREVALENCE OF PERIODONTITIS  
IN PATIENTS WITH UNTREATED  
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Doc.dr.sc. Darko Božić

Doc.dr.sc. Petar Gaćina

Zagreb, 2016.

Rad je izrađen na Odjelu dentalne i oralne patologije s parodontologijom Stomatološke poliklinike Zagreb i Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u Zagrebu.

Mentor: Doc.dr.sc. Darko Božić, docent na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Komentor: Doc.dr.sc. Petar Gaćina, docent na Klinici za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Tomislav Salopek, prof. hrvatskog jezika i književnosti i komparativne književnost, Dankovečka 1a, Zagreb, Hrvatska, telefon: +38598890190

Lektor engleskog jezika: Anda Bukvić Pažin, prof. engleskog jezika, Stenjevačka 55, Zagreb, Hrvatska, telefon: +385989358681

Rad sadrži: 90 stranica  
10 slika  
26 tablica  
CD

*Iskreno zahvaljujem svima koji su mi pomogli u ostvarenju ovog rada.*

*Veliko hvala mojim mentorima doc.dr.sc. Darku Božiću i doc.dr.sc. Petru Gaćini na savjetima i nesebično podijeljenom znanju i iskustvu.*

*Posebno se zahvaljujem mojoj obitelji, suprugu i djeci, na strpljenju i pruženoj mi podršci. Vi ste moja inspiracija...*

*Poput proljetne rijeke  
Slobodno izlaziš iz korita.  
Ja sam planina iza tebe,  
S radošću te gledam  
I sjećam se trenutaka  
Ispunjenih i slatkih...*

*Mojoj majci*



## SAŽETAK

Svrha ovog istraživanja bila je ispitati parodontni status bolesnika s ranim stadijem KLL-a i usporediti ga s parodontnim statusom zdravih ispitanika iste životne dobi, te analizirati vezu između parodontoloških i hematoloških parametara kod KLL bolesnika.

U istraživanju je sudjelovalo 60 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Ispitna skupina obuhvaćala je 30 bolesnika s KLL-om (stadij Rai 0), dok je kontrolna skupina bila sastavljena od 30 zdravih ispitanika iste životne dobi. Kriteriji isključivanja ispitanika bili su: postojanje neke druge sustavne bolesti, provedena parodontna i/ili antibiotska terapija unutar zadnja 3 mjeseca, uzimanje lijekova koji mogu negativno utjecati na stanje parodonta. Ispitanicima s više od osam zuba (24 ispitanika ispitne skupine, 28 ispitanika kontrolne skupine) određen je parodontni status pomoću parodontoloških indeksa (API, PBI, PPD, REC, CAL). Hematološki parametri očitani su iz krvnih nalaza napravljenih na dan pregleda.

Ispitanici s KLL-om imali su statistički značajno veće vrijednosti svih promatranih parodontoloških indeksa u odnosu na ispitanike kontrolne skupine, te značajno manji broj zubi po ispitaniku. Analiza podataka pokazala je da su ispitanici s KLL-om bili statistički značajno stariji od ispitanika kontrolne skupine ( $p=0,026$ ). Međutim i nakon statističkog uklanjanja utjecaja dobi razlika je ostala značajna. Testovi korelacije parodontoloških indeksa i hematoloških nalaza bolesnika s KLL-om pokazali su da nije bilo statistički značajne povezanosti.

Rezultati istraživanja pokazali su da su ispitanici s KLL-om imali značajno lošiji parodontni status u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne skupine, ali nije dokazana veza između parodontoloških i hematoloških parametara.

Ključne riječi: gingivitis, parodontitis, kronična limfocitna leukemija, parodontni indeks

## SUMMARY

### Prevalence of periodontitis in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia

**Objectives:** The aim of this study was to assess periodontal conditions in patients with early stage CLL and to compare it with the periodontal status of age-matched healthy controls and also to analyze the relationship between periodontal and hematological parameters in CLL patients.

**Materials and Methods:** The study was conducted on 60 subjects divided into two groups. The test group included 30 patients with CLL (stage Rai 0), while the control group included 30 systemically healthy age-matched subjects. Exclusion criteria for both groups were: presence of other systemic disease, history of treatment for periodontitis, use of antibiotics during the previous 3 months, use of medications which are known to be risk factors for periodontitis. The participants with at least eight teeth (24 participants from the test group, 28 participants from the control group) underwent a full mouth examination and periodontal condition was assessed using periodontal indices (API, PBI, PPD, REC, CAL). Medical data for CLL patients were collected from the patients' records, while hematological data were obtained from the haemogram performed on the same day as the clinical examination.

**Results:** Difference between groups was statistically significant for age, number of teeth and frequency of dental checkups ( $p < 0.05$ ). Patients with CLL had significantly higher average values of periodontal indices (API  $0.81 \pm 0.18$ ; PBI  $2.72 \pm 0.68$ ; PPD  $3.40 \pm 0.53$ ; REC  $1.95 \pm 0.87$ ; CAL  $4.37 \pm 0.80$ ) compared to the control group (API  $0.69 \pm 0.15$ ; PBI  $1.91 \pm 0.45$ ; PPD  $2.51 \pm 0.40$ ; REC  $0.99 \pm 0.54$ ; CAL  $3.00 \pm 0.58$ ). The correlation coefficients between age and periodontal indices showed statistical significance between age and REC ( $r = 0.357$ ;  $p < 0.01$ ), and age and CAL ( $r = 0.295$ ;  $p < 0.05$ ). Age was not statistically significant covariate for CAL ( $F = 2.205$ ;  $p > 0.05$ ), only for REC ( $F = 4.601$ ;  $p < 0.05$ ). After the removal of the statistical effect of age, the difference in REC between CLL and control group remained statistically significant ( $F = 19.732$ ;  $p < 0.01$ ;  $\eta^2 = 0.287$ ). Statistically significant association between periodontal and hematological parameters in CLL patients was not found ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The results of this study showed that participants with CLL had worse periodontal status compared to the healthy subjects from the control group, but the relationship between periodontal and hematological parameters was not proved.

**Key words:** gingivitis, periodontitis, chronic lymphocytic leukemia, periodontal index

## POPIS OZNAKA I KRATICA:

KOBP – kronična opstruktivna bolest pluća

LPS – lipopolisaharidi

PG – prostaglandin

IL – interleukin

TNF – tumorski nekrotizirajući faktor

HIV – virus humane imunodeficijencije

NK stanice – stanice prirodne ubojice (engl. *Natural killer cells*)

Ig – imunoglobulini

APC – antigen prezentirajuća stanica (engl. *Antigen-presenting cell*)

MHC – glavni histokompatibilni kompleks (engl. *Major histocompatibility complex*)

PMN – polimorfonuklearni leukociti

IFN – interferon

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid*)

KLL – kronična limfocitna leukemija

sIg – površinski imunoglobulin (engl. *Surface immunoglobulin*)

FISH – fluorescentna *in situ* hibridizacija

LDH – laktat-dehidrogenaza

TTM – indeks tumorske mase (engl. *Total tumor mass*)

IgV<sub>H</sub> – varijabilni teški lanac imunoglobulina (engl. *Immunoglobulin variable region heavy chain*)

LDT – vrijeme podvostručenja broja limfocita (engl. *Lymphocyte doubling time*)

RFC – rituksimab, fludarabin, ciklofosfamid

FR – fludarabin, rituksimab

R-CHOP – rituksimab, ciklofosfamid, adriablastin, vinkristin, prednizon

R-CVP – rituksimab, ciklofosfamid, vinkristin, prednizon

API – aproksimalni plak indeks

PBI – indeks krvareće papile (engl. *Papilla bleeding index*)

PPD – dubina sondiranja (engl. *Periodontal probing depth*)

REC – recesija gingive

CAL – gubitak kliničkog pričvrstka (engl. *Clinical attachment loss*)

BN – broj krvarenja (engl. *Bleeding number*)

M – aritmetička sredina

SD – standardna devijacija

ALL – akutna limfocitna leukemija

CT – kompjuterizirana tomografija

GI – gingivalni indeks

BOP – krvarenje pri sondiranju (engl. *Bleeding on probing*)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

CRP – C-reaktivni protein

FMD – antiseptička terapija cijelih usta (engl. *Full mouth disinfection*)

## SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Parodontna medicina	4
1.1.1. Povijesni osvrt	4
1.1.2. Parodontna medicina temeljena na dokazima	5
1.2. Parodontitis	10
1.2.1. Etiologija parodontne bolesti	10
1.2.2. Specifičnost parodontne infekcije	12
1.2.3. Imunosni aspekti parodontne bolesti	13
1.3. Kronična limfocitna leukemija	17
1.3.1. Definicija	19
1.3.2. Etiologija i epidemiologija	20
1.3.3. Patogeneza i patofiziologija	21
1.3.4. Dijagnoza i klinička klasifikacija	22
1.3.5. Prognostički čimbenici	24
1.3.6. Liječenje	25
2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA	27
3. ISPITANICI I METODE	29
3.1. Ispitanici	30
3.2. Metode	31
3.2.1. Parodontološki parametri	31
3.2.2. Hematološki parametri ispitanika s KLL-om	35
3.2.3. Statistička obrada	36
4. REZULTATI	37
4.1. Opći podatci o ispitanicima	38
4.2. Parodontološki parametri	44
4.3. Hematološki parametri ispitanika s KLL-om	54
5. RASPRAVA	60
6. ZAKLJUČCI	72
7. LITERATURA	74
8. ŽIVOTOPIS	87

## **1. UVOD**

Parodontitis je infektivna bolest potpornih tkiva zuba, a uzrokovana je primarno anaerobnim, gram-negativnim bakterijama <sup>1</sup>. U pravilu, parodontitis je sporo napredujuća bolest <sup>2</sup>, koja u težim slučajevima, prije svega neliječenima, može uzrokovati ispadanje zubi. U usnoj je šupljini potvrđeno više od 500 različitih bakterijskih vrsta koje koloniziraju površinu zuba iznad i ispod gingivnog ruba <sup>3</sup>. Broj bakterija u subgingivnim područjima iznosi  $10^3$  u zdravome plitkom sulkusu, a pojačanom bakterijskom proliferacijom u povoljnim uvjetima taj se broj može popeti i do  $10^{10}$  bakterija u samo jednom dubokom parodontnom džepu.

Posljednjih su se godina promijenila stajališta o etiologiji parodontitisa. Prije su se isključivo bakterije smatrale odlučujućim čimbenikom za razvoj bolesti. Određene su patogene bakterije dovedene u vezu s različitim oblicima parodontne bolesti i s brzinom njezina napredovanja. Međutim, rezultati brojnih istraživanja na tom području pokazali su da postojanje i rasprostranjenost patogenih bakterija nisu uvijek bili u skladu s razvojem i napredovanjem parodontitisa. Za razvoj parodontitisa bakterije su nužne, ali ne i dovoljne. Pri mnogim zaraznim bolestima česta je pojava da patogeni soj kolonizira domaćina, a da se u domaćina ipak ne pokažu klinički znakovi određene bolesti. Za ekspresiju bolesti od presudne je važnosti osjetljivost domaćina. Domaćin mora biti osjetljiv i sustavno i lokalno. Pretpostavlja se da su upravo razlike u osjetljivosti domaćina odgovorne za različitosti u oblicima i jačini parodontne bolesti. Stoga su u novije vrijeme pojačana istraživanja na tom području, te su poboljšane metode pronalaženja niza domaćiniovih ili okolišnih čimbenika koji bi mogli utjecati na početak i stupanj progresije parodontne bolesti. Ti čimbenici uključuju defekte u razini ili funkciji polimorfonuklearnih leukocita, loše reguliran imunski odgovor, pušenje, prehranu i različite sustavne bolesti. Postoje tendencije da se u budućnosti odgovor domaćina dijagnostički iskoristiti kako bi se na njega utjecalo tijekom terapije, čime bi se znatno unaprijedilo liječenje parodontne bolesti.

Vrlo je važno znati da određeni broj patogenih vrsta uključenih u parodontne infekcije ima sposobnost invadiranja okolnih tkiva <sup>4,5</sup>. Naime, ulcerirani epitel parodontnoga džepa mjesto je ulaska lipopolisaharida i drugih antigena bakterijskog podrijetla u lokalna tkiva, gdje uzrokuju lokalni i sustavni imunski odgovor domaćina <sup>6</sup>. Česte prolazne bakterijemije, koje se pojavljuju kao rezultat svakodnevnih aktivnosti (npr. četkanja zuba ili žvakanja), mogu dovesti do toga da bakterije znatno ugrožavaju domaćina, osobito ako je domaćinov imunski odgovor kompromitiran. U tom slučaju neprepoznata parodontna infekcija djelovat će kao

skriveni bakterijski rezervoar, a sustavna diseminacija bakterija i njihovih toksina može uzrokovati brojne i za život opasne komplikacije u imunokompromitiranog domaćina.



## 1.1. Parodontna medicina

Tijekom devedesetih godina prošloga stoljeća pojavilo se novo područje parodontoloških istraživanja obuhvaćeno nazivom „parodontna medicina“. Pojam parodontne medicine prvi uvodi Offenbacher 1996. godine, a njime definira poseban dio parodontologije koji se bavi proučavanjem utjecaja parodontitisa kao mogućeg čimbenika rizika za različite sustavne bolesti i stanja kao što su prijevremeno rođenje, šećerna bolest, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, plućne bolesti i mnoge druge <sup>7</sup>. Parodontna medicina proučava i drugu stranu tog odnosa i upozorava na činjenicu da se različita sustavna stanja mogu odraziti na stanje parodonta te utjecati na početak i tijek parodontne bolesti. Dakle, taj je odnos dvosmjernan i složena je karaktera te čini jedno relativno novo područje koje posljednjih godina privlači sve veću pozornost znanstvenika, ali i kliničara, kako stomatologa, tako i medicinara, jer bolje razumijevanje ove problematike pridonosi kvalitetnijoj i učinkovitijoj zdravstvenoj skrbi bolesnika.

### 1.1.1. Povijesni osvrt

Teorija da oralna infekcija može negativno utjecati na opće zdravlje nije nova. Može se reći da koncepcija veze između oralne infekcije i sustavnih bolesti postoji već u prvim zapisima o medicini. Naime, u povijesti čovječanstva vjerovalo se da infektivne bolesti koje zahvaćaju usta, kao što je parodontna bolest, mogu utjecati i na ostale dijelove tijela. Zapisi starih Egipćana, Židova, Asiraca, Grka, Rimljana i ostalih drevnih civilizacija jasno upućuju na važnost usta u općemu zdravlju.

Početak prošloga stoljeća razvila se tzv. teorija žarišne infekcije, koja je zagovarala stajalište da su lokalna infektivna žarišta u području usne šupljine odgovorna za nastanak različitih upalnih stanja u organizmu, kao što su artritis, upala slijepoga crijeva i peptični ulkus <sup>8</sup>. Bit je te teorije da produkti nastali kao posljedica lokalnih upalnih zbivanja u jednom dijelu tijela mogu negativno utjecati na udaljene ciljne organe bilo gdje u organizmu. Pod utjecajem te teorije u ranim godinama dvadesetog stoljeća pribjegavalo se brojnim ekstremnim metodama liječenja. Tako je zagovarano tzv. preventivno, odnosno terapijsko vađenje zuba, uključujući pritom i potpuno zdrave zube, kako bi se liječile ili prevenirale različite sustavne bolesti <sup>9</sup>. Međutim, temeljna pretpostavka teorije žarišne infekcije i nije bila toliko pogrešna, jer uzročnici lokalne infekcije, mikroorganizmi i njihovi toksini, vrlo lako

mogu ući u sustavnu cirkulaciju te tim putem doći do udaljenih tkiva i organa. Najbolji primjer koji opisuje dalekosežne i za život opasne komplikacije žarišne infekcije jest bakterijski endokarditis. Tijekom prolazne bakterijemije epizode cirkulirajući patogeni adheriraju i koloniziraju oštećenu stijenku endokarda uzrokujući subakutni bakterijski endokarditis. Kada su posrijedi oralne infekcije, ovakve prolazne bakterijemije česta su pojava, a mogu nastati kao posljedica pojedinih dentalnih zahvata, ali i nakon običnog četkanja zuba ili žvakanja. Najčešći uzročnici subakutnoga bakterijskog endokarditisa jesu streptokoki, a često se s inficiranih srčanih zalistaka mogu izolirati i brojni gram-negativni anaerobni parodontopatogeni mikroorganizmi.

### 1.1.2. Parodontna medicina temeljena na dokazima

U novije vrijeme zdravstvena je skrb pojedinca podignuta na višu razinu zahvaljujući razvoju novoga pristupa u liječenju bolesti, tzv. medicine temeljene na dokazima (*evidence-based medicine*). Okosnica ovakvoga pristupa liječenju bolesti jest procjena individualnog rizika prema kojoj se na osnovi znanstveno utvrđenih čimbenika rizika određuje vjerojatnost pojave neke bolesti kod pojedinca. Čimbenik rizika uobičajeno se definira kao izloženost koja povećava vjerojatnost da se neka bolest pojavi. Dakle, on upućuje na to da je čimbenik koji se ispituje dio uzroka bolesti. Nasuprot tomu, pokazatelj rizika suspektan je čimbenik rizika koji je ispravno identificiran presječnim kontroliranim istraživanjima, ali još nema longitudinalnih studija koje bi to potvrdile. Marker rizika označuju one karakteristike koje mogu predvidjeti pojedince koji imaju velik rizik od nastanka bolesti, ali nisu dio uzročnog lanca same bolesti. I konačno, karakteristike temelja jesu oni markeri rizika koji mogu snažno pretkazati bolest, ali zasada nisu promjenjivi (tablica 1).

Tablica 1. Definicije uobičajenih naziva kojima se opisuje rizik <sup>10</sup>

Naziv	Definicija
Čimbenik rizika	Ekspozicija koja povećava vjerojatnost da se bolest pojavi
Pokazatelj rizika	Suspektan čimbenik rizika koji je ispravno identificiran u presječnim istraživanjima, ali još nema podataka iz longitudinalnih istraživanja
Marker rizika	Karakteristika ili čimbenik koji može predvidjeti pojedince koji imaju visok rizik od bolesti, ali se ne čini da je dio uzročnog lanca
Karakteristike rizika	Marker rizika ili prediktor koji može jako upućivati na bolest, ali se zasada ne mijenja

Upotrebljavajući gore navedene razlike, medicina se i dalje nastavlja fokusirati na identifikaciju izloženosti koja bi mogla pomoći objasniti zašto određeni pojedinci dobivaju bolest. Putem ovih djelovanja postoji nada da se identificiranjem čimbenika rizika mogu preciznije identificirati uzroci bolesti, pretkazati koji su bolesnici pod povećanim rizikom od pojave ili napredovanja bolesti, pomoći u dijagnozi bolesti ili stanja te omogućiti kliničarima donošenje boljih odluka kako učinkovitije prevenirati bolest ili stanje.

Ovakav pristup liječenju dobiva sve veću pozornost i u stomatologiji, posebno u parodontologiji. Koncept univerzalne podložnosti parodontitisu odbačen je nakon što se jasno pokazalo da osjetljivost za parodontnu bolest jako varira od pojedinca do pojedinca, a u prilog tomu govori i činjenica da bolest nije ravnomjerno raspoređena unutar populacije. Stoga se danas sve više pozornosti posvećuje identificiranju specifičnih čimbenika koji se dovode u vezu s povećanim rizikom od razvoja parodontne bolesti, kao i proučavanju utjecaja parodontitisa na različite sustavne bolesti.

Koncept žarišne infekcije odnedavno je dobio više pozornosti od stomatološke i medicinske struke, a razlog tomu leži u unapređenju sofisticiranih metoda uzorkovanja, uzgoja i identifikacije različitih mikroorganizama. Primjenom tih metoda pokazalo se da je tzv. oralne kolonizatore moguće izolirati iz različitih infektivnih procesa bilo gdje u organizmu, što upućuje na njihovu sustavnu diseminaciju<sup>11</sup>. Naime, parodontne bakterije i njihovi toksini imaju sposobnost izravnog invadiranja parodontnih tkiva, odakle putem kapilarnog sustava vrlo lako ulaze u sustavnu cirkulaciju, što dovodi do njihove diseminacije po cijelom organizmu. Opseg bakterijemije oralnog porijekla upravo je razmjernan stupnju upale gingivnoga tkiva. Stoga je najbolji način prevencije takvih vrsta bakterijemija održavanje parodontnoga zdravlja<sup>9</sup>.

Brojna do danas provedena istraživanja na polju parodontne medicine<sup>12-20</sup> pokazala su da infekcije parodontnoga tkiva mogu negativno utjecati na sljedeće organske sustave:

- kardiovaskularni sustav (aterosklerotske promjene, infarkt miokarda, angina pektoris)
- endokrini sustav (diabetes mellitus)
- respiratorni sustav (akutne bakterijske pneumonije, kronična opstruktivna plućna bolest – KOPB)
- reproduktivni sustav (prerano rođenje djece niske porođajne težine).

Kardiovaskularne su bolesti vodeći uzrok smrti u suvremenom svijetu. Na razini Europe odgovorne su za 4,3 milijuna smrti godišnje, a, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2007. godini u Hrvatskoj je od kardiovaskularnih bolesti umrlo više od 26 500 osoba. Studija koju su proveli Gerts i sur. 2004. godine pokazala je da 91 % kardiovaskularnih bolesnika ima umjereni do teški oblik parodontitisa, za razliku od kardiološki zdravih ispitanika kontrolne skupine od kojih je njih 66 % imalo parodontitis<sup>21</sup>. Na pretpostavku da je parodontitis čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti upućuje sve veći broj dokaza o infektivnoj, odnosno upalnoj etiologiji ateroskleroze i koronarne bolesti srca<sup>22,23</sup>. Uznapredovali oblik parodontitisa povezuje se s 25 – 90 % većim rizikom za pojavu kardiovaskularne bolesti<sup>24</sup>. Pretpostavlja se da parodontopatogene bakterije i njihovi toksini, te brojni upalni posrednici (medijatori) ulaze u sustavnu cirkulaciju i dovode do kroničnoga vaskularnog podražaja na sustavnoj razini koji rezultira agregacijom trombocita i razvojem vaskulitisa, što za posljedicu ima odlaganje kolesterola u stijenke krvnih žila i stvaranje ateroma<sup>8,25</sup>. Ove promjene dovode do opstrukcije normalnog protoka krvi kroz krvne žile, ograničavajući tako dotok kisika nužnog za normalno funkcioniranje srčanog mišića, pa nastupa infarkt miokarda.

Šećerna bolest (diabetes mellitus) metabolički je poremećaj koji karakterizira prisutnost hiperglikemije koja nastaje kao posljedica smanjene sekrecije ili aktivnosti inzulina, gušteračnog hormona koji je odgovoran za transport glukoze iz krvi u tjelesne stanice. Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab iz 2011. godine, u Hrvatskoj je više od 230 000 osoba oboljelih od te bolesti. Longitudinalna studija na ispitanicima sa šećernom bolešću tipa II pokazala je da ispitanici s parodontnom bolešću imaju lošiju kontrolu dijabetičkoga stanja od onih s minimalnom zahvaćenošću parodonta<sup>26</sup>. Pretpostavlja se da akutna infekcija može pridonijeti rezistenciji na inzulin, što za posljedicu ima lošiju dijabetičku kontrolu. Naime, incidencija proteinurije i kardiovaskularnih komplikacija zbog nekontroliranog dijabetesa mnogo je veća u dijabetičara s teškom parodontnom bolešću u odnosu prema onima s gingivitisom ili blagim parodontitisom. Veza je između parodontitisa i šećerne bolesti dvosmjerna, a to znači da ne samo što parodontitis utječe na lošiju kontrolu šećerne bolesti nego i šećerna bolest snažno utječe na odgovor domaćina na parodontopatogene bakterije. Smanjena funkcija polimorfonukleara i loša kemotaksija u nekontroliranih dijabetičara može pridonijeti poremećenom odgovoru domaćina i progresiji upale, tako da ovi bolesnici mogu imati mnogo teže oblike parodontitisa u usporedbi s bolesnicima s dobro kontroliranim dijabetesom<sup>27</sup>.

U posljednje vrijeme postoje dokazi o tome da u određenih rizičnih populacija parodontitis i loše oralno zdravlje mogu biti povezani s nekoliko plućnih bolesti<sup>18, 28-32</sup>. Plućne bolesti znatno pridonose morbiditetu i mortalitetu ljudi. Infekcije donjih dišnih putova nalaze se na trećem mjestu uobičajenih uzroka smrti diljem svijeta, a kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) zauzima šesto mjesto<sup>33</sup>. Pneumonije su poseban problem u imunokompromitiranih bolesnika te su jedna od najčešćih komplikacija i glavni uzrok smrti takvih bolesnika. Poznato je da je jedan od najčešćih putova infekcije kod bakterijske pneumonije aspiracija orofaringealnog sadržaja<sup>34</sup>. Oralne bakterije iz dentobakterijskog plaka i dubokih parodontnih džepova vrlo lako mogu biti aspirirane u pluća i tamo uzrokovati aspiracijsku pneumoniju<sup>35</sup>. Podatci opsežne epidemiološke studije upućuju na činjenicu da su osobe s lošom oralnom higijenom 4,5 puta sklonije razvoju kronične respiratorne bolesti u usporedbi s pojedincima sa zadovoljavajućom oralnom higijenom<sup>36</sup>. Rezultati dvadesetpetogodišnje longitudinalne studije pokazuju da je stupanj resorpcije alveolarnoga koštanog tkiva nastale zbog parodontne bolesti neovisan prediktor incidencije KOPB-a<sup>37</sup>. Uočeno je da uobičajeni respiratorni patogeni koloniziraju zubni plak u bolničkih pacijenata u intenzivnoj njezi i u onih koji su pod bolničkom skrbi u domovima<sup>38</sup>. Jednom kada se uspostave u ustima, ovi se patogeni mogu aspirirati u pluća i uzrokovati infekciju. Također, enzimi u slini koji su povezani s parodontnom bolešću mogu promijeniti površinu sluznice i time pojačati adheziju i naseljavanje respiratornih patogena. Ti isti enzimi mogu također uništiti i salivarnu pelikulu na patogenim bakterijama i tako otežavati njihovo čišćenje s površine sluznice. Osim toga, citokini iz upalno promijenjenoga parodontnoga tkiva mogu izmijeniti respiratorni epitel i učiniti ga primljivijim za razvoj respiratornih infekcija<sup>33</sup>. Sve ovo upućuje na iznimnu važnost provođenja dobre oralne higijene te pravodobnog liječenja parodontne infekcije u starijih, a napose imunokompromitiranih bolesnika u kojih postoji visok rizik za razvoj respiratornih infekcija<sup>39</sup>.

Početak 1996. godine zajedno s ključnim izvještajem Offenbachera i suradnika počeo je pojačan interes pa tako i istraživanja o parodontitisu kao uzroku prerano rođene djece niske porođajne težine. Naime, u ranim 1990-ima Offenbacher i njegova skupina pretpostavili su da oralne infekcije poput parodontitisa mogu biti važan izvor infekcija i upala tijekom trudnoće<sup>40</sup>. Offenbacherova temeljna istraživanja na hrčcima<sup>41, 42</sup> pokazala su da kronično izlaganje oralnim patogenima kao što je *P. gingivalis* u modelu komore<sup>43</sup> zapravo ne osigurava zaštitu, nego pojačava fetalno-placentalnu toksičnost pri izlaganju tijekom trudnoće. Stoga u trudnoći majka ne postaje „tolerantna“ na infektivni izazov oralnih mikroorganizama. Primijetio je da

su parodontne infekcije skladišta gram-negativnih anaerobnih mikroorganizama, lipopolisaharida (LPS, endotoksina) i upalnih posrednika kao što su prostaglandini ( $\text{PGE}_2$ ), interleukini ( $\text{IL1-}\beta$ ) i tumorski nekrotizirajući faktor (TNF-alfa) koji mogu oštetiti fetalno-placentnu jedinicu. Mikroorganizmi i njihovi toksini mogu se pojaviti u amnijskoj tekućini koja ulazi u pluća fetusa, a mogu zahvatiti i tkiva placentu te na taj način dovesti do izloženosti fetusa bakterijama putem krvotoka. Rezultati većega presječnog istraživanja koje su 2001. godine proveli Jeffcoat i Hauth na 1313 trudnica pokazali su da je parodontitis u trudnoći nezavisan čimbenik rizika za prerani porođaj s omjerom rizika od 4,5 do 7,07 za umjereni do teški parodontitis <sup>44</sup>. Analizirajući rezultate kliničkih studija koje su proučavale utjecaj parodontitisa na prijevremeni porođaj djece niske porođajne težine, uočeno je da provedena parodontološka terapija tijekom trudnoće poboljšava ishod trudnoće u smislu termina porođaja i porođajne težine novorođenčeta <sup>45</sup>. Međutim, potrebno je provesti daljnja longitudinalna, epidemiološka i interventna istraživanja kako bi se razlučilo je li parodontna bolest pravi čimbenik rizika ili marker rizika za prijevremeni porođaj djece niske porođajne težine <sup>46</sup>.

## 1.2. Parodontitis

Suvremene teorije o etiologiji i patogenezi parodontitisa temelje se na osnovi rezultata znanstvenih epidemioloških istraživanja te analiza obdukcija i biopsija materijala, kao i na osnovi kliničkih studija i pokusa koji su se obavljali na životinjama. Rezultati znanstvenih epidemioloških studija uporno i dosljedno pokazuju da na intenzitet i opsežnost parodontne bolesti velik utjecaj ima neadekvatna oralna higijena<sup>47-50</sup>. Ispitanici koji redovito i kvalitetno provode adekvatne mjere oralne higijene općenito manje obolijevaju od parodontnih ili gingivnih bolesti. Međutim, rezultati eksperimentalnih kliničkih ispitivanja, koja su se obavljala u kratkom razdoblju, pokazali su da se mikroorganizmi brzo vežu uz čiste zubne površine čim osoba prestane mehanički čistiti zube. Za nekoliko dana mogu se uočiti mikroskopski, ali i klinički znakovi gingivitisa. Ove upalne promjene reverzibilnog su karaktera i nestaju čim se ponovno počnu provoditi adekvatne mjere oralne higijene<sup>51</sup>. Ako se tijekom duljeg razdoblja ne uspostavi adekvatna oralna higijena, nastale upalne promjene ostaju ograničene na određeno područje gingive kroz neko vrijeme, a uskoro se u osoba sklonih obolijevanju od parodontne bolesti upala proširi na dublje slojeve parodonta (parodontitis). Kao posljedica upalnih promjena dolazi do razaranja potpornih struktura zuba i resorpcije koštanoga tkiva. Ove su promjene ireverzibilnog karaktera, a svrha terapije u ovoj fazi bolesti jest zaustaviti daljnje napredovanje bolesti te pacijentu omogućiti neometano provođenje mjera adekvatne oralne higijene.

### 1.2.1. Etiologija parodontne bolesti

Pojam parodontne bolesti obuhvaća skupinu upalnih promjena potpornih zubnih struktura uzrokovanih specifičnim bakterijskim vrstama. Razumijevanje etiologije parodontne bolesti znatno se mijenjalo tijekom godina. Tako je do sredine prošloga stoljeća prevladavalo mišljenje da su sve bakterijske vrste prisutne u dentalnome plaku jednako sposobne uzrokovati parodontnu bolest te se smatralo da parodontitis nastaje kao posljedica njihova kumulativnog učinka na okolne strukture (hipoteza o nespecifičnosti plaka). Prema spomenutoj hipotezi bilo koja nakupina mikroorganizama na gingivnom rubu ili ispod njega stvorit će iritanse koji će dovesti do upale odgovorne za destrukciju parodontnih tkiva. Nešto kasnije, u ranim 60-im godinama prošloga stoljeća, detaljnom mikroskopskom analizom dentobakterijskoga plaka uočene su razlike u sastavu uzoraka plaka između različitih osoba i od mjesta do mjesta u iste osobe. Prepoznavanje tih razlika dovelo je do niza istraživanja

kojima se pokušalo ustanoviti jesu li u parodontnim lezijama prisutni specifični mikroorganizmi u usporedbi sa zdravim područjima te postoje li razlike u bakterijskom sastavu plaka u osoba s različitim oblicima parodontne bolesti. Daljnjim napredovanjem tehnologije i razvojem visoko sofisticiranih metoda izolacije, uzgoja i identifikacije pojedinih bakterijskih vrsta došlo se do novih spoznaja i definiranja tzv. pravih parodontnih patogena. Tako je Svjetska parodontološka radna skupina 1996. godine <sup>52</sup> definirala *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* i *B. forsythus* kao prave parodontne patogene. Ova je odluka donesena na osnovi patogenog učinka ovih bakterijskih vrsta na eksperimentalnom životinjskom modelu, ekspresiji čimbenika virulencije tih vrsta te na brojnim longitudinalnim i retrospektivnim istraživanjima koja upozoravaju na povećan rizik od gubitka parodontnih tkiva na mjestima gdje se njihova prisutnost dokazala, kao i na činjenici da su rezultati liječenja bili bolji kada se ovi mikroorganizmi nisu mogli izolirati tijekom praćenja bolesti.

Sama prisutnost spomenutih patogena ne podrazumijeva automatski i prisutnost parodontne bolesti. Postoji mnoštvo dokaza, koji su opravdani i empirijski i teoretski, za prihvaćanje raširena vjerovanja da mnoge bolesti imaju više od jednog uzroka, odnosno da su one rezultat djelovanja multifaktorijalne etiologije <sup>53</sup>. Naime, većina parodontnih područja u većine ljudi ne pokazuje gubitak potpornih zubnih struktura i usprkos prisutnosti parodontnih patogena. Ova je spoznaja od presudne važnosti. Ekološka veza između parodontnih mikroba i njihova domaćina u većini je slučajeva benigna, tako da je oštećenje parodontnih struktura zuba rijetko. Ovaj je fenomen prisutan i kod drugih infektivnih bolesti pri kojima se može primijetiti da je patogen potreban, ali ne i dovoljan da bi bolest nastala.

Već duže vrijeme, i to mnogo duže od trajanja potrage za mikrobnim etiološkim faktorima parodontne bolesti, znanstvenici pretpostavljaju da se razlike u oblicima ili jačini parodontne bolesti temelje na razlikama u osjetljivosti, odnosno otpornosti domaćina. Međutim, i usprkos tim hipotezama otkriveno je vrlo malo faktora osjetljivosti. U novije su vrijeme pojačana istraživanja na tom području te su znatno poboljšane metode pronalaženja niza domaćinovitih ili okolišnih čimbenika koji bi mogli utjecati na početak i stupanj progresije parodontne bolesti. Neke sustavne bolesti mogu promijeniti sposobnost domaćina u suprotstavljanju novim infekcijama, ali mogu dovesti i do egzacerbacije postojećih. U ranijim se istraživanjima činilo da su parodontne bolesti više uznapredovale i učestalije u pacijenata zaraženih HIV-om nego u onih nezaraženih. U nekih HIV pozitivnih ispitanika pronađene su opsežne nekrotične, brzo napredujuće parodontne lezije <sup>54, 55</sup>. Promatranja su dovela do zaključka da je riječ ili o neuobičajenim patološkim bakterijskim vrstama ili je promjena



obrane domaćina tolika da nastupa opsežna destrukcija tkiva. Još jedna sustavna bolest koja se povezuje s povećanom prevalencijom parodontne bolesti jest diabetes mellitus. Velik broj studija upozorava na činjenicu da je parodontitis izraženiji u bolesnika s dijabetesom u usporedbi s kontrolnim ispitanicima koji nemaju dijabetes<sup>56</sup>. Jedan od razloga tomu jest taj što su funkcija i kemotaksija polimorfonuklearnih limfocita u nekontroliranih dijabetičara smanjene<sup>57</sup>. To se klinički manifestira lošijim odgovorom domaćina na bakterijski podražaj i bržom progresijom upale<sup>58</sup>.

### **1.2.2. Specifičnost parodontne infekcije**

Iako parodontne bolesti imaju određena obilježja zajednička svim drugim infektivnim bolestima, ipak postoje i neke razlike koje ih čine najneobičnijim infekcijama u ljudi. Glavni razlog ove jedinstvenosti jest u tome što kod parodontne infekcije mineralizirana struktura, tj. zub, osigurava površinu za naseljavanje različitih vrsta bakterija. Za razliku od vanjske površine većine dijelova tijela, vanjski se slojevi zuba ne ljušte što omogućuje mikroorganizmima nakupljanje i organiziranje u posebne strukture, tzv. biofilme. Ovakav način rasta omogućuje brojne prednosti vrstama koje koloniziraju. Glavna je prednost u tome što su bakterije unutar biofilma zaštićene od suparničkih mikroorganizama i od faktora okoline kao što su mehanizmi obrane domaćina te od potencijalno toksičnih sastojaka u okolini kao što su smrtonosne kemikalije ili antibiotici<sup>59</sup>. Sugerirane su procjene o čak 1000 – 1500 puta većoj otpornosti na antibiotike mikroorganizama koji rastu u biofilmu u usporedbi s mikroorganizmima koji rastu planktonski. Čini se da je važan mehanizam otpornosti sporiji rast bakterijskih vrsta unutar biofilma, što ih čini manje podložnima nekim antibioticima. Upravo zbog tog razloga najvažnija komponenta liječenja parodontne bolesti jest mehaničko razbijanje naslaga dentobakterijskoga plaka, a tek potom u terapiju se uvode lokalni i sustavni antibiotski pripravci čija je zadaća ukloniti mikroorganizme zaostale nakon mehaničkog čišćenja, kao i one koji su invadirali okolna meka tkiva pa nisu dostupni mehaničkom čišćenju.

Parodontna se bolest nerijetko naziva i „mješovitom bakterijskom infekcijom“ kako bi se naglasilo da na razvoj bolesti djeluje više bakterijskih vrsta, a ne samo jedna. Takve različite bakterijske vrste imaju određene interakcije i neke vrste, iako nisu potpuno patogene, mogu djelovati na proces bolesti tako da pojačavaju potencijal virulentnosti drugih mikroorganizama osiguravajući im specifične uvjete rasta ili ekspresiju određenih

obrambenih faktora <sup>60</sup>. Mikroorganizmi u parodontnom džepu nalaze se u stanju kontinuiranog toka, a to znači da bakterije koje su bitne za neku fazu bolesti mogu biti potpuno nebitne u nekoj drugoj fazi bolesti. Drugim riječima, parodontna destrukcija može biti rezultat kombinacije različitih bakterijskih čimbenika koji se mijenjaju tijekom vremena. To je u suprotnosti s većinom drugih klasičnih zaraznih bolesti u kojima se domaćin suprotstavlja jednom mikroorganizmu, a dijagnoza je uvjetovana prisutnošću upravo tog određenog patogena.

### 1.2.3. Imunosni aspekti parodontne bolesti

Dominantna obilježja gingivitisa i parodontitisa jesu upalne i imunosne reakcije. Upalna je reakcija vidljiva i mikroskopski i klinički u zahvaćenim tkivima parodonta te je odgovor domaćina na mikroorganizme dentobakterijskoga plaka i njihove produkte. Patogeneza parodontne bolesti vrlo je složene naravi i zahtijeva dobro poznavanje makroskopskih i mikroskopskih obilježja potpornih zubnih struktura te temeljito razumijevanje složenoga imunosnog odgovora domaćina na bakterijski podražaj. Bakterijski antigeni (bjelančevine, glikoproteini, lipoproteini, polisaharidi, lipopolisaharidi, nukleinske kiseline) neprestano ugrožavaju domaćina. Upalni i imunosni procesi u parodontnim tkivima djeluju kao zaštita protiv lokalnog napada mikroorganizama i njihovih štetnih produkata. Oni sprečavaju mikroorganizme da se prošire i invadiraju okolna tkiva. Imunosni odgovor domaćina sastoji se od niza složenih, ali koordiniranih procesa kojima je svrha ukloniti sve štetne tvari iz upalom zahvaćena tkiva i vratiti ga u stanje homeostaze.

Mnogi članovi složene oralne mikroflore nalaze se u simbiozi s domaćinom; međutim, pojedine vrste, kao npr. *Streptococcus mutans* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pokazuju izrazito patogena svojstva u ovoj sredini. Kako bi domaćin mogao kontrolirati bakterijsku kolonizaciju i održavati stanje homeostaze u usnoj šupljini, nužno je besprijeckorno funkcioniranje različitih oralnih imunosnih sustava. Ti sustavi čine tri međusobno povezane cjeline, a uključuju salivarni, sustavni (serumski) i gingivni (lokalni) imunosni sustav (tablica 2).

Tablica 2. Imunosne komponente usne šupljine<sup>61</sup>

Imunosni sustav	Upalne komponente	Stanične komponente	Humoralne komponente
Gingivno tkivo	prostaglandini, leukotrieni, interleukini (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8), interferon, TNF, proteini akutne faze, transferin	polimorfonuklearni leukociti, monociti, limfociti T, limfociti B	imunoglobulini (IgG, IgA, IgM)
Serum	proteini akutne faze, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, transferin	polimorfonuklearni leukociti, monociti, limfociti T, limfociti B, NK stanice	imunoglobulini (IgG, IgA, IgM)
Slina	amilaze, lizosomi, laktoferin, citokini	epitelne stanice	IgA, IgG, mucini

Razlikuju se dvije vrste imunosti: nespecifična ili prirođena imunost i specifična ili stečena imunost. Prirođena imunost čini prvu liniju obrane organizma, postoji prije kontakta s uzročnicima bolesti i reagira na isti način prema svakome štetnom agensu, a čine je anatomske i fiziološke barijere, efektorske stanice nespecifične imunosti, cirkulirajući efektorski proteini, citokini, upalne reakcije, intraepitelni limfociti B i T. Suprotno tomu, stečena se imunost razvija u kontaktu s uzročnicima bolesti, ne postoji prije prvog kontakta i potrebni su dani, tjedni ili mjeseci da bi se razvila. Limfatične stanice, u koje su uključeni svi razvojni stadiji limfocita, osnovni su nositelji specifične imunosti. Na temelju funkcijskih kriterija i površinskih biljega razlikujemo tri populacije limfocita: limfocite T, limfocite B i limfocite 0 (nula). U većini slučajeva specifična imunost nastaje u trenutku kada se antigen iz subgingivnoga plaka probije u vezivno tkivo kroz spojni epitel. Stanice koje prezentiraju antigen (APC – *antigen presenting cells*: Langerhansove stanice, dendritične stanice, makrofagi) imaju sposobnost usisati i preraditi bakterijski antigen. Prerađeni antigenski peptid unutar APC stanice veže se za glavni histokompatibilni kompleks (MHC) klase II i nosi ga na površinu stanice. Limfociti T prepoznaju vezu stranog antigena i vlastitog MHC-a, što dovodi do njihove stimulacije, proliferacije i oslobađanja citokina, signalnih molekula koje potom djeluju na druge stanice (makrofage, limfocite B i ostale limfocite T) kako bi one stimulirale, inhibirale ili ubijale. Nespecifična i specifična imunost ne djeluju odvojeno jedna od druge, nego se međusobno dopunjuju. Nespecifična imunost određuje vrstu specifičnog imunskog odgovora, dok specifična imunost dalje usmjeruje i pojačava nespecifičnu. Imunosni sustav vrlo je složeno ustrojstvo sastavljeno od genskih, molekulskih i staničnih dijelova koji čine zamršenu komunikacijsku mrežu. Sposobnost imunskog sustava da zaštiti organizam od infekcija ovisi o funkcionalnoj sposobnosti imunskih stanica da međusobno komuniciraju

(otpuštajući signalne molekule citokine) i na taj način koordiniraju kaskadu složenih imunskih procesa.

Usporedo sa širenjem i napredovanjem parodontne lezije dolazi do stanovitih promjene u sastavu sulkusne tekućine koja sve više poprima obilježja upalnog eksudata s visokim koncentracijama upalnih i imunskih staničnih komponenti. Sulkusna tekućina, osim toga što mehanički ispire sulkus i na taj način smanjuje nakupljanje bakterija, sadržava i različite makromolekularne komponente serumskog i tkivnog podrijetla (inhibitori proteaza,  $\beta_2$ -mikroglobulin, fibrinogen, albumini, lipoproteini, IgG, IgA) koje su sastavni dio prirođenog i stečenog imunskog odgovora domaćina zaduženog za održavanje homeostaze u organizmu. Provedene su opsežne studije koje su proučavale sastav upalnog infiltrata u gingivnome tkivu pacijenata s kroničnim parodontitisom te je utvrđeno da se on sastoji od plazma-stanica (5 –15 %), limfocita (30 – 35 %) i makrofaga (40 – 55 %) <sup>62</sup>. Neovisno o stadiju parodontne destrukcije, u upalnome staničnom infiltratu gingivnoga tkiva i sulkusne tekućine prevladavaju polimorfonuklearni leukociti. Ipak, najveći dio mononuklearnoga staničnog infiltrata parodontne lezije čine limfociti B i plazma-stanice (71 %), dok su limfociti T zastupljeni u mnogo manjem broju (29 %) <sup>63</sup>. Među plazma-stanicama prevladavaju uglavnom IgG stanice te nešto manji broj IgA stanica <sup>64</sup>. Te su stanice zadužene za lokalnu proizvodnju imunoglobulina (IgG i IgA) koji pokazuju specifična antigenska svojstva za točno određene bakterijske vrste karakteristične za parodontne lezije. Imunoglobulini su heterodinamične molekule sastavljene od dvaju istovjetnih lakih lanaca i dvaju istovjetnih teških lanaca povezanih disulfidnim vezama. Pola lakog, odnosno četvrtina teškog lanca jest varijabilna regija uključena u prepoznavanje i vezanje antigena, dok je preostali dio konstantna regija koja određuje vrstu lakih lanaca (kapa ili lambda) i razred imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD i IgE), tj. opća biološka obilježja. Procesom vezanja antigena za protutijelo aktivira se sustav komplementa, što dovodi do migracije PMN-a i makrofaga te aktivacije fagocitoze od tih stanica.

U uznapredovalim parodontnim lezijama nađene su visoke koncentracije limfocita B te je uočeno da ove stanice pokazuju specifičan fenotip koji snažno stimulira autoreaktivne limfocite T <sup>65, 66</sup>. Limfociti B, kao nosioci humoralne imunosti, sazrijevaju nakon iskustva s nekim antigenom u plazma-stanice koje proizvode različite razrede protutijela. Dio tih stanica koje zaostaju na putu diferencijacije funkcioniraju kao stanice s pamćenjem. Mnogo veće koncentracije ovih B-stanica nađene su u tkivima gingive nego u perifernoj krvi, što upućuje

na to da te stanice imaju važnu ulogu u ranom imunom odgovoru domaćina u području usne šupljine<sup>67</sup>. Za aktivaciju i diferencijaciju limfocita B potrebna je prisutnost citokina IL-4, IL-5 i IL-6 koje uglavnom proizvode Th-2<sup>68</sup>. Budući da plazmociti i limfociti B čine većinu leukocita u lezijama uznapredovalog parodontitisa, razumno je vjerovati da dominiraju funkcije koje su rezultat djelovanja Th-2 nasuprot Th-1. Međutim, neka od istraživanja nisu uspjela potvrditi ove pretpostavke<sup>69,70</sup>. Berglundh i sur.<sup>71</sup> pokazali su da lezije mekoga tkiva kod uznapredovalog parodontitisa sadržavaju jednake omjere stanica koje izlučuju citokine karakteristične za Th-1 (IFN-g i IL-2) i Th-2 (IL-4 i IL-6). Suvremeni podaci stoga upućuju na to da su u lezijama kroničnog parodontitisa jednako uključene funkcije Th-1 i Th-2. Kod parodontitisa je također opisana prisutnost cirkulirajućih autoantitijela. Afar i sur.<sup>72</sup> i Berglundh i sur.<sup>73</sup> opisali su velike brojeve B-1 stanica u perifernoj krvi pacijenta s uznapredovalim parodontitisom. Gingivne lezije pacijenata s kroničnim parodontitisom također sadržavaju određeni broj limfocita B, od kojih oko 30 % pokazuje autoreaktivne karakteristike<sup>74,75</sup>.

Kao što je prije opisano, stvaranje leukocita i njihova stalna migracija u područje upale presudna je za učinkovit odgovor domaćina na bakterijski podražaj. Sposobnost pojedinca da razvije specifični odgovor protutijelima na mikroorganizme iz subgingivnog biofilma mogla bi upućivati na njegovu osjetljivost na bolest i sposobnost reagiranja na terapiju. Današnja shvaćanja govore da su broj i funkcija protutijela važni utoliko što pojedinac koji ima učinkoviti odgovor protutijelima može biti otporniji na parodontitis od onog čiji je odgovor protutijelima nedovoljan, bilo kvalitetom bilo kvantitetom.

### 1.3. Kronična limfocitna leukemija

Leukemija, koju je prvi opisao Virchow 1874. godine i nazvao je „bijelom krvi“, zloćudna je bolest koja pogađa leukocite u koštanoj srži. Pri toj bolesti dolazi do diferencijacije i proliferacije zloćudno promijenjenih hematopoeznih matičnih stanica, čime se koči stvaranje normalnih krvnih stanica. U većini slučajeva zloćudna se pretvorba događa u bijelim krvnim stanicama, leukocitima, koje su dio imunskog sustava organizma i zadužene su za obranu organizma od infekcija uzrokovanih različitim mikroorganizmima, premda bolest može zahvatiti i druge stanice koje sudjeluju u stvaranju krvi.

Stvaranje i razaranje stanica koštane srži strogo je kontroliran proces u kojemu sudjeluju različiti mehanizmi od kojih neki ni do danas nisu poznati. Kod leukemije dolazi do poremećaja mehanizama regulacije, što se očituje prekomjernim rastom i bujanjem bijelih krvnih stanica i njihovih stanica prethodnica. Maligne bijele krvne stanice ne izgledaju normalno niti ispunjavaju svoju normalnu funkciju. S vremenom se leukemijske stanice infiltriraju u različite organe u tijelu, uništavajući pritom njihovo normalno tkivo. Zbog nekontroliranog bujanja leukemijskih stanica dolazi do potiskivanja stvaranja normalnih stanica koštane srži, što za posljedicu ima manju proizvodnju te nedostatak tih stanica u perifernoj krvi. Sve ove promjene dovode do razvoja sljedećih simptoma:

- učestale infekcije
- zimica, temperatura ili tresavica
- bezbolno povećanje limfnih čvorova
- povećanje slezene i/ili jetre
- noćno znojenje
- bolovi u kostima
- gubitak apetita i tjelesne težine
- slabost i nemoć
- bljedilo kože i sluznica
- brzo umaranje pri naporu
- spontana pojava petehija po tijelu
- spontana pojava modrica po tijelu.

Treba naglasiti da simptomi bolesti nisu karakteristični samo za leukemiju, izrazito su varijabilni i ovise o vrsti leukemije te o stadiju bolesti.

Leukemije se, s obzirom na klinički tijek bolesti, dijele u dvije velike grupe: akutne i kronične leukemije. Akutnu leukemiju karakterizira izrazito brz i progresivan tijek bolesti, a razvoj krvnih stanica koje su pogođene bolešću blokiran je u najranijoj fazi sazrijevanja. Takve, nezrele stanice u potpunosti gube svoju normalnu funkciju pa su simptomi bolesti osobito izraženi, a prognoza u većini slučajeva loša. S druge pak strane, kroničnu leukemiju karakterizira sporiji tijek bolesti, što omogućuje većem broju stanica bolju diferencijaciju, a samim time i zadržavanje određenog stupnja normalne funkcije, pa su simptomi bolesti slabije izraženi.

Akutne i kronične leukemije dalje se dijele u dva tipa ovisno o vrsti stanica koštane srži koje su zahvaćene malignom transformacijom pa tako razlikujemo akutnu i kroničnu mijelocitnu, te akutnu i kroničnu limfocitnu leukemiju. Akutna i kronična mijelocitna leukemija zahvaća progenitorske stanice iz kojih nastaju granulociti (neutrofili, monociti, eozinofili, bazofili). U bolesnika s kroničnom mijelocitnom leukemijom karakterističan je znak povećanje slezene koje je u nekim slučajevima i prvi znak bolesti, dok povećanja limfnih čvorova ili tonzila, u pravilu, nema. Akutna i kronična limfocitna leukemija događa se u limfocitima krvi i koštane srži te u stanicama limfnih čvorova, a karakterizira je povećanje organa koji sudjeluju u radu imunskog sustava čija su glavna komponenta limfociti (limfnih čvorova, slezene, tonzila).

Uzrok leukemija nije poznat, ali je uvijek povezan s oštećenjem deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Ta se oštećenja mogu pojaviti na razini gena ili mogu biti uzrokovana promjenama u cijelom kromosomu ili u jednom njegovu dijelu. Danas se zna da je zloćudna pretvorba uzrokovana aktivacijom gena koji djeluju promotorski na dijeljenje, tzv. onkogeni, ili ukidanjem djelovanja gena koji smanjuju snagu dijeljenja, tzv. supresorski geni. Pogreška u radu jednog ili obaju gena dovodi do nekontroliranog rasta stanica u koštanoj srži. Još uvijek nije poznato što uzrokuje promjene u DNA, ali se sumnja da primjena citostatika ili nekih kemikalija (benzen) može utjecati na razvoj leukemije. Drugi rizični čimbenici jesu izlaganje zračenju (u dozama većima od 1 Gy), razvoj oštećenja koštane srži (mijelodisplazija), te neke genske bolesti (Downov, Klinefelterov i Fanconijev sindrom). Rizik od nastanka leukemije raste s dobi, osim kod akutne limfocitne leukemije u kojoj se najveća učestalost bilježi u dječjoj dobi.

Leukemija je od osobitog značenja stomatolozima u kliničkoj praksi i stomatolozima znanstvenicima, jer su tijekom cijeloga kliničkog tijeka bolesti prisutne komplikacije u usnoj šupljini, stomatološki zahvati prilično su složene naravi, a bolesnikova su usta potencijalan

izvor infekcija koje u ovih imunokompromitiranih bolesnika mogu dovesti i do smrtnog ishoda.

### 1.3.1. Definicija

Kronična limfocitna leukemija (KLL) limfoproliferativna je bolest obilježena bujanjem i nakupljanjem limfocita u krvi, koštanoj srži i u limfatičnim organima. U više od 90 % slučajeva zloćudne promjene pogađaju limfocite B koji su odgovorni za sintezu imunoglobulina i odgovor protutijela, a tek u 5 % slučajeva zahvaćeni su limfociti T. Kod KLL-a postoji klonsko bujanje B-stanica zrelog izgleda. Zloćudno promijenjeni limfociti B u KLL-u ne provode svoju normalnu imunosnu funkciju i ne diferenciraju se u normalne plazma-stanice koje proizvode imunoglobuline nakon izlaganja antigenu. Tumorsko se tkivo sastoji od monomorfni malih, okruglih do blago nepravilnih limfocita B, uz prisutnost ponešto prolimfocita i paraimunoblasta koji tvore proliferacijske centre. B-KLL je klonska limfoproliferativna bolest obilježena B-limfocitnom infiltracijom koštane srži i periferne krvi, uz promjenjiv stupanj infiltracije limfnih čvorova, slezene i ostalih organa <sup>76</sup>.

Tradicionalna definicija kronične limfocitne leukemije (KLL) kao uvjet za dijagnozu zahtijevala je samo povišen broj morfološki definiranih limfocita u perifernoj krvi ( $> 15 \times 10^9/L$ ) i koštanoj srži ( $> 30\%$ ), neovisno o mogućoj infiltraciji limfatičnih i ostalih organa <sup>77</sup>. Druga obilježja neoplastične limfocitne populacije, kao što su imunofenotip, citogenetska i molekularna obilježja, tada nisu bile poznate, a morfološki pokušaji da se odijeli tipični KLL od ostalih entiteta koje karakterizira apsolutna limfocitoza bili su nedovoljno precizni pa takva morfološka podjela, tj. supklasifikacija nije dobila opću potporu. Valja naglasiti kako je morfološka definicija bolesti kao osnovni temelj za dijagnozu i do danas prisutna. Tako KLL obuhvaća sve varijante tipičnih i atipičnih malih i srednje velikih limfocita, a isključuje prolimfocitne i limfoblastične leukemije <sup>76</sup>. Usporedo s razvojem imunologije te s brzim rastom dijagnostičke tehnologije na razini stanica, došlo je do modifikacije tradicionalnoga pristupa, tako da je danas dominantna i široko prihvaćena definicija koja se temelji na tipičnome imunosnom fenotipu neoplastične limfocitne populacije. Kriterij za dijagnozu B-KLL-a modificiran je od kronične apsolutne limfocitoze  $> 5,0 \times 10^9/L$  prema apsolutnom broju monoklonalnih limfocita B tipičnog KLL imunofenotipa  $> 5,0 \times 10^9/L$  u perifernoj krvi <sup>78</sup>. Stoga je za postavljanje dijagnoze i diferencijalne dijagnoze potrebno potvrditi tipični imunofenotip metodom protočne citometrije u uzorku periferne krvi (tablica 3). Prikladan



fenotip za postavljanje dijagnoze B-KLL jest restrikcija lakih lanaca uz izražaj sIg slabog inteziteta, CD5+, CD19+, CD20 slab, CD23+ na limfocitima u perifernoj krvi <sup>79</sup>. Time je iz sindroma kronične limfocitne leukemije (svi entiteti koje karakterizira apsolutna limfocitoza bez obzira na tipičnost morfologije i imunofenotipa) izdvojen tipični B-KLL, a preostali kudikamo rjeđi oblici limfocitne leukemije u kliničkoj su praksi klasificirani izvan tipičnog B-KLL-a.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za KLL

Dijagnostički kriteriji za KLL*
1. Trajna limfocitoza periferne krvi $> 5,0 \times 10^9$ stanica/L**
2. Nalaz $> 30$ % limfocita u normocelularnom do hipercelularnom aspiratu koštane srži
3. Monoklonske B-stanice u perifernoj krvi

\*Dijagnoza se postavlja ako postoje kriteriji 1 + 2 ili 1 + 3. Ako je broj limfocita  $< 5,0 \times 10^9$  stanica/L, tada moraju postojati kriteriji 2 i 3.

\*\*U razmazu periferne krvi nalaze se uglavnom limfociti zrelog izgleda.

### 1.3.2. Etiologija i epidemiologija

Kao i kod većine malignih bolesti, točan uzrok nastanka kronične limfocitne leukemije nije poznat. Poznati leukemogeni čimbenici kao što su zračenje, različite kemijske supstancije, prehrambene namirnice, autoimunosne bolesti ili virusne infekcije, ne povećavaju učestalost nastanka ove bolesti. S druge strane, učestalost nastanka KLL-a dovodi se u vezu s nasljednim čimbenicima. Rawstron i suradnici uočili su povećanu učestalost kronične limfocitne leukemije i supkliničke monoklonalne B-limfocitne ekspanzije među rođacima oboljelih od KLL-a <sup>80</sup>. Opisan je i fenomen genske anticipacije koji upućuje na pojavnost nasljedno uvjetovanog KLL-a u sve mlađoj životnoj dobi u svakoj sljedećoj generaciji <sup>81</sup>.

Kronična limfocitna leukemija najčešća je pojedinačna vrsta leukemije u zapadnim zemljama i čini oko 30 % svih leukemija. Incidencija se procjenjuje na nešto više od 5 bolesnika na 100 000 stanovnika godišnje. Prevalencija bolesti različita je u različitim geografskim područjima. Dok je u zapadnim zemljama to najčešća vrsta leukemije, na Dalekom je istoku iznimno rijetka (čini samo 10 % slučajeva svih leukemija). Nasuprot tomu, T-KLL je mnogo češći na Istoku. Moguće je da takva preraspodjela nastaje kao posljedica razlika među rasama, a u

prilog tomu govori i činjenica da se niska pojavnost ove bolesti među Azijcima zadržava i nakon migracija u druge dijelove svijeta. KLL se gotovo dvostruko češće pojavljuje u muškaraca nego u žena (1,7 : 1). KLL je bolest starije životne dobi. U trenutku postavljanja dijagnoze 70 % pacijenata starije je od 65 godina, a samo 2 % ih je mlađe od 45 godina <sup>82</sup>. Medijan dobi pri dijagnozi raste globalno, tako da danas prelazi 70 godina. Procjenjuje se da najviše 1/3 bolesnika pri postavljanju dijagnoze ima indikaciju za početak terapije, a ostale treba opservirati (više od 2/3 bolesnika). Od toga broja najmanje 1/3 nikada ne zahtijeva terapiju.

### 1.3.3. Patogeneza i patofiziologija

Bitan poremećaj u B-KLL-u jest B-klonska ekspanzija s blokom u sazrijevanju ovih stanica. Stanice neoplastičnoga klona određenoga stupnja razvoja akumuliraju se i zadržavaju dio sličnosti sa stanicama koje se tijekom normalnog sazrijevanja nalaze na analognom stadiju razvoja. Diferencijacija stanica neoplastičnoga klona zaustavljena je u G0 fazi staničnog ciklusa, tako da ovi limfociti ne sazrijevaju do krajnje diferenciranih zrelih stanica. Obilježje nezrelih limfocita B koji se nađu u perifernoj krvi bolesnika s KLL-om jest da na staničnoj površini prikazuju specifične stanične biljege: CD19, CD20 (slab), CD23. Uz te biljege izražen je i CD5 stanični biljeg koji je uglavnom prisutan na staničnoj površini limfocita T. Na membranoznoj površini B limfocita kod KLL-a prisutne su izrazito niske razine imunoglobulina u koncentraciji oko 10 puta manjoj nego kod normalnih zrelih limfocita, uglavnom IgM i IgD. Usto, ti limfociti pokazuju niske razine pojedinačnih imunoglobulinskih lakih lanaca (kapa ili lambda) <sup>83</sup>.

Citogenetske i molekularne analize (kariotipizacija, fluorescentna *in situ* hibridizacija – FISH) upućuju na promjene genoma u više od 80 % bolesnika s KLL-om. Najčešće (u više od 50 % slučajeva) prisutna je delecija gena 13q14. Bolesnici s nepravilnostima gena 13q14 imaju relativno benigni oblik bolesti koju karakterizira stabilna ili slabo progredirajuća izolirana limfocitoza. U 15 % bolesnika s KLL-om prisutna je trisomija kromosoma 12 koja se povezuje s atipičnom morfologijom i progresivnijim kliničkim tijekom bolesti. Delecija gena na kratkom kraku kromosoma 17 za posljedicu će imati izrazito brzu progresiju bolesti, kratku remisiju i nisku stopu preživljenja. Delecija gena 17p13 dovodi se u vezu s gubitkom funkcije tumorskoga supresorskog gena p53. Delecija gena 11q22-q23 nađe se u 19 % bolesnika s

KLL-om. U takvih je bolesnika prisutna znatna zahvaćenost limfnih čvorova, bolest je agresivnijeg karaktera, a vrijeme preživljenja kraće.

#### **1.3.4. Dijagnoza i klinička klasifikacija**

Kao posljedica spore naravi bolesti često se događa da bolest bude sasvim slučajno otkrivena rutinskom laboratorijskom dijagnostikom prije nego znakovi i simptomi bolesti postanu vidljivi. Najčešće se sumnja na bolest postavi na temelju nalaza apsolutne limfocitoze pri rutinskom pregledu krvne slike automatskim brojačem (u 70 – 80 % slučajeva), a rjeđe (u 20 – 30 % slučajeva) zbog nalaza organomegalije (povećanje limfnih čvorova i/ili slezene) ili drugih simptoma povezanih s KLL-om. Simptomi koji bolesnika dovode liječniku u pravilu su nekarakteristični: umor, nevoljkost, bljedilo, gubitak snage. Neki bolesnici primjećuju povećanje perifernoga limfnog čvora ili nadutost u trbuhu zbog povećanja slezene. Sklonost banalnim, ali rekurirajućim, ili ozbiljnijim infekcijama također može biti razlog zbog kojeg se bolesnik javlja liječniku.

Uobičajeni dijagnostički postupak uključuje fizikalni pregled, hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage, morfološku analizu periferne krvi i koštane srži te imunofenotipizaciju, citogenetsku i molekularnu analizu (kariotipizacija, FISH), različite metode oslikavanja i ostalo prema indikacijama. Pri fizikalnom pregledu bolesnika često se nađu palpabilni limfni čvorovi, splenomegalija i hepatomegalija. Limfni čvorovi obično su simetrično povećani u svim regijama, bezbolni su, srednje tvrde konzistencije, a kliničku važnost imaju čvorovi kojih je promjer najmanje centimetar. Lokaliziran, asimetričan nalaz limfadenopatije nije tipičan za KLL. Konstitucijski simptomi (umor i B-simptomi) prisutni su u 15 % bolesnika pri postavljanju dijagnoze, uz napomenu da su noćno znojenje, gubitak na težini i umor mnogo češći nego vrućice povezane s bolešću<sup>84</sup>. Klinička slika bolesti tijekom vremena se mijenja, a nakon postavljanja dijagnoze potrebno je sustavno pratiti pokazatelje kojima se procjenjuje tijek, tj. evolucija bolesti.

Tablica 4. Laboratorijski nalazi kod KLL-a

KLL – LABORATORIJSKI NALAZI	
LIMFOCITOZA > 5 – 10 x 10 <sup>9</sup> stanica/L	KOŠTANA SRŽ hipercelularna, limfocitna infiltracija
ANEMIJA	POVIŠEN β <sub>2</sub> -MIKROGLOBULIN
TROMBOCITOPENIJA	HIPOGAMAGLOBULINEMIJA
MONOKLONSKA GAMAPATIJA	POVIŠEN LDH

Nakon što se metodom imunofenotipizacije potvrdi specifičan fenotip KLL stanica (CD5+, CD19+, CD20 slab, CD23+, restrikcija lakih lanaca uz izražaj sIg slabog inteziteta) i na osnovi toga postavi dijagnoza tipa bolesti, potrebno je napraviti ocjenu proširenosti bolesti, koja se načelno radi na temelju kliničke i hematološke procjene bolesnika. Do danas se još uvijek za ocjenu proširenosti i uznapredovalosti bolesti primjenjuje određivanje kliničkoga stadija prema Raiju i Binetu (tablice 3. i 4.).

Tablica 5. Klinički stadiji KLL-a prema Raiju <sup>85</sup>

STADIJ	OPIS	RIZIK
0	limfocitoza, limfociti u perifernoj krvi > 15 x 10 <sup>6</sup> /L i > 40 % limfocita u srži	niski
I	Stadij 0 + povećan limfni čvor (čvorovi)	intermedijarni
II	Stadij 0-I sa splenomegalijom, hepatomegalijom ili oboje	intermedijarni
III	Stadij 0-II s hemoglobinom < 110 g/L ili hematokrit < 0,33	visoki
IV	Stadij 0-III s trombocitima < 100 x 10 <sup>9</sup> /L	visoki

Tablica 6. Klinički stadiji KLL-a prema Binetu

STADIJ	OPIS	RIZIK
A	hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti ≥ 100 x 10 <sup>6</sup> /L i < 3 zahvaćene regije	niski
B	hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti ≥ 100 x 10 <sup>6</sup> /L i ≥ 3 zahvaćene regije	intermedijarni
C	hemoglobin < 100g/L i/ili trombociti < 100 x 10 <sup>6</sup> /L i bilo koji broj zahvaćenih regija	visoki

Osim proširenosti bolesti, ovi klasifikacijski sustavi omogućuju i pretkazivanje prognoze te postavljanje indikacije za terapiju. Na osnovi njih procjenjuje se veličina tumora jednostavnim parametrima procjene zahvaćenosti limfnih čvorova, jetre, slezene i periferne krvi tumorom, pri čemu najveću prognostičku snagu ima procjena zatajivanja koštane srži (anemija i trombocitopenija). Nedostatak je kliničkoga stadija kao prognostičkog čimbenika u tome što se u 80 % slučajeva bolest otkrije u ranoj fazi te nije moguće prepoznati daljnji tijek bolesti (indolentan *vs.* agresivan). Ne može se pratiti odgovor na terapiju te nisu poznati veličina tumorske mase i mehanizmi nastanka anemije i trombocitopenije. Zbog navedenih nedostataka Jakšić i suradnici uveli su procjenu veličine tumorske mase (TTM indeks) koja se razlikuje od Raija i Bineta po tome što kvantitativno procjenjuje tumorsku masu u pojedinome glavnom odjeljku (periferna krv, limfni čvor, slezena) neovisno o zatajenju koštane srži <sup>86</sup>. Prednost pri procjeni veličine tumorske mase (TTM) jest u mogućnosti procjenjivanja dinamike i progresije bolesti te terapijskog učinka s obzirom na prikladno praćenje veličine tumorske mase.

### 1.3.5. Prognostički čimbenici

Jedna od zanimljivih pojava u B-KLL-u jest postojanje skupina bolesnika s vrlo različitim tijekom bolesti: dok u jednih bolest ima brzu kliničku progresiju i rani smrtni ishod, u ostalih je bolest stabilna i traje dugi niz godina. To je i glavni razlog traženja novih parametara koji bi se uključili u kliničko stupnjevanje bolesti. U novije vrijeme dokazano je kako 50 do 60 % bolesnika s B-KLL-om imaju mutirani genski segment za varijabilnu regiju teškog lanca imunoglobulina (IgV<sub>H</sub>), što je povezano s boljom prognozom. Nasuprot tomu, bolesnici s nemutiranim genom za IgV<sub>H</sub> imaju lošiju prognozu i u njih se češće razvije difuzni B-velikostanični limfom <sup>87</sup>. Za razliku od drugih prognostičkih čimbenika, mutacijski se status IgV<sub>H</sub> gena ne mijenja tijekom bolesti, ali je zbog izrazite složenosti pretraga neprikladan za rutinsku kliničku praksu. Zbog toga se provode pretrage koje imaju visoku korelaciju s mutacijskim statusom, ali i neovisnu prognostičku snagu. Analizom DNA dokazano je kako izražaj gena za ZAP-70 i CD38 korelira s nalazom nemutiranog IgV<sub>H</sub> gena, što je olakšalo laboratorijima da umjesto tehnički zahtjevne analize IgV<sub>H</sub> primjenjuju protočnu citometriju za određivanje tzv. surogatnih prognostičkih biljega, uključujući ZAP-70 i CD38 <sup>88</sup>. Bolesnici s nemutiranim oblikom B-KLL-a imaju veći izražaj ZAP-70, koji je konstantan tijekom bolesti

i neovisno o liječenju <sup>89</sup>. Danas se najčešće rabi određivanje izražaja CD38 i ZAP-70 protočnom citometrijom ili imunocitokemijski u razmazima periferne krvi, pri čemu nađena viša vrijednost korelira s lošijom prognozom. Više je studija pokazalo kako su visoka razina i gustoća izraženosti CD38 na klonalnim limfocitima nepovoljan prognostički znak <sup>90-92</sup>. Nadalje, status izraženosti CD38 može znatno varirati tijekom bolesti <sup>91</sup>.

Ostali prognostički čimbenici povezani s B-KLL jesu još i klinički stadij bolesti, apsolutni broj limfocita, vrijeme podvostručenja limfocita (lymphocyte doubling time – LDT), različite kromosomske aberacije, infiltracija koštane srži leukemijskim stanicama te pojava atipičnih limfocita u razmazima periferne krvi (bolesnici s atipičnim limfocitima češće imaju bržu progresiju bolesti) <sup>87</sup>. Kromosomske aberacije kod KLL-a susreću se razmjerno često. Prema Dohneru i suradnicima, medijan preživljenja za bolesnike s 17p-, 11q-, trisomijom 12, normalnim kariotipom i 13q- redom iznosi 32, 79, 114, 111 i 133 mjeseca. Multivarijantna analiza pokazala je da su 17p- i 11q- udruženi s kraćim ukupnim preživljenjem <sup>93</sup>.

### 1.3.6. Liječenje

U samo 1/3 bolesnika s KLL-om potrebno je započeti liječenje u trenutku postavljanja dijagnoze. Ostali bolesnici u kojih je bolest dijagnosticirana u ranoj fazi prate se do ispunjenja kriterija za početak liječenja. Za sada ne postoje dokazi da bi se liječenje trebalo započeti u ranoj fazi stabilne i neuznapredovale bolesti. Nekoliko studija provedenih u različitim europskim centrima (French Cooperative Group on CLL, Cancer and Leukemia Group B, Spanish Group Pethema, Medical Research Council, MRC United Kingdom) slažu se oko zaključka da se upotrebom alkilirajućih agensa u bolesnika u ranom stadiju bolesti (Rai 0, Binet A) ne produžuje preživljenje <sup>94-97</sup>. Ti su rezultati dodatno potvrđeni i metaanalizom <sup>98</sup>.

Liječenje KLL-a započinje se kada je zadovoljen jedan od sljedećih kriterija:

- prisutnost B simptoma (febrilnost viša od 38 °C u trajanju od najmanje 2 tjedna s isključenom infektivnom bolesti; znojenje, osobito noću; gubitak tjelesne težine minimalno 10 % u zadnjih 6 mjeseci protiv svoje volje)
- masivna splenomegalija (više od 16 cm)
- simptomatska limfadenopatija (više od 5 cm u promjeru)
- trombocitopenija (trombociti manje od 100 x 10<sup>9</sup>/L)
- anemija (hemoglobin manje od 100 g/L)

- vrijeme udvostručenja limfocita kraće od 6 mjeseci
- velika tumorska masa
- refraktorna sekundarna autoimuna hemolitička anemija

Transformacija bolesti u Richterov sindrom iziskuje hitno liječenje.

Vrsta terapije u bolesnika s KLL-om ovisi o bolesnikovoj dobi, ali i o njegovu općem statusu, odnosno pridruženim komorbiditetima.

Mlađi bolesnici (do 60 godina) bez značajnijih komorbiditeta liječe se u prvoj liniji kombiniranom terapijom RFC (rituksimab, fludarabin, ciklofosfamid) ili R-bendamustin radi postizanja potpune remisije. Terapijske opcije za bolesnike sa nepovoljnom prognozom u kojih je FISH pokazala deleciju 17p su: monoterapija ibrutinibom, kombinacija idelalisiba s rituksimabom, alemtuzumab kao monoterapija ili u kombinaciji s fludarabinom te ofatumumab. Jedna od terapijskih opcija za mlađe bolesnike s delecijom 17 p je i alogenična transplantacija koštane srži nakon postizanja remisije.

Stariji bolesnici ili mlađi bolesnici s komorbiditetima liječe se klorambucilom s obinutuzumabom, klorambucilom s rituksimabom, RFC terapijom u reduciranoj dozi, FR terapijom, a opcije su još R-CHOP ili R-CVP protokoli.

Dakle, terapijski izbor za liječenje KLL-a individualan je za svakog bolesnika i ovisi o dobi bolesnika, pridruženim komorbiditetima te citogenetskim prognostičkim parametrima.

## **2. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA**



Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. provesti ispitivanje parodontnog statusa bolesnika s neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL),
2. procijeniti incidenciju i jačinu parodontne bolesti u bolesnika s neliječenim KLL-om u usporedbi s zdravim ispitanicima kontrolne skupine,
3. ispitati imaju li bolesnici s KLL-om i lošim parodontnim statusom i lošije hematološke parametre u usporedbi s KLL bolesnicima boljšega parodontnog statusa,
4. na temelju dobivenih rezultata predložiti i planirati uključivanje profilaktičnih i terapijskih mjera za prevenciju gingivitisa i parodontitisa u sustav skrbi bolesnika s KLL-om jer je kronična bakterijska upala parodontnih tkiva potencijalno žarište iz kojeg se bakterije mogu diseminirati u udaljene organe i tkiva te uzrokovati neželjene komplikacije u takvih imunokompromitiranih bolesnika.

Za razvoj parodontne bolesti nije dovoljna samo prisutnost parodontopatogenih mikroorganizama. U novije vrijeme prevladava mišljenje da je kritična determinanta ekspresije i jačine bolesti domaćinov upalni odgovor. Stoga se može pretpostaviti da će zbog slabijega imunskog odgovora organizma u bolesnika s KLL-om biti prisutna jača oštećenja potpornih zubnih tkiva nego u zdravih ispitanike kontrolne skupine. Hipoteza je ovog istraživanja da ispitanici s KLL-om imaju lošiji parodontni status u usporedbi sa zdravim ispitanicima iz kontrolne skupine. Ako se u istraživanju potvrdi navedena hipoteza, važno je upozoriti na potrebu pravodobnoga parodontološkog zbrinjavanja takvih bolesnika kako bi se u kasnijim fazama bolesti izbjegle ozbiljne komplikacije uzrokovane diseminacijom bakterija i njihovih toksina iz zahvaćenoga parodontnoga tkiva u udaljena tkiva i organe.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Odjelu dentalne i oralne patologije s parodontologijom Stomatološke poliklinike Zagreb i na Odjelu za hematologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 60 ispitanika, od toga 30 ispitanika iz ispitne skupine i 30 ispitanika iz kontrolne skupine. Uzorak je sakupljen u razdoblju od 2013. do 2015. godine.

Ispitnu skupinu (17 muškaraca i 33 žene, prosječne dobi  $70,8 \pm 9,9$  godina) činili su bolesnici u kojih je specijalist hematolog dijagnosticirao početni stadij kronične limfocitne leukemije (Rai 0). U skladu s postojećim smjernicama za liječenje KLL-a, bolesnici s tim stadijem bolesti ne podvrgavaju se terapiji, nego se u njih tijekom bolesti prati redovitim kontrolnim pregledima do ispunjenja kriterija za početak liječenja. Kontrolna skupina (10 muškaraca i 20 žena, prosječne dobi  $65 \pm 9,6$  godina) sastojala se od zdravih ispitanika iste dobne skupine bez hematoloških poremećaja.

Kriteriji isključivanja ispitanika bili su postojanje neke druge sustavne bolesti za koju se zna da je čimbenik rizika za razvoj parodontitisa (npr. dijabetes), prethodno provedena parodontološka obrada, uzimanje sustavnih antibiotika u posljednja 3 mjeseca, uzimanje medikamenata za koje se zna da mogu negativno utjecati na stanje parodonta. Bolesnici i kontrole nasumce su odabrani kako bi se izbjegla pristranost u selekciji i osigurala normalna raspodjela promatranih varijabli.

Svi ispitanici koji su sudjelovali u ovom istraživanju detaljno su informirani o ciljevima i svrsi istraživanja, nakon čega je od njih zatražena i dobivena pisana suglasnost za dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Etičko povjerenstvo Stomatološke poliklinike Zagreb i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

## 3.2. Metode

Od svakog je ispitanika uzeta detaljna anamneza kojom su prikupljeni podatci o dobi, spolu, visini, težini, broju zubi, učestalosti dentalnih pregleda, stručnoj spremi, socijalnom statusu, pušenju i konzumaciji alkoholnih napitaka. Svi su podatci uneseni u odgovarajući obrazac (slika 1.).

### 3.2.1. Parodontološki parametri

Ispitanicima s osam i više zuba (KLL skupina N = 24; kontrolna skupina N = 28) izmjereni su parodontološki indeksi. Mjerenje je obavljeno s pomoću standardne parodontne sonde (Aesculap DB766R, B. Braun, Germany) i stomatološkog ogledala. Pregled parodonta u svih je ispitanika obavio isti iskusni istraživač. Sve su izmjerene vrijednosti zabilježene u odgovarajući obrazac (slika 2.). Izmjereni su sljedeći parodontološki indeksi: aproksimalni plak indeks (API, Lange, 1986), indeks krvareće papile (engl. *papilla bleeding index*, PBI, Saxer i Mühlemann, 1975), dubina sondiranja (engl. *periodontal probing depth*, PPD), recesija gingive (REC) i gubitak kliničkog pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*, CAL).

Aproksimalni plak indeks (API) dihitomijski je parodontološki indeks kojim se ocjenjuje postoji li (+) ili ne postoji (–) plak na pregledanoj aproksimalnoj površini zuba. Pregledavaju se sva četiri kvadranta, 1. i 3. kvadrant samo s oralne, a 2. i 4. kvadrant samo s vestibularne strane. API se prikazuje u postotcima, a izračunava se prema sljedećoj jednadžbi:

$$\text{API} = [\text{broj mjesta s plakom (+)} / \text{broj ispitanih mjesta}] \times 100.$$

Indeks krvareće papile (PBI) osjetljivi je pokazatelj težine gingivitisa u pojedinačnom slučaju. Kao i kod aproksimalnog plak indeksa, pregledavaju se sva četiri kvadranta, 1. i 3. kvadrant samo s oralne, a 2. i 4. kvadrant samo s vestibularne strane. Krvarenje se izaziva tako da se tupa parodontna sonda uz lagani pritisak povuče od baze papile prema njezinu vrhu, prvo u distalnom, a onda u mezijalnom sulkusu. Nakon 20 – 30 sekundi, kada je sondiran cijeli kvadrant, ocjenjuje se intenzitet krvarenja (stupanj 1 – 4). Zbroj dobivenih stupnjeva predočuje broj krvarenja (engl. *bleeding number*, BN). Prosječan PBI izračunava se tako da se broj krvarenja podijeli s brojem pregledanih papila:

$$\text{PBI} = \text{broj krvarenja} / \text{broj ispitanih mjesta}.$$

Dubina sondiranja (PPD) definirana je kao udaljenost od slobodnog ruba gingive do zaustavljanja sonde na dnu džepa, a izražena je u milimetrima. Pri sondiranju uporabljena je sila od 0,2 N. Sondiranje je provedeno na četirima mjestima oko svakog zuba (distalno, vestibularno, mezijalno i oralno).

Recesija gingive (REC) definirana je kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do slobodnog ruba gingive. Određivana je vestibularno i oralno za svaki zub, a izražena je u milimetrima.

Gubitak kliničkog pričvrstka (CAL) definira se kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do dna džepa, a izračunava se zbrajanjem vrijednosti dubine sondiranja i recesije gingive pojedine plohe zuba te se prikazuje u milimetrima.

Za potrebe ovog istraživanja određene su prosječne vrijednosti svih navedenih parodontoloških parametara s obzirom na broj pregledanih zubi ili zubnih ploha.

## KARTON ZA BILJEŽENJE PODATAKA

Redni broj:		Spol:	
Dob:	Težina:	Visina:	
Broj zubi:		Učestalost dentalnih posjeta: 0 – manje od jedanput godišnje 1 – jedanput godišnje 2 – dva i više puta godišnje	
Važniji podatci iz obiteljske anamneze:			
Stručna sprema: 0 – niža stručna sprema (NSS) 1 – srednja stručna sprema (SSS) 2 – visoka stručna sprema (VSS)		Mjesečni dohodak: 0 - ne ostvaruje dohodak 1 - < 5000 2 - 5000 – 10 000 3 - >= 10 000	
Pušenje: 0 – ne puši 1 – do jedne kutije na dan 2 – više od jedne kutije na dan		Alkohol: 0 - ne konzumira alkohol 1 - < od 6 pića tjedno 2 - > od 6 pića tjedno	
Krvni nalazi: gamaglobulini (g/L): β2- mikroglobulin (mg/L): LDH (U/L 37 °C): leukociti ukupni (x 10 <sup>9</sup> /L):		limfociti (x 10 <sup>9</sup> /L): neutrofili (x10 <sup>9</sup> /L): neutrofili (%): trombociti (x 10 <sup>9</sup> /L):	
Dijagnoza:		Ukupna tumorska masa (TTM):	

Slika 1. Obrazac za bilježenje općih i hematoloških podataka.

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**API (aproksimalni plak indeks):**

vest.																	
oral.																	
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
oral.																	
vest.																	

**PBI (indeks krvareće papile):**

vest.																
oral.																
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
oral.																
vest.																

**PPD (dubina sondiranja – mm):**

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

**REC (recesija gingive – mm):**

vest.																
oral.																
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
oral.																
vest.																

**CAL (gubitak kliničkog pričvrstka – mm):**

vest.																
oral.																
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
oral.																
vest.																

Slika 2. Obrazac za bilježenje parodontoloških indeksa

### 3.2.2. Hematološki parametri ispitanika s KLL-om

Ispitanicima s KLL-om iz uzoraka venske krvi određeni su sljedeći hematološki parametri:

- gamaglobulini (g/L)
- $\beta$ 2-mikroglobulin (mg/L)
- laktat-dehidrogenaza – LDH (U/L 37 °C)
- leukociti – ukupni ( $\times 10^9/L$ )
- limfociti ( $\times 10^9/L$ )
- neutrofili ( $\times 10^9/L$ )
- volumni udio neutrofila (%)
- trombociti ( $\times 10^9/L$ ).

Svakog ispitanika s KLL-om pregledao je specijalist hematologa. Na osnovi krvnih nalaza i kliničkoga pregleda, za svakog je bolesnika određena ukupna tumorska masa (*total tumor mass* – TTM). Ukupna se tumorska masa iskorištava za kliničku klasifikaciju bolesti, a zasniva se na činjenici da je tumorska masa u B-KLL-u raspoređena u tri osnovna odjeljka: koštanoj srži i perifernoj krvi ( $TM_1$ ), limfnim čvorovima ( $TM_2$ ) i slezeni ( $TM_3$ ). U svakom odjeljku veličina tumorske mase može varirati. Zbog toga je za svaki odjeljak odabran jednostavan pokazatelj veličine (tablica 7.). Za zbroj prvog odjeljka izabran je drugi korijen iz apsolutnog broja limfocita u nanolitr (ili broja  $\times 10^9$ ), za drugi promjer najvećega palpabilnoga limfnoga čvora u centimetrima, a za treći palpabilna slezena u centimetrima. Zbroj iznosa u svim trima odjeljcima predočuje zbroj ukupne tumorske mase (TTM).

Tablica 7. Kriteriji za procjenu ukupne tumorske mase (TTM) <sup>99</sup>

Odjeljak	Predstavnik	Veličina
$TM_1$ – koštana srž i periferna krv	broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{Nly/nL}$
$TM_2$ – limfni čvorovi	promjer najvećega palpabilnoga čvora	cm
$TM_3$ – slezena i jetra	palpabilna slezena od lijevoga rebrenog luka	cm
TTM		$TM_1 + TM_2 + TM_3$

Nly – apsolutan broj limfocita; nL – nanolitar; TTM – ukupna tumorska masa



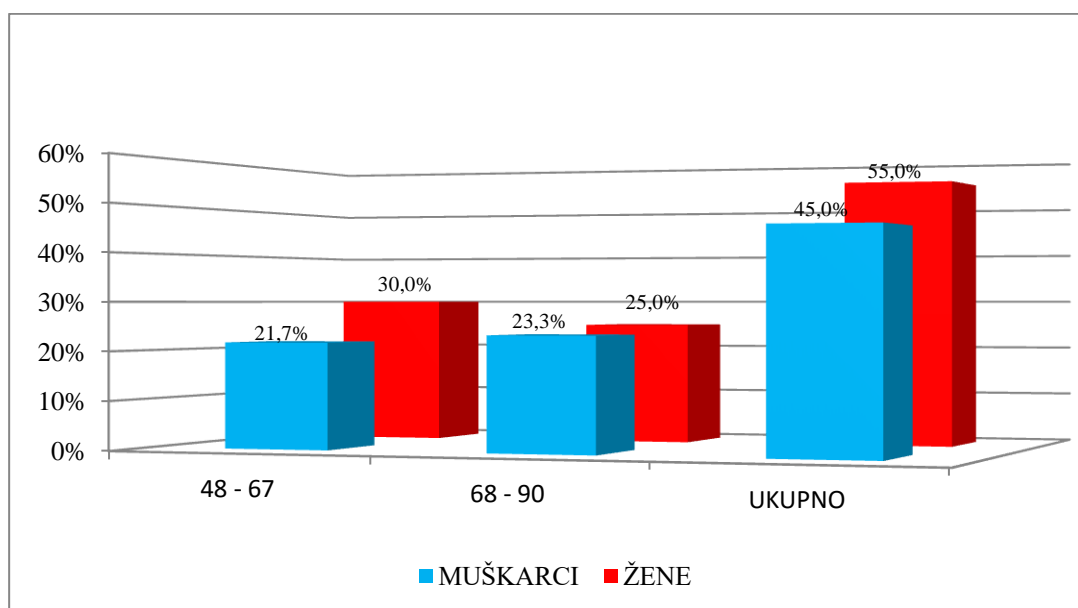
### 3.2.3. Statistička obrada

Za analizu podataka primijenjen je statistički program IBM SPSS Statistics version 17.0 (SPSS INC., Chicago, IL, SAD). U svrhu deskriptivnih analiza za kontinuirane varijable rabljene su aritmetičke sredine (M), standardne devijacije (SD) i raspon (tj. minimalne i maksimalne vrijednosti), a za kategorijske su varijable korištene frekvencije (f) i postotci (%). Normalnost distribucije hematoloških i parodontoloških mjera KLL i kontrolne skupine testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testovima koji su pokazali da su sve mjere normalno distribuirane unutar skupina. Značajnosti razlika između KLL i kontrolne skupine testirane su Studentovim t-testom za kontinuirane varijable, a  $\chi^2$ -testom za kategorijske varijable. P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima.

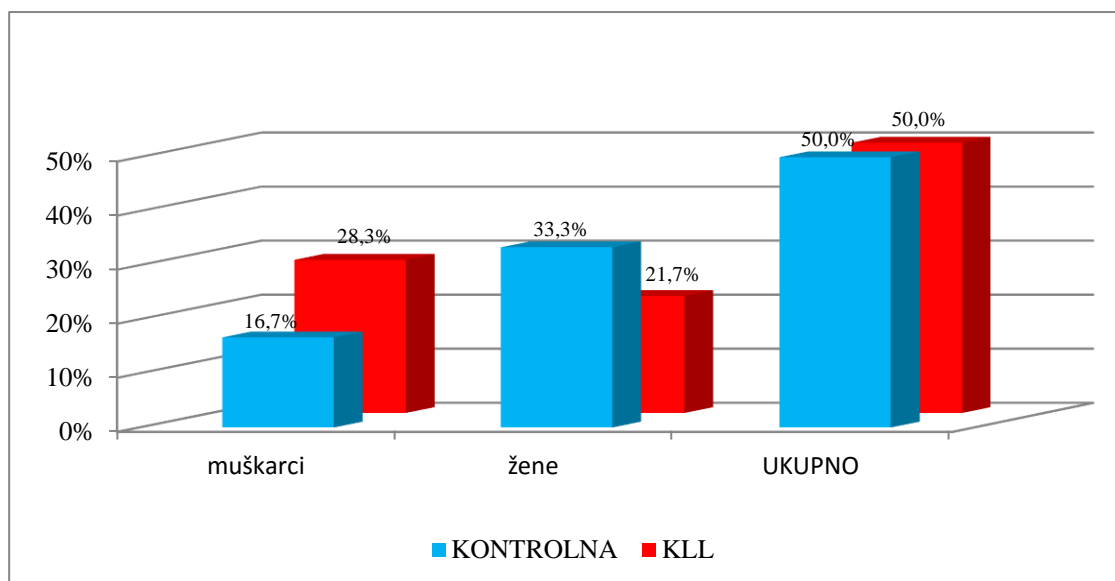
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Opći podatci o ispitanicima

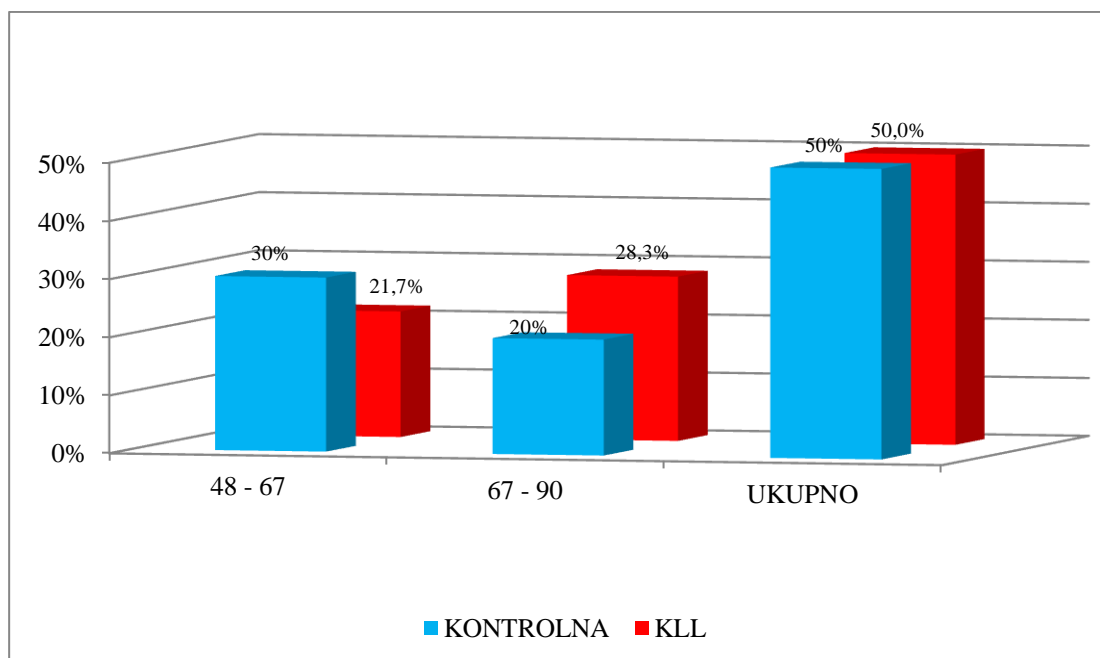
Tijekom istraživanja pregledano je ukupno 60 ispitanika: 27/60 (45 %) muškaraca i 33/60 žena (55 %) (slika 3.). Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine: ispitnu i kontrolnu skupinu. Ispitnu su skupinu činili bolesnici u kojih je dijagnosticiran KLL stadija Rai 0, a obuhvaćala je 30 ispitanika: 17/30 (56,7 %) muškaraca i 13/30 (43,3%) žena. Kontrolnu su skupinu činili zdravi ispitanici bez sustavnih bolesti, a obuhvaćala je 30 ispitanika: 10/30 (33,3 %) muškaraca i 20/30 (66,7 %) žena. Distribucija ispitanika istraživanja po skupini s obzirom na spol i dob prikazana je na slikama 4. i 5.



Slika 3. Distribucija ispitanika istraživanja po spolu i dobi



Slika 4. Distribucija ispitanika istraživanja po skupini i spolu



Slika 5. Distribucija ispitanika istraživanja po skupini i dobi

Svi su ispitanici bili starije životne dobi, a prosjek godina iznosio je  $67,9 \pm 10,1$ . Prosječan je indeks tjelesne mase ispitanika bio  $27,46 \pm 3,38 \text{ kg/m}^2$ , a prosječan broj zubi po ispitaniku  $14,35 \pm 8,43$ . Većina je ispitanika imala srednju stručnu spremu (63,3 %) te je ostvarivala prosječni mjesečni dohodak manji od 5000 kn (68,3 %). Ispitanici su uglavnom bili nepušači (80,0 %) i nisu konzumirali alkohol (85,0 %) (tablice 8. i 9.).

Tablica 8. Opći podatci o ispitanicima – kvantitativne varijable (ukupan N = 60)

	M	(SD)
Dob (godine)	67,90	(10,0)
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg/m}^2$ )	27,46	(3,38)
Broj zubi	14,35	(8,43)

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 9. Opći podatci o ispitanicima kategorijske varijable (ukupan N = 60)

	N	(%)
<b>Spol</b>		
muškarci	27	(45,0)
žene	33	(55,0)
ukupno	60	(100,0)
<b>Odlasci stomatologu</b>		
manje od jedanput godišnje	27	(45,0)
jedanput godišnje	22	(36,7)
dva i više puta godišnje	11	(18,3)
Ukupno	60	(100,0)
<b>Stručna sprema</b>		
NSS	8	(13,3)
SSS	38	(63,3)
VSS i više	14	(23,3)
Ukupno	60	(100,0)
<b>Dohodak mjesečni</b>		
ne ostvaruje	6	(10,0)
manje od 5000 kn	41	(68,3)
5000 – 10 000 kn	13	(21,7)
ukupno	60	(100,0)
<b>Pušenje</b>		
ne puši	48	(80,0)
do jedne kutije na dan	11	(18,3)
više od kutije na dan	1	(1,7)
ukupno	60	(100,0)
<b>Alkohol</b>		
ne konzumira	51	(85,0)
manje od 6 pića tjedno	8	(13,3)
više od 6 pića tjedno	1	(1,7)
ukupno	60	(100,0)

Prosječna dob ispitanika u KLL skupini bila je  $70,8 \pm 9,9$  godina, dok je u kontrolnoj skupini prosječna dob bila  $65 \pm 9,6$  godina. Studentov t-test za kontinuirane varijable pokazao je da je razlika u dobi između KLL i kontrolne skupine bila statistički značajna ( $p = 0,026$ ), tj. ispitanici KLL skupine bili su statistički značajno stariji od ispitanika iz kontrolne skupine.

Prosječan broj zubi po ispitaniku u KLL skupini iznosio je  $10,2 \pm 7,5$ , a u kontrolnoj skupini  $18,5 \pm 7,5$ . Razlika u broju zubi po ispitaniku između dviju skupina bila je statistički značajna ( $p < 0,01$ ), tj. ispitanici iz kontrolne skupine imali su više zuba od ispitanika iz KLL skupine.

Statistički značajna razlika među skupinama zabilježena je i s obzirom na učestalost odlazaka stomatologu ( $p = 0,04$ ). Samo je 10 % pregledanih bolesnika s KLL-om navelo da odlazi stomatologu 2 i više puta godišnje, dok je u kontrolnoj skupini taj postotak bio mnogo veći (26,7 %).

Skupine se nisu statistički značajno razlikovale s obzirom na spol ( $p = 0,069$ ), indeks tjelesne mase ( $p = 0,889$ ), stupanj obrazovanja ( $p = 0,739$ ), mjesečni dohodak ( $p = 0,374$ ), pušenje ( $p = 0,556$ ) i konzumaciju alkohola ( $p = 0,468$ ) (tablice 10. i 11.).

Tablica 10. Usporedba KLL i kontrolne skupine prema općim podacima – kvantitativne varijable

	KLL		Kontrola		D	p
	M	(SD)	M	(SD)		
Dob (godine)	70,8	(9,9)	65,0	(9,6)	2,286	<b>0,026</b>
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	27,5	(3,6)	27,4	(3,2)	0,140	0,889
Broj zubi	10,2	(7,3)	18,5	(7,5)	-4,358	<b>0,001</b>

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; d – test razlike (t-test);

p – statistička značajnost razlike

Tablica 11. Usporedba KLL i kontrolne skupine prema općim podacima – kategorijske varijable

	KLL		Kontrola		d	p
	N	(%)	N	(%)		
Spol					3,300	0,069
muškarci	17	(56,7)	10	(33,3)		
žene	13	(43,3)	20	(66,7)		
ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		
Odlasci stomatologu					4,209	<b>0,040</b>
manje od jedanput godišnje	17	(56,7)	10	(33,3)		
jedanput godišnje	10	(33,3)	12	(40,0)		
dva i više puta godišnje	3	(10,0)	8	(26,7)		
Ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		
Stručna sprema					0,605	0,739
NSS	5	(16,7)	3	(10,1)		
SSS	18	(60,0)	20	(66,7)		
VSS i više	7	(23,3)	7	(23,3)		
Ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		
Dohodak mjesečni					1,969	0,374
ne ostvaruje	2	(6,7)	4	(13,3)		
manje od 5000 kn	23	(76,7)	18	(60,0)		
5000 – 10 000 kn	5	(16,7)	8	(26,7)		
ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		
Pušenje					1,174	0,556
ne puši	25	(83,3)	23	(76,7)		
do jedne kutije na dan	5	(16,7)	6	(20,0)		
više od kutije na dan	0	(0,0)	1	(3,3)		
Ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		
Alkohol					1,520	0,468
ne konzumira	25	(83,3)	26	(86,7)		
manje od 6 pića tjedno	5	(16,7)	3	(10,0)		
više od 6 pića tjedno	0	(0)	1	(3,3)		
ukupno	30	(100,0)	30	(100,0)		

d – test razlike ( $\chi^2$ -test); p – statistička značajnost razlike



## 4.2. Parodontološki parametri

Tablica 12. Udio pojedinih skupina dubine džepova u svakog ispitanika iz KLL skupine

Ispitanik	M	1 – 3 mm		4 – 5 mm		≥ 6 mm	
		N	%	N	%	N	%
1	3,28	39	57,4	29	42,6	0	0
2	3,3	35	58,3	24	40,0	1	1,7
3	2,68	67	88,2	9	11,8	0	0
4	3,32	52	68,4	21	27,6	3	3,9
5	3,49	36	56,3	26	40,6	2	3,1
6	3,25	30	62,5	18	37,5	0	0
7	3,18	46	60,5	30	39,5	0	0
8	3,94	11	30,6	24	66,7	1	2,8
9	2,75	27	84,4	5	15,6	0	0
10	4,25	1	25,0	3	75,0	0	0
11	2,38	69	95,8	3	4,2	0	0
12	3,03	47	69,1	20	29,4	1	1,5
13	2,95	45	75,0	13	21,7	2	3,3
14	3,92	5	41,7	7	58,3	0	0
15	3,94	24	37,5	36	56,3	4	6,3
16	4,07	8	28,6	18	64,3	2	7,1
17	3,21	52	65,0	26	32,5	2	2,5
18	3,66	36	47,4	38	50,0	2	2,6
19	3,23	36	64,3	20	35,7	0	0
20	4,4	5	25,0	11	55,0	4	20,0
21	3,55	32	53,3	26	43,3	2	3,3
22	3	20	83,3	4	16,7	0	0
23	2,83	31	86,1	5	13,9	0	0
24	3,96	15	53,6	10	35,7	3	10,7

Tablica 13. Udio pojedinih skupina dubine džepova u svakog ispitanika iz kontrolne skupine

Ispitanik	M	1 – 3 mm		4 – 5 mm		≥ 6 mm	
		N	%	N	%	N	%
1	3,7	48	80,0	11	18,3	1	1,7
2	1,90	96	100,0	0	0	0	0
3	3,07	84	75,0	28	25,0	0	0
4	2,50	74	92,5	6	7,5	0	0
5	2,50	39	88,6	5	11,4	0	0
6	1,87	120	100,0	0	,0	0	0
7	2,16	94	94,0	6	6,0	0	0
8	2,45	68	89,5	8	10,5	0	0
9	2,15	85	96,6	3	3,4	0	0
10	2,38	84	91,3	8	8,7	0	0
11	2,12	64	94,1	4	5,9	0	0
12	2,10	89	96,7	3	3,3	0	0
13	2,00	95	99,0	1	1,0	0	0
14	2,73	40	83,3	8	16,7	0	0
15	2,53	33	82,5	7	17,5	0	0
16	2,75	39	81,3	9	18,8	0	0
17	2,64	76	82,6	16	17,4	0	0
18	2,86	49	76,6	15	23,4	0	0
19	2,14	92	95,8	4	4,2	0	0
20	2,55	75	85,2	13	14,8	0	0
21	3,44	49	58,3	33	39,3	2	2,4
22	2,11	85	96,6	3	3,4	0	0
23	2,85	54	79,4	14	20,6	0	0
24	2,54	79	85,9	13	14,1	0	0
25	3,25	17	70,8	7	29,2	0	0
26	2,51	65	85,5	11	14,5	0	0
27	2,52	90	93,8	6	6,3	0	0
28	2,55	83	86,5	13	13,5	0	0

U KLL skupini (N = 24) prosječna izmjerena vrijednost aproksimalnog plak indeksa (API) iznosila je  $0,81 \pm 0,18$ , indeksa krvareće papile (PBI)  $2,72 \pm 0,68$ , dubine sondiranja (PPD)  $3,40 \pm 0,53$ , recesije gingive (REC)  $1,95 \pm 0,87$  i gubitka kliničkoga pričvrstka (CAL)  $4,37 \pm 0,80$ .

U kontrolnoj skupini (N = 28) prosječna izmjerena vrijednost aproksimalnog plak indeksa (API) iznosila je  $0,69 \pm 0,15$ , indeksa krvareće papile (PBI)  $1,91 \pm 0,45$ , dubine sondiranja (PPD)  $2,51 \pm 0,40$ , recesije gingive (REC)  $0,99 \pm 0,54$  i gubitka kliničkoga pričvrstka (CAL)  $3,00 \pm 0,58$ .

Skupina s KLL-om statistički se značajno razlikovala od kontrolne skupine prema API (t-test = -2,569; p = 0,013), PBI (t-test = -5,180; p < 0,001), PPD (t-test = -6,886; p < 0,001), REC (t-test = -4,684; p < 0,001) i CAL (t-test = -7,136; p < 0,001).

Ispitanici s KLL-om imali su u prosjeku veće vrijednosti API, PBI, PPD, REC i CAL u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine.

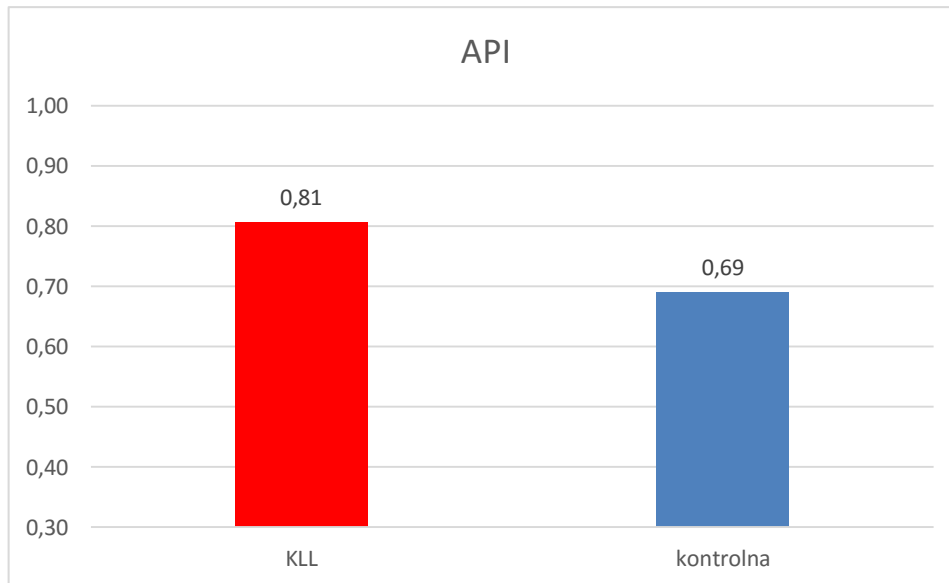
Prema Cohenovu kriteriju, veličina utjecaja dobivene razlike među grupama kategorizirana je kao srednji utjecaj za API (d = 0,72) te kao velik utjecaj za PBI (d = 1,41), PPD (d = 1,90), REC (d = 1,33) i CAL (d = 1,96) (tablica 14.).

Tablica 14. Usporedba KLL i kontrolne skupine prema parodontološkim parametrima.

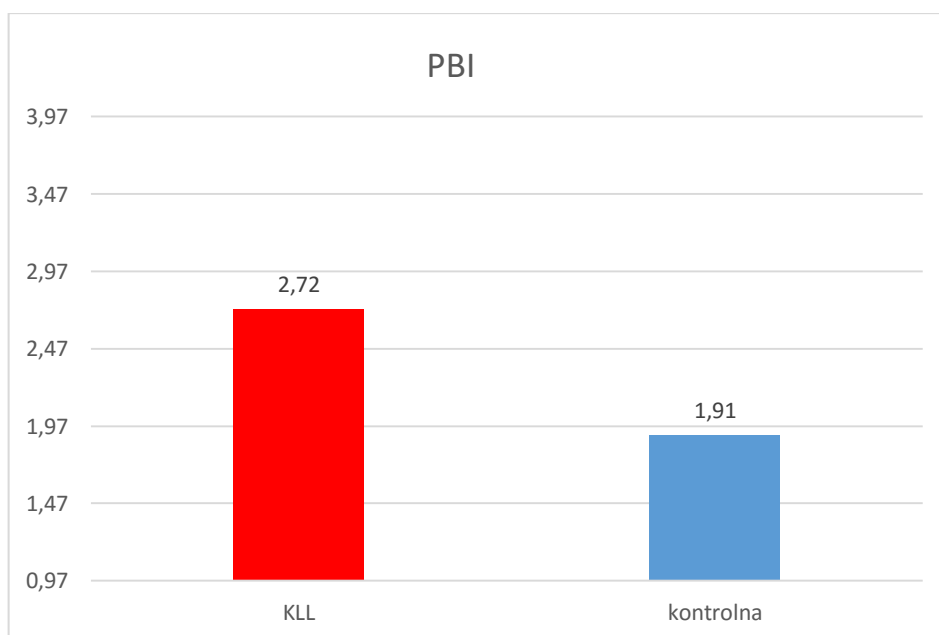
	KLL (N=24)		Kontrola (N=28)		t-test (df = 50)	p	Cohen d	95% CI
	M	(SD)	M	(SD)				
API	0,81	(0,18)	0,69	(0,15)	-2,569	0,013	0,72	-0,21 do -0,03
PBI	2,72	(0,68)	1,91	(0,45)	-5,180	0,000	1,41	-1,13 do -0,50
PPD	3,40	(0,53)	2,51	(0,40)	-6,886	0,000	1,90	-1,15 do -0,63
REC	1,95	(0,87)	0,99	(0,54)	-4,684	0,000	1,33	-1,35 do -0,56
CAL	4,37	(0,80)	3,00	(0,58)	-7,136	0,000	1,96	-1,75 do -0,98

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t-test – test razlike; p – statistička značajnost razlike; Cohen d – standardizirana mjera veličine učinka za t-test; 95 % CI – 95 %-tni interval pouzdanosti

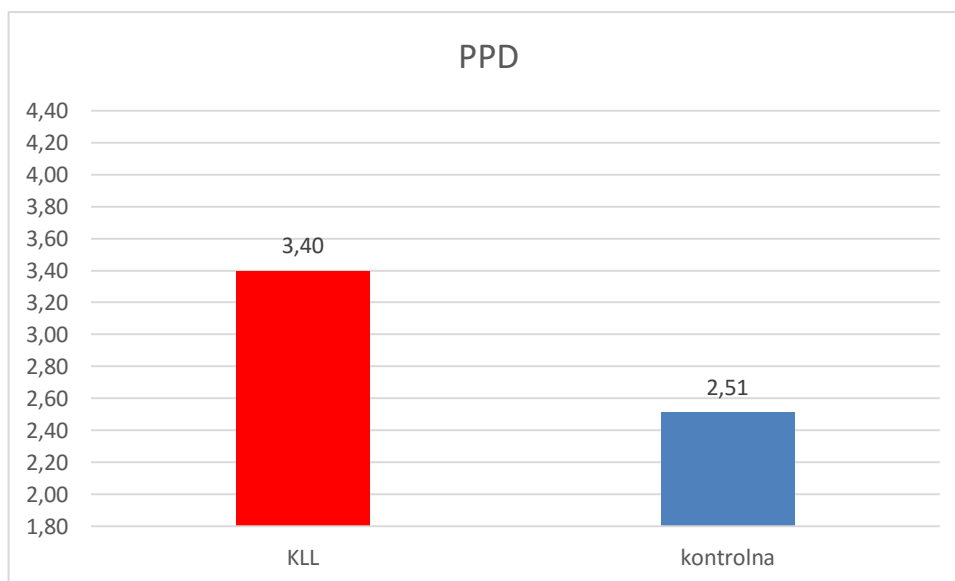
Parodontološki status ispitanika iz KLL skupine bio je lošiji u usporedbi sa statusom ispitanika iz kontrolne skupine (slike 6. – 10.).



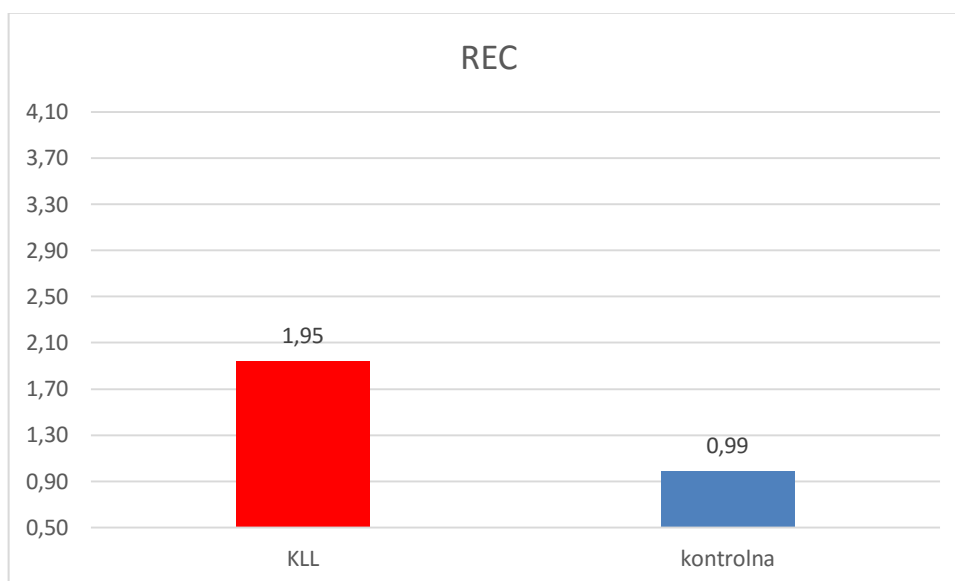
Slika 6. Grafički prikaz izmjerenih vrijednosti za API u KLL i kontrolnoj skupini



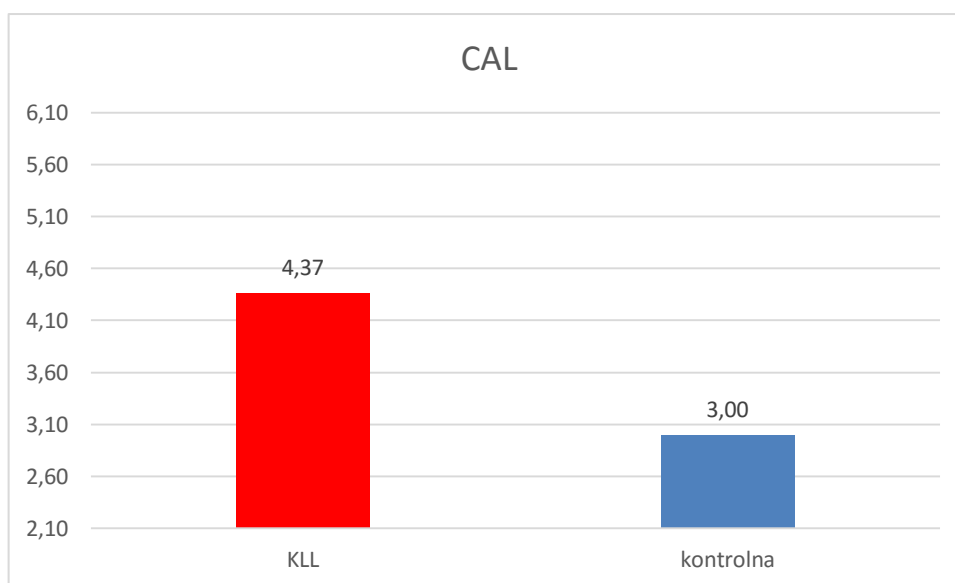
Slika 7. Grafički prikaz izmjerenih vrijednosti za PBI u KLL i kontrolnoj skupini



Slika 8. Grafički prikaz izmjerenih vrijednosti za PPD u KLL i kontrolnoj skupini



Slika 9. Grafički prikaz izmjerenih vrijednosti za REC u KLL i kontrolnoj skupini



Slika 10. Grafički prikaz izmjerenih vrijednosti za CAL u KLL i kontrolnoj skupini

Budući da je razlika u dobi između ispitanika iz KLL i kontrolne skupine bila statistički značajna ( $p = 0,026$ ), tj. ispitanici iz KLL skupine bili su u prosjeku 5,7 godina stariji od ispitanika iz kontrolne skupine, izračunani su koeficijenti korelacije između dobi i parodontoloških indeksa. Koeficijenti korelacije nisu bili statistički značajni za dob i API ( $r = 0,164$ ;  $p > 0,05$ ), dob i PBI ( $r = 0,209$ ;  $p > 0,05$ ), dob i PPD ( $r = 0,210$ ;  $p > 0,05$ ), dok su koeficijenti korelacije za dob i REC ( $r = 0,357$ ;  $p < 0,01$ ) i za dob i CAL ( $r = 0,295$ ;  $p < 0,05$ ) bili statistički značajni (tablica 15.).

Tablica 15. Utjecaj dobi na parodontološke parametre

	Dob	API	PBI	PPD	REC	CAL
dob	-					
API	0,164	-				
PBI	0,209	0,404**	-			
PPD	0,210	0,533**	0,761**	-		
REC	0,357**	0,287*	0,378**	0,628**	-	
CAL	0,295*	0,477**	0,670**	0,939**	0,857**	-

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Testom analize kovarijance provjeren je utjecaj dobi kao kovarijate u razlikama izmjerenih parodontoloških indeksa između KLL i kontrolne skupine.

U razlici aproksimalnog plak indeksa između KLL i kontrolne skupine dob se nije pokazala statistički značajnom kovarijatom ( $F = 0,488$ ;  $p > 0,05$ ) (tablica 16).

Tablica 16. Značajnosti razlika u API-ju između kontrolne i KLL skupine s dobi kao kovarijatom

Izvor	Zbroj kvadrata tip III	Stupnjevi slobode (df)	Sredina kvadrata	F	p	Parcijalna eta <sup>2</sup>
Korigirani model	,187 <sup>a</sup>	2	,094	3,511	,038	,125
Konstanta (intercepta)	,427	1	,427	16,000	,000	,246
dob	,013	1	,013	,488	,488	,010
grupa	,147	1	,147	5,510	,023	,101
Pogreška	1,308	49	,027			
Total	30,245	52				
Korigirani total	1,496	51				

U razlici indeksa krvareće papile između KLL i kontrolne skupine dob se nije pokazala statistički značajnom kovarijatom ( $F = 0,538$ ;  $p > 0,05$ ) (tablica 17).

Tablica 17. Značajnosti razlika u PBI-ju između kontrolne i KLL skupine s dobi kao kovarijatom

Izvor	Zbroj kvadrata tip III	Stupnjevi slobode (df)	Sredina kvadrata	F	p	Parcijalna eta <sup>2</sup>
Korigirani model	8,765 <sup>a</sup>	2	4,383	13,559	,000	,356
Konstanta (intercepta)	3,839	1	3,839	11,877	,001	,195
dob	,174	1	,174	,538	,467	,011
grupa	7,695	1	7,695	23,806	,000	,327
Pogreška	15,838	49	,323			
Total	295,741	52				
Korigirani total	24,603	51				



U razlici dubine sondiranja između KLL i kontrolne skupine dob se nije pokazala statistički značajnom kovarijatom ( $F = 0,366$ ;  $p > 0,05$ ) (tablica 18.).

Tablica 18. Značajnosti razlika u PPD-u između kontrolne i KLL skupine s dobi kao kovarijatom

Izvor	Zbroj kvadrata tip III	Stupnjevi slobode (df)	Sredina kvadrata	F	P	Parcijalna $\eta^2$
Korigirani model	10,293 <sup>a</sup>	2	5,146	23,590	,000	,491
Konstanta (intercepta)	7,546	1	7,546	34,589	,000	,414
dob	,080	1	,080	,366	,548	,007
grupa	9,371	1	9,371	42,957	,000	,467
Pogreška	10,690	49	,218			
Total	464,122	52				
Korigirani total	20,983	51				

U razlici gubitka kliničkog pričvrstka između KLL i kontrolne skupine dob se nije pokazala statistički značajnom kovarijatom ( $F = 2,205$ ;  $p = 0,144$ ;  $\eta^2 = 0,043$ ) (tablica 19.).

Tablica 19. Značajnosti razlika u CAL-u između kontrolne i KLL skupine s dobi kao kovarijatom

Izvor	Zbroj kvadrata tip III	Stupnjevi slobode (df)	Sredina kvadrata	F	p	Parcijalna $\eta^2$
Korigirani model	25.226 <sup>a</sup>	2	12.613	27.181	.000	.526
Konstanta (intercepta)	7.687	1	7.687	16.566	.000	.253
dob	1.023	1	1.023	2.205	.144	.043
grupa	21.060	1	21.060	45.383	.000	.481
Pogreška	22.738	49	.464			
Total	733.236	52				
Korigirani total	47.964	51				

Dob se pokazala statistički značajnom kovarijatom u razlici recesije gingive između KLL i kontrolne skupine ( $F = 4,601$ ;  $p < 0,05$ ). Međutim, nakon statističkog uklanjanja utjecaja dobi, razlika u recesiji gingive između KLL i kontrolne skupine ostala je statistički značajna ( $F = 19,732$ ;  $p < 0,01$ ;  $\eta^2 = 0,287$ ) (tablica 20.).

Tablica 20. Značajnosti razlika u REC-u između kontrolne i KLL skupine s dobi kao kovarijatom

Izvor	Zbroj kvadrata tip III	Stupnjevi slobode (df)	Sredina kvadrata	F	p	Parcijalna $\eta^2$
Korigirani model	14.004 <sup>a</sup>	2	7.002	14.888	.000	.378
Konstanta (intercepta)	.002	1	.002	.005	.946	.000
dob	2.164	1	2.164	4.601	.037	.086
grupa	9.281	1	9.281	19.732	.000	.287
Pogreška	23.047	49	.470			
Total	143.386	52				
Korigirani total	37.051	51				

### 4.3. Hematološki parametri ispitanika s KLL-om

Vrijednosti promatranih hematoloških parametara u bolesnika s KLL-om prikazane su u tablici 21. Broj bijelih krvnih stanica znatno je povećan (leukociti ukupni:  $30,46 \pm 23,06 \times 10^9/L$ ; limfociti:  $24,71 \pm 22,52 \times 10^9/L$ ) s obzirom na normalne vrijednosti (leukociti ukupni:  $3,4 - 9,7 \times 10^9/L$ ; limfociti:  $1,19 - 3,35 \times 10^9/L$ ). Nekontrolirana proliferacija limfocita dovodi do smanjenja volumnog udjela neutrofila u perifernoj krvi ( $21,45 \pm 11,57 \%$ ; referentni interval:  $44 - 72 \%$ ), iako njihov apsolutni broj ostaje u granicama normalnih vrijednosti ( $4,66 \pm 1,48 \times 10^9/L$ ; referentni interval:  $2,06 - 6,49 \times 10^9/L$ ). Prosječne vrijednosti ostalih hematoloških parametara bile su unutar granica normalnih vrijednosti, iako su gamaglobulini bili na donjoj granici referentnog intervala (gamaglobulini:  $8,64 \pm 1,85 \text{ g/L}$ ; referentni interval:  $8 - 13,5 \text{ g/L}$ ).

Tablica 21. Hematološki parametri ispitanika KLL skupine.

	Referentni interval	Raspon	M $\pm$ SD
Gamaglobulini (g/L)	8 – 13,5 g/L	4,9 – 14,7	8,64 $\pm$ 1,85
$\beta_2$ -mikroglobulin (mg/L)	do 3 mg/L	1,7 – 3,9	2,44 $\pm$ 0,48
LDH (U/L 37 °C)	124 – 241 U/L 37 °C	89 - 374	195,07 $\pm$ 56,45
Leukociti ukupni ( $\times 10^9/L$ )	3,4 – 9,7 $\times 10^9/L$	6,2 – 105,5	30,46 $\pm$ 23,06
Limfociti ( $\times 10^9/L$ )	1,19 – 3,35 $\times 10^9/L$	5,2 – 97,6	24,71 $\pm$ 22,52
Neutrofilii ( $\times 10^9/L$ )	2,06 – 6,49 $\times 10^9/L$	0,9 – 9,1	4,66 $\pm$ 1,48
Neutrofilii (%)	44 – 72	5,0 – 44,5	21,45 $\pm$ 11,57
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	158 – 424 $\times 10^9/L$	119 - 309	183,90 $\pm$ 47,61
Ukupna tumorska masa (TTM)		2 - 17	5,17 $\pm$ 3,20

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; raspon – minimalno i maksimalno izmjerene vrijednosti

S obzirom na to da su ispitanici KLL skupine i nakon uklanjanja utjecaja dobi imali statistički značajno lošiji parodontološki status u usporedbi s kontrolnom skupinom, testirana je korelacija između izmjerenih parodontoloških indeksa i hematoloških nalaza ovih bolesnika. Matrica Spearmanova rho koeficijenta korelacije pokazala je da nema statistički značajne povezanosti između parodontoloških i hematoloških parametara u ispitanika KLL skupine (tablica 21.).

Tablica 21. Matrica Spearmanovih rho koeficijenata korelacije između parodontoloških i hematoloških parametara ispitanika KLL skupine

	PI	PBI	PPD	REC	CAL	glob.	$\beta_2$ mgl	LDH	L	Ly	N	Tr	TTM
PI	-	,345*	,457**	,326*	,445**	,278	,367	-,002	,027	-,025	,014	-,163	,109
PBI		-	,725**	,509**	,700**	-,195	-,144	-,362	,199	,119	,104	,051	,259
PPD			-	,692**	,956**	,093	,051	,111	,068	,044	-,105	,017	,173
REC				-	,853**	-,082	-,025	,114	-,164	-,125	-,176	,204	-,051
CAL					-	,102	,115	,175	-,055	-,056	-,170	,137	,032
glob.						-	,624**	,119	,042	-,008	,161	-,050	-,011
$\beta_2$ mgl							-	,053	,091	,057	,106	,122	,059
LDH								-	-,257	-,243	-,030	,146	-,300
L									-	,982**	,423*	-,093	,949**
Ly										-	,309	-,128	,952**
N											-	,332	,325
Tr												-	-,084
TTM													-

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; glob – gamaglobulini;  $\beta_2$ mgl –  $\beta_2$ -mikroglobulin;

LDH – laktat-dehidrogenaza; L – leukociti ukupni; Ly – limfociti; N – neutrofil;

Tr – trombociti; TTM – ukupna tumorska masa

U svrhu usporedbe parodontoloških parametara s obzirom na kvartile boja leukocita, neutrofila, trombocita, limfocita i gamaglobulina proveden je niz Studentovih t-testova kojima su testirane razlike srednjih vrijednosti parodontoloških indeksa (API, PBI, PPD, REC i CAL) s obzirom na 25. i 75. percentil broja leukocita, neutrofila, trombocita, limfocita i gamaglobulina (tablice 22. – 26.). Rezultati testova pokazali su da nijedna od dobivenih razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

Tablica 22. Usporedba parodontoloških parametara KLL ispitanika s obzirom na kvartile broja leukocita.

	25. percentil (13,70)		75. percentil (43,98)		t	p
	N = 5		N = 6			
	M	(SD)	M	(SD)		
API	0,78	(0,14)	0,85	(0,13)	-0,888	0,398
PBI	2,21	(0,63)	2,56	(0,59)	-0,936	0,374
PPD	3,29	(0,67)	3,39	(0,49)	-0,276	0,788
REC	2,11	(1,21)	2,02	(1,25)	0,119	0,908
CAL	4,35	(1,15)	4,38	(1,02)	-0,049	0,962

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – test razlike;

p – statistička značajnost

Tablica 23. Usporedba parodontoloških parametara KLL ispitanika s obzirom na kvartile broja neutrofila

	25. percentil (4,00)		75. percentil (5,35)		t	p
	N = 8		N = 5			
	M	(SD)	M	(SD)		
API	0,82	(0,15)	0,88	(0,19)	-0,587	0,569
PBI	2,60	(0,81)	2,69	(0,76)	-0,205	0,841
PPD	3,52	(0,51)	3,42	(0,35)	0,351	0,732
REC	2,29	(0,98)	2,22	(1,08)	0,116	0,910
CAL	4,66	(0,81)	4,53	(0,66)	0,300	0,770

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – test razlike;

p – statistička značajnost

Tablica 24. Usporedba parodontoloških parametara KLL ispitanika s obzirom na kvartile broja trombocita

	25. percentil (146,50)		75. percentil (210,25)		t	p
	N = 6		N = 4			
	M	(SD)	M	(SD)		
API	0,87	(0,12)	0,79	(0,21)	0,788	0,453
PBI	2,64	(0,55)	2,47	(0,65)	0,444	0,669
PPD	3,30	(0,52)	3,13	(0,34)	0,549	0,598
REC	1,95	(0,78)	2,71	(0,89)	-1,431	0,190
CAL	4,25	(0,79)	4,49	(0,76)	-0,469	0,652

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – test razlike;

p – statistička značajnost

Tablica 25. Usporedba parodontoloških parametara KLL ispitanika s obzirom na kvartile broja limfocita

	25. percentil (8,85)		75. percentil (37,28)		t	p
	N = 5		N = 4			
	M	(SD)	M	(SD)		
API	0,87	(0,18)	0,85	(0,13)	0,265	0,797
PBI	2,74	(0,70)	2,56	(0,59)	0,474	0,647
PPD	3,57	(0,79)	3,39	(0,49)	0,477	0,645
REC	1,83	(0,44)	2,02	(1,25)	-0,325	0,753
CAL	4,48	(0,92)	4,38	(1,02)	0,175	0,865

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – test razlike;

p – statistička značajnost

Tablica 26. Usporedba parodontoloških parametara KLL ispitanika s obzirom na kvartile broja gamaglobulina

	25. percentil (7,68)		75. percentil (9,8)		t	p
	N = 6		N = 4			
	M	(SD)	M	(SD)		
API	0,70	(0,20)	0,89	(0,13)	-1,580	0,153
PBI	2,66	(0,33)	2,36	(0,96)	0,704	0,501
PPD	3,35	(0,69)	3,39	(0,41)	-0,088	0,932
REC	2,15	(1,08)	1,69	(0,44)	0,797	0,448
CAL	4,41	(1,13)	4,23	(0,49)	0,295	0,776

M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – test razlike;

p – statistička značajnost





U ovom su istraživanju sudjelovali ispitanici starije životne dobi. Prosječna dob ispitanika s KLL-om bila je 70,8 godina. S obzirom na to da je medijan dobi pojave KLL-a 69 godina<sup>100</sup>, ispitivani je uzorak bio blizak stvarnome stanju u populaciji. Budući da prevalencija parodontitisa raste sa životnom dobi, tj. u starije populacije veći je postotak osoba s kroničnom destruktivnom bolesti, za potrebe ovog istraživanja u kontrolnu skupinu uključivani su ispitanici koji su po životnoj dobi odgovarali ispitanicima s KLL-om. Međutim, nakon statističke obrade podataka utvrđeno je da su se grupe ipak međusobno razlikovale obzirom na dob ( $p = 0,026$ ). Ispitanici s KLL-om bili su u prosjeku 5,7 godina stariji od ispitanika iz kontrolne skupine. Analizirajući parodontološke parametre jedne i druge skupine ispitanika, utvrđeno je da su ispitanici s KLL-om imali statistički značajno veće vrijednosti za API ( $p = 0,013$ ), PBI ( $p < 0,001$ ), PPD ( $p < 0,001$ ), REC ( $p < 0,001$ ) i CAL ( $p < 0,001$ ). Dobivene razlike između tih dviju skupina ispitanika kategorizirane su kao srednji utjecaj za API ( $d = 0,72$ ) te kao velik utjecaj za PBI, PPD, REC i CAL ( $d > 1,0$ ). Kako bi se dokazalo da lošiji parodontološki parametri KLL ispitanika nisu posljedica nešto starije životne dobi tih ispitanika u odnosu prema ispitanicima iz kontrolne skupine, statistički je provjeren utjecaj dobi na ispitivane parodontološke parametre. U tu svrhu izračunani su koeficijenti korelacije između dobi i parodontoloških indeksa. Rezultati analize pokazali su statistički značajan utjecaj dobi na REC ( $r = 0,357$ ;  $p < 0,01$ ) i na CAL ( $r = 0,295$ ;  $p < 0,05$ ). Međutim, i nakon statističkog uklanjanja utjecaja dobi, razlika REC i CAL između KLL i kontrolne skupine ostala je statistički značajna. Dakle, provedeno je istraživanje dokazalo mnogo lošiji parodontni status bolesnika s KLL-om u odnosu prema zdravim ispitanicima iz kontrolne skupine, i to neovisno o razlici u dobi među ispitivanim skupinama, čime je potvrđena hipoteza postavljena na početku ovog istraživanja.

Važno je istaknuti da su većinu ispitanika ovog istraživanja činili nepušači (KLL = 83,3 %; kontrola = 76,7 %; ukupni uzorak = 80 % nepušača). Statistički je utvrđeno da se skupine nisu međusobno razlikovale s obzirom na broj pušača ( $p = 0,556$ ), što isključuje mogući utjecaj pušenja na dobivene razlike parodontoloških parametara između ispitivane i kontrolne skupine. Naime, znanstveno je potvrđeno da je pušenje čimbenik rizika za razvoj parodontne bolesti<sup>101-103</sup> i da štetne tvari prisutne u duhanskom dimu (nikotin, ugljikov monoksid, vodikov cijanid) negativno utječu na vaskularizaciju gingivnoga tkiva te na lokalni stanični i humoralni imunski odgovor<sup>104, 105</sup>.

U bolesnika koji boluju od nekog oblika leukemije vrlo se često nađu oralne manifestacije ove zloćudne bolesti. Primarne oralne manifestacije nastaju kao posljedica izravne infiltracije

leukemijskih stanica u tkiva usne šupljine te se očituju kao hiperplastične promjene gingive. Sekundarne oralne manifestacije nastaju kao posljedica trombocitopenije, neutropenije, anemije te poremećene funkcije granulocita, dakle patoloških promjena koje se nalaze u podlozi osnovne bolesti, a očituju se kao učestale hemoragije i sklonost razvoju sekundarnih infekcija (mukozitis, gingivitis, parodontitis, kandidijaza i rekurentne herpetične promjene)<sup>106</sup>. Ponce-Torres i suradnici u presječnoj studiji koja je obuhvaćala 49 bolesnika s akutnom limfocitnom leukemijom (ALL) ispitivali su prevalenciju oralnih manifestacija ALL-a i neovisne čimbenike rizika koji utječu na njihovu pojavu<sup>107</sup>. Gingivitis je bio najčešća oralna manifestacija (91,8 % ispitanika imalo je simptome gingivitisa). Od ostalih patoloških promjene u ustima takvih bolesnika pronađene su karijesne lezije (81,6 %), mukozitis (38,8 %), parodontitis (16,3 %), heilitis (18,6 %) i rekurentni herpes (12,2 %). Vrsta leukemije, dob i kemoterapijska faza identificirani su kao neovisni čimbenici rizika za razvoj gingivitisa i parodontitisa kod tih bolesnika. Slične su rezultate dobili Morais i suradnici, koji su, prikupljajući i analizirajući rezultate iz dostupnih publikacija, zaključili da su mukozitis, gingivitis, parodontitis i kandidijaza najčešće oralne manifestacije akutne limfocitne leukemije<sup>108</sup>. Krvne stanice imaju važnu ulogu u dovođenju kisika, hemostazi i zaštiti parodontnih tkiva od patogenih mikroorganizama i njihovih toksina. Stoga sustavni hematološki poremećaji pri kojima nastaju kvantitativni i kvalitativni poremećaji krvnih komponenti mogu imati iznimno velik utjecaj na stanje parodonta, onemogućivanjem bilo koje od navedenih funkcija potrebnih za održavanje integriteta parodonta.

U ustima bolesnika s leukemijom najčešće su prisutne hiperplastične promjene gingive nastale zbog infiltracije leukemijskih stanica u gingivalno tkivo<sup>109-111</sup>. Abdullah i suradnici zabilježili su hiperplaziju gingive u 16 od ukupno 72 bolesnika s akutnom leukemijom<sup>112</sup>. Leukemijski gingivalni infiltrati ne pojavljuju se u bezubih bolesnika, što upućuje na činjenicu da važnu ulogu u njihovoj patogenezi imaju lokalni čimbenici kao što su karijes, zubni kamenac i loša oralna higijena<sup>113</sup>. Gingivna hiperplazija i upalne promjene parodontnoga tkiva mnogo su jače izražene u bolesnika koji imaju nezadovoljavajuću oralnu higijenu. Proučavajući oralni status u 73 bolesnika oboljela od akutne mijeloične leukemije, Shankarapilla i i suradnici ustanovili su da  $\frac{3}{4}$  od ukupnoga broja pregledanih bolesnika ima nezadovoljavajuću oralnu higijenu<sup>114</sup>. Dokazali su statistički značajan negativan utjecaj razine akumuliranoga plaka na razvoj parodontne bolesti i gingivnih hiperplastičnih promjena u bolesnika s leukemijom ( $p < 0,001$ ). Oba patološka stanja izlažu ove imunokompromitirane

bolesike vrlo visokom bakterijskom opterećenju te mogu nepovoljno utjecati na razvoj osnovne bolesti i uzrokovati ozbiljne komplikacije.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajno veće razine akumuliranoga plaka u bolesnika s KLL-om ( $API = 0,81 \pm 0,18$ ) u usporedbi s akumulacijom plaka u ispitanika iz kontrolne skupine ( $API = 0,69 \pm 0,15$ ). Skupine se nisu međusobno razlikovale s obzirom na stupanj obrazovanja ( $p = 0,739$ ) i mjesečni dohodak ( $p = 0,374$ ), čime se isključuje utjecaj socio-ekonomskog momenta na razinu oralne higijene. Ispitanici s KLL-om imali su u prosjeku 10,2 zuba po ispitaniku, dok su ispitanici iz kontrolne skupine imali prosječno 18,5 zuba po ispitaniku. Razlika u broju zuba po ispitaniku među grupama bila je statistički značajna ( $p < 0,001$ ), što dodatno govori u prilog utvrđenomu lošijemu parodontnom statusu bolesnika s KLL-om. Naime, gubitak zuba posljedica je uznapredovale destruktivne bolesti parodonta. Brojne su studije proučavale uzroke gubitka zubi, a stavke koje su se pri tom analizirale odnosile su se na pitanje relativnog doprinosa parodontitisa kao razloga koji je prethodio vađenju zuba u ispitanika koji su imali prirodnu denticiju<sup>115, 116</sup> i njegove uloge u slučajevima ekstrakcije svih zuba u ustima<sup>117, 118</sup>, a isto tako analizirani su i ostali čimbenici rizika za gubitak zuba<sup>119-121</sup>. Dobiveni su rezultati pokazali da je uzrok velikom broju ekstrakcija u ispitanika od 40 do 45 godina bio karijes, međutim, u ispitanika starije životne dobi kao što su bili sudionici ovog istraživanja, bolest parodonta postaje jednako odgovorna za gubitak zuba.

Zbog nekontrolirane proliferacije blasta u koštanoj srži i njihove infiltracije u okolno, zdravo tkivo, u bolesnika s leukemijom dolazi do supresije hematopoeze, tj. do smanjena stvaranja ostalih krvnih stanica, što se klinički očituje razvojem anemije, trombocitopenije i leukopenije. Trombocitopenija (snižen broj trombocita) smatra se, uz leukopeniju, jednom od važnijih manifestacija bolesti i potencijalnim rizičnim čimbenikom jer bolesnike s leukemijom izlaže riziku od učestalih hemoragijskih epizoda bilo gdje u tijelu, pa tako i u usnoj šupljini u obliku jačih gingivnih ili petehijalnih krvarenja na oralnoj sluznici<sup>122-124</sup>. Rizik od pojave hemoragijskih epizoda dvaput je veći u bolesnika s akutnim oblikom leukemije u odnosu prema bolesnicima s kroničnom leukemijom. Retrospektivna studija koja je obuhvaćala 230 bolesnika s različitim vrstama leukemije pokazala je da je gingivno krvarenje drugi rani znak bolesti, osobito pri akutnim leukemijama<sup>125</sup>. Iako rjeđe, i pri kroničnim leukemijama učestala nerazjašnjena krvarenja mogu biti prvi znak bolesti. Alessandrini i suradnici opisali su slučaj 74-godišnje bolesnice koja je patila od učestalih epistaksa<sup>126</sup>. Pregledom usne šupljine nađena je mala asimptomatska tvorba u lijevom

vestibulu, a CT snimka pokazala je da je riječ o dobro ograničenoj tvorbi bez infiltracije okolnoga tkiva. Analizom krvi nađene su trombocitopenija i leukocitoza s 51 % limfocita. Daljnjom imunohistološkom analizom punktata koštane srži utvrđeno je da je posrijedi uznapredovali stadij KLL-a.

Iako je prosječni broj trombocita u ispitanika s KLL-om u ovom istraživanju bio u granicama normalnih vrijednosti ( $183,9 \pm 47,6 \times 10^9/L$ ), stupanj gingivnoga krvarenja u ispitanika s KLL-om ( $PBI = 2,71 \pm 0,68$ ) bio je mnogo veći u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine ( $PBI = 1,91 \pm 0,45$ ), što se može povezati s mnogo većom akumulacijom plaka u spomenutih bolesnika. Ispitanici s KLL-om imali su iznimno visoke vrijednosti ukupnih leukocita ( $30,46 \pm 23,06 \times 10^9/L$ ; referentni interval:  $3,4 - 9,7 \times 10^9/L$ ) i limfocita ( $24,71 \pm 22,52 \times 10^9/L$ ; referentni interval:  $1,19 - 3,35 \times 10^9/L$ ). Nekontrolirana proliferacija blasta uzrokuje infiltraciju koštane srži i periferne krvi velikim brojem nezrelih leukocita, što dovodi do posljedičnoga smanjenja volumnog udjela ostalih krvnih stanica. Iz hematološkog nalaza ispitanika s KLL-om vidi se snižen prosječni volumni udio neutrofila u perifernoj krvi ( $21,45 \pm 11,57\%$ ; referentni interval:  $44 - 72 \%$ ), dok je prosječni apsolutni broj neutrofila bio u okviru normalnih vrijednosti ( $4,66 \pm 1,48 \times 10^9/L$ ; referentni interval:  $2,06 - 6,49 \times 10^9/L$ ). Prosječna vrijednost gamaglobulina kod ovih ispitanika bila je na donjoj granici normalnih vrijednosti ( $8,64 \pm 1,85 \text{ g/L}$ ; referentni interval:  $8 - 13,5 \text{ g/L}$ ). S obzirom na to da su ispitanici s KLL-om imali statistički značajno lošiji parodontološki status od ispitanika iz kontrolne skupine neovisno o dobi ispitanika, testirana je korelacija između izmjerenih vrijednosti parodontoloških indeksa i vrijednosti hematoloških parametara ispitanika s KLL-om. Dobiveni su rezultati pokazali su da nije bilo statistički značajne povezanosti između parodontoloških i hematoloških parametara u ispitanika s KLL-om ( $p > 0,05$ ). Međutim, analizirajući hematološke parametre tih ispitanika, uočava se širok raspon zabilježenih vrijednosti promatranih hematoloških parametara. Stoga su statistički određeni 25. i 75. percentil za pojedini hematološki parametar kako bi se usporedile izmjerene vrijednosti parodontoloških indeksa s obzirom na kvartile određenoga hematološkog parametra. Međutim, rezultati i ove analize pokazali su da nijedna od dobivenih razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ) te nije dokazana veza između parodontoloških i hematoloških parametara.

Angst i suradnici proveli su presječno istraživanje koje je uključivalo 37 bolesnika u dobi od 15 do 80 godina s različitim vrstama leukemija (6 ispitanika s akutnom mijeloidnom

leukemijom, 14 ispitanika s kroničnom mijeloičnom leukemijom, 13 ispitanika s akutnom limfocitnom leukemijom i 4 ispitanika s kroničnom limfocitnom leukemijom)<sup>127</sup>. Studija je proučavala utjecaj niske razine trombocita na gingivno krvarenje u tih bolesnika, a kao pokazatelje promatrali su gingivni indeks (GI) i indeks krvarenja pri sondiranju (BOP). Koeficijenti korelacije između gingivnog indeksa i broja trombocita ( $r = -0,003$ ;  $p = 0,987$ ), te između indeksa krvarenja pri sondiranju i broja trombocita ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,312$ ) bili su vrlo slabi i nisu bili statistički značajni ( $p > 0,05$ ). Autori su stoga zaključili da niski broj trombocita u navedenih bolesnika nije u korelaciji s većom prevalencijom gingivnoga krvarenja, što je u suglasju s rezultatima ovog istraživanja, u kojemu također nije pronađena statistički značajna korelacija između broja trombocita i vrijednosti indeksa krvareće papile ( $\rho = 0,051$ ;  $p > 0,05$ ). Angst i suradnici zaključili su da je jedan od razloga izostanka povezanosti hematoloških i parodontoloških parametara niska statistička snaga relativno maloga ispitivanog uzorka, te da je nužno provesti istraživanje na mnogo većem broju ispitanika kako bi rezultati bili relevantniji. Stoga su isti autori godinu dana poslije napravili novu presječnu studiju koja je obuhvaćala 68 bolesnika s leukemijom (19 ispitanika s akutnom mijeloičnom leukemijom, 25 ispitanika s kroničnom mijeloičnom leukemijom, 18 ispitanika s akutnom limfocitnom leukemijom i 6 ispitanika s kroničnom limfocitnom leukemijom)<sup>128</sup>. Rezultati te studije bili su slični rezultatima prethodne te ni ovaj put nije dokazana statistički značajna korelacija između hematoloških i parodontoloških parametara, iako je parodontni status svih ispitanika pokazivao stanovite upalne promjene marginalne gingive te umjerenu subgingivnu upalu i gubitak kliničkoga pričvrstka. Analiza među grupama pokazala je veći gubitak kliničkoga pričvrstka (CAL) u bolesnika s kroničnim oblicima leukemije u odnosu prema bolesnicima s akutnim leukemijama ( $p = 0,047$ ). Budući da nisu uspjeli dokazati povezanost CAL-a s hematološkim parametrima, autori su zaključili da je takav nalaz vezan za stariju životnu dob bolesnika s kroničnim leukemijama. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom imali statistički značajno veći gubitak kliničkoga pričvrstka od ispitanika kontrolne skupine (KLL =  $4,37 \pm 0,80$ ; kontrola =  $3,00 \pm 0,58$ ;  $p < 0,01$ ), a analizom kovarijance dob se nije pokazala kao statistički značajna kovarijanta u razlici CAL-a između KLL i kontrolne skupine ( $F = 2,205$ ;  $p > 0,05$ ).

Osim povećane sklonosti krvarenju, u literaturi postoje i dokazi o negativnom učinku trombocitopenije na cijeljenje tkiva. Spolidorio i suradnici proučavali su utjecaj uznapredovale trombocitopenije na cijeljenje parodontnoga tkiva kod laboratorijskih miševa s

eksperimentalnim parodontitisom<sup>129</sup>. Našli su mnogo sporije cijeljenje parodontnoga tkiva, a to su povezali s izrazito niskim serumskim koncentracijama vaskularnoga endotelnog faktora rasta (VEGF) i endostatina, faktora odgovornih za uspješno cijeljenje tkiva, a koji su inače prisutni u samim trombocitima.

Poremećaj imunosnog sustava jedna je od glavnih manifestacija kronične limfocitne leukemije. Bolesnici s KLL-om imaju snižene razine imunoglobulina već u ranome stadiju bolesti, što ih čini podložnijima za razvoj bakterijskih infekcija. Na antigenski podražaj bolesnici s KLL-om reagiraju smanjenom sekrecijom protutijela jer je broj zdravih limfocita B u njih znatno smanjen<sup>130</sup>. Smanjena je sekrecija svih imunoglobulina (IgG, IgA, IgM), a osobito IgG3 i IgG4<sup>131</sup>. Smatra se da humoralna imunost, osobito protutijela IgG i IgA, imaju važnu obrambenu ulogu u patogenezi parodontne bolesti pa valja pretpostaviti da će osobe sa sniženim razinama spomenutih imunoglobulina biti sklonije razvoju parodontitisa negoli osobe u kojih su te razine u normalnim vrijednostima. Kako leukemija napreduje, hipogamaglobulinemija postaje sve izraženija. Međutim, hipogamaglobulinemija se često nađe i u početnim fazama bolesti. Görgün i suradnici pronašli su snižene vrijednosti barem jedne vrste imunoglobulina u 73 % bolesnika s KLL-om u početnome stadiju bolesti (Rai 0)<sup>132</sup>.

Osim poremećaja humoralne imunosti, u bolesnika s KLL-om nastupa i poremećaj u funkcioniranju stanično posredovane imunosti. U većine se bolesnika nađe povišen broj CD8+ i CD4+ stanica te obrnuti omjer CD4/CD8 stanica<sup>133</sup>. Osim toga, opisani su i poremećaji fagocitne funkcije, promijenjena citotoksična aktivnost polimorfonuklearnih leukocita, monocita, NK stanica te neadekvatno funkcioniranje sustava komplementa<sup>134</sup>. Polimorfonuklearni leukociti nedvojbeno imaju važnu ulogu u obrani parodonta. Kako bi se iskazala njihova zaštitna funkcija, nekoliko aktivnosti polimorfonuklearnih leukocita mora biti integrirano, a to su kemotaksija, fagocitoza i ubijanje ili neutralizacija mikroorganizama i njihovih toksina. U pojedinaca s kvantitativnim (neutropenija) ili kvalitativnim (kemotaktičnim ili fagocitnim) poremećajem polimorfonuklearnih leukocita dolazi do izrazite destrukcije parodontnih tkiva, što govori u prilog tomu da su polimorfonuklearni leukociti važan sastavni dio obrambenog odgovora domaćina na mikroorganizme subgingivalnoga plaka<sup>135</sup>. Općenito su kvantitativni nedostaci polimorfonuklearnih leukocita praćeni destrukcijom parodonta svih zuba, dok su kvalitativni poremećaji često povezani s lokaliziranom destrukcijom koja zahvaća parodont samo određenih zuba.

Meyer i suradnici napravili su presječnu studiju koja je obuhvaćala 147 imunokompromitiranih bolesnika podijeljenih u tri skupine: 46 bolesnika sa sustavnim lupusom (pod terapijom steroidnim ili nesteroidnim lijekovima), 48 bolesnika s transplantacijom (pod imunosupresivnom terapijom ciklosporinom A) i 53 bolesnika s leukemijom (25 bolesnika s akutnom limfocitnom leukemijom i 28 bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom)<sup>136</sup>. Svrha je studije bila ispitati stanje oralne sluznice i parodonta u spomenutih bolesnika i usporediti ga s oralnim statusom ispitanika kontrolne skupine (50 zdravih ispitanika iste dobne skupine). Autori su zabilježili visoku prevalenciju oralnih lezija u svim trima grupama imunokompromitiranih bolesnika. Oralni je mukozitis imalo 60 % bolesnika s leukemijom, 48 % bolesnika sa sustavnim lupusom, 40 % bolesnika s transplantacijom, dok je u kontrolnoj skupini incidencija oralnog mukozitisa iznosila samo 5 %. Evaluacijom parodontnoga statusa mnogo veće vrijednosti parodontoloških indeksa (plak indeks, indeks gingivnoga krvarenja, horizontalni gubitak koštanoga tkiva) zabilježene su u bolesnika s leukemijom u usporedbi s ispitanicima ostalih skupina, i to nevezano za dob ispitanika, što se podudara s rezultatima ovog istraživanja. Najveća je razlika zabilježena s obzirom na gubitak koštanoga tkiva pa su autori zaključili da jaki poremećaj imunosnoga sustava, koji se u bolesnika s akutnom leukemijom ponavlja u relativno kratkom periodu, uzrokuje izraženu akutnu upalu parodontnih tkiva te posljedični gubitak koštane potpore. Nesposobnost imunosnoga obrambenog mehanizma domaćina da eliminiira patogene mikroorganizme, izražena bolna osjetljivost i pojačano krvarenje gingivnoga tkiva dovodi do znatnoga smanjenja razine oralne higijene ovakvih bolesnika te do daljnjeg napredovanja parodontitisa. Međutim, autori nisu uspjeli dokazati statistički značajnu vezu između nađenih patoloških promjena i promatranih imunosnih parametara, što je u suglasju s rezultatima ovog istraživanja.

Poremećaji u funkcioniranju imunosnog sustava čine bolesnike s KLL-om visokorizičnima za razvoj oportunističkih infekcija u organizmu, koje su nerijetko i glavni uzrok smrti takvih bolesnika, osobito kada su u pitanju uznapredovali oblici bolesti liječeni intenzivnim kemoterapijskim protokolima koji još dodatno suprimiraju ionako oslabljen imunوسي odgovor domaćina<sup>137</sup>. U bolesnika s parodontnom infekcijom bakterije prisutne u gingivnom sulkusu i inficiranome tkivu parodontnog džepa vrlo lako mogu dospjeti u pluća izravno inhalacijom ili aspiracijom orofaringealnog sekreta. Ahmed i suradnici pratili su 110 bolesnika s KLL-om koji su bili hospitalizirani zbog respiratornih komplikacija<sup>138</sup>. Od ukupno 44 bolesnika koji su umrli tijekom hospitalizacije, njih 34 (77 %) umrlo je zbog



posljedica upale pluća uzrokovane uglavnom gram-pozitivnim kokcima i gram-negativnim bacilima. Dokazana je veća incidencija kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) u osoba s parodontitisom <sup>139</sup>.

Rizik od nastanka sustavne infekcije u imunokompromitiranih bolesnika ovisi o težini parodontne bolesti (uznapredovala parodontna bolest popraćena je većom površinom ulceriranoga sulkusnog epitela, što povećava vjerojatnost ulaska patogenih mikroorganizama u sustavnu cirkulaciju) te o sastavu subgingivne mikroflore (neki patogeni sojevi pokazuju izrazitu sposobnost penetracije u dublje slojeve parodontnoga tkiva, a samim time i u sustavnu cirkulaciju). Velik problem u imunokompromitiranih bolesnika kao što su bolesnici s KLL-om jest izostanak normalnoga upalnog odgovora domaćina i tipičnih simptoma upale (crvenilo, otekline, bol, pojačano krvarenje spontano i na lokalni podražaj), pa u takvih bolesnika mješovita bakterijska infekcija lokalizirana u dubljim slojevima parodontnoga tkiva u velikoj većini slučajeva ostane neprepoznata. U svojem preglednom radu Meurman i suradnici opisali su brojne slučajeve oralnih infekcija u mijelosuprimiranih onkoloških bolesnika, a nekoliko od njih odnosilo se i na parodontne infekcije <sup>140</sup>. Autori su zaključili da je usna šupljina u imunosuprimiranih bolesnika izvor iz kojega različiti patogeni mikroorganizmi mogu vrlo lako dospjeti u cirkulaciju i uzrokovati razvoj bakterijemije te da nebriga o oralnome zdravlju takvih bolesnika može rezultirati razvojem i za život ozbiljnih infekcija.

Dokazano je da postojeća parodontna infekcija (neliječeni gingivitis, parodontitis) u imunokompromitiranih bolesnika može biti uzrok učestalih febrilnih epizoda nakon što mikroorganizmi iz inficiranih parodontnih tkiva dopiju u sustavnu cirkulaciju <sup>141</sup>. Soga i suradnici opisali su slučaj 61-godišnjeg muškarca u kojeg je dijagnosticirana akutna mijeloična leukemija <sup>142</sup>. Tijekom indukcijske kemoterapije u bolesnika su zabilježene učestale febrilne epizode. Detaljnim pregledom usne šupljine nađe se uznapredovali kronični parodontitis. Zbog izrazite neutropenije tipični simptomi parodontitisa, crvenilo i otekline desni (gingive), bili su odsutni. Nakon provedene parodontološke terapije, broj i učestalost febrilnih epizoda tijekom daljnjih kemoterapijskih ciklusa znatno se smanjivao i to razmjerno s napretkom parodontne terapije i cijeljenjem parodontnoga tkiva. Stoga su autori upozorili na iznimnu važnost ranog dijagnosticiranja i liječenja parodontitisa u ovakvih bolesnika kako bi se izbjegle neželjene i za život opasne komplikacije tijekom kemoterapije i transplantacije koštane srži. Nadalje, autori su zaključili da pravodobna parodontna terapija, uz to što umanjuje rizik od razvoja sustavnih infekcija tijekom kemoterapijskih ciklusa, znatno

smanjuje potrebu za primjenom antibiotika u bolesnika s leukemijom. Time se znatno umanjuje vjerojatnost razvoja rezistentnih bakterijskih sojeva, koji u imunokompromitiranih bolesnika mogu uzrokovati ozbiljne infekcija, koje nerijetko završavaju letalnim ishodom.

Laine i suradnici proučavali su učestalost febrilnih epizoda tijekom kemoterapijskih ciklusa u bolesnika s limfomom te su u tu svrhu pratili 56 bolesnika s limfomom <sup>143</sup>. Tijekom kemoterapijskog liječenja, koje je u prosjeku trajalo nešto dulje od 5 mjeseci, u 26 bolesnika (46 %) zabilježeno je 38 febrilnih epizoda, od čega je samo 16 epizoda bilo uzrokovano mikroorganizmima koji nisu bili porijeklom iz usne šupljine. Umjerena do jaka upala gingivnoga tkiva zamijećena je tijekom 22 (58 %) febrilne epizode. Autori su dokazali mnogo veću incidenciju febrilnih epizoda u bolesnika s neliječenim parodontitisom u usporedbi s bolesnicima sa zdravim parodontom ( $p = 0,02$ ).

Fernandes i suradnici ispitivali su utjecaj lošega parodontnoga statusa na pojavu komplikacija nakon presadbe (transplantacije) koštane srži <sup>144</sup>. Studija je obuhvaćala 48 bolesnika s hematološkim neoplazmama koji su bili u pripremi za presadbu koštane srži. Evaluacija parodontnoga statusa napravljena je neposredno prije i nakon presadbe koštane srži, kada je kod tih bolesnika bila prisutna izražena neutropenija. Parodontitis je bio prisutan u 60 % pregledanih bolesnika. Nakon presadbe koštane srži 96 % bolesnika uključenih u studiju imalo je febrilne komplikacije, a bakterijemija je zabilježena u 29 % ispitanika (najčešće izolirana bakterija iz krvi takvih bolesnika bila je koagulaza-negativni stafilokok). Bolesnici u kojih se razvila bakterijemija imali su lošiji parodontni status od bolesnika u kojih nije došlo do razvoja bakterijemije. Isto tako, zabilježena je i veća učestalost pojave oralnog mukozitisa u bolesnika s gingivitisom, odnosno parodontitisom u vrijeme neutropenijske faze.

Kashiwazaki i suradnici istaknuli su važnost pravodobne profesionalne dentalne skrbi u hematoloških bolesnika te su naglasili kako adekvatna briga o oralnom zdravlju takvih bolesnika ima velik utjecaj na ishod transplantacijskog postupka <sup>145</sup>. Sedmogodišnja retrospektivna studija, koja je obuhvaćala 140 bolesnika u kojih je učinjena alogena transplantacija koštane srži, pokazala je statistički mnogo nižu incidenciju oralnog mukozitisa u bolesnika u kojih je provedena parodontološka terapija prije transplantacijskog postupka (učestalost oralnog mukozitisa kod parodontološki saniranih bolesnika bila 66 %, dok je kod nesaniranih bolesnika taj postotak bio mnogo veći i iznosio je 94 %). Učestalost febrilnih epizoda i serumske razine C-reaktivnog proteina (CRP) nakon transplantacije koštane srži bile

su također mnogo niže u bolesnika sa saniranim parodontom u odnosu prema bolesnicima s gingivitisom, odnosno parodontitisom.

Raber-Durlacher i suradnici proveli su studiju sa svrhom da istraže postoji li uzročno-posljedična veza između upalno promijenjenoga inficiranoga parodontnoga tkiva (gingivitisa, parodontitisa) i razvoja bakterijemije u vrijeme trajanja neutropenije neposredno nakon alogene transplantacije koštane srži<sup>146</sup>. Temeljitom parodontološkom pregledu podvrgnuto je 18 ispitanika neposredno prije transplantacijskog postupka. Ispitanici su klasificirani kao parodontološki zdravi ako izmjerene dubine parodontnih džepova nisu prelazile 4 milimetra, a indeks krvarenja pri sondiranju nije bio veći od 10 % (5 ispitanika). Dijagnoza gingivitisa, odnosno parodontitisa postavljena je u bolesnika s parodontnim džepovima dubljima od 4 milimetra i indeksom krvarenja pri sondiranju većim od 10 % (13 ispitanika). Tijekom studije u 12 ispitanika (67 %) zabilježena je pojava bakterijemije tijekom posttransplantacijske neutropenijske faze, pri čemu je iz krvi nekih ispitanika izoliran koagulaza negativan stafilocok (*Staphylococcus epidermis*), dok je kod drugih pronađen *Streptococcus viridans*, a bilo je i slučajeva da su iz krvi ispitanika izolirana oba bakterijska soja. Mnogo veća incidencija bakterijemije zabilježena je u ispitanika s gingivitisom, odnosno parodontitisom u usporedbi s ispitanicima sa zdravim parodontom ( $p = 0,047$ ), a pojava bakterijemije bila je povezana s većim vrijednostima indeksa krvarenja pri sondiranju ( $p = 0,049$ ). U svih je ispitanika zabilježena pojava oralnog mukozitisa, uz napomenu da njegov intenzitet i duljina trajanja nisu bili povezani s razvojem bakterijemije. Duljina trajanja oralnog mukozitisa snažno je korelirala s trajanjem hospitalizacije takvih bolesnika ( $r = 0,835$ ;  $p < 0,001$ ). S obzirom na dobivene rezultate, autori su upozorili na iznimnu važnost pravodobnoga parodontološkoga zbrinjavanja bolesnika u kojih se u nadolazećem tijeku bolesti očekuje transplantacija koštane srži koja za posljedicu ima razvoj neutropenije kroz duži period.

Greenberg i suradnici ispitali su utjecaj potencijalnih oralnih fokusa na razvoj bakterijemije u imunosuprimiranih bolesnika<sup>147</sup>. Utvrdili su da je biotip bakterijskih sojeva izoliranih iz periferne krvi bolesnika u vrijeme febrilne neutropenije identičan biotipu bakterijskih vrsta pronađenih u subgingivnome plaku dubokih parodontnih džepova. Ove bakterijske sojeve nisu uspjeli izolirati ni s kojega drugoga mjesta u tijelu, niti su zabilježili postojanje bilo kakve druge infekcije u organizmu. Autori su primijetili da simptomi akutne parodontne infekcije u tih bolesnika nisu bili osobito izraženi, iako je u njih bila prisutna uznapredovala parodontna bolest (pokrivena parodontna infekcija).

Gürgan i suradnici dokazali su da intenzivna parodontološka terapija provedena unutar 24 sata (FMD, *full mouth disinfection*) i redoviti parodontološki kontrolni pregledi tijekom faze održavanja znatno reduciraju upalne promjene gingivnoga tkiva te smanjuju incidenciju oralnog mukozitisa u neutropeničnih bolesnika nakon transplantacijskog postupka <sup>148</sup>.

Iz svega do sada izloženog može se zaključiti da su parodontitis i anaerobna subgingivna infekcija koja je povezana s parodontitisom žarište iz kojeg bakterije i njihovi toksini krvotokom mogu doći i djelovati na udaljene organe i mjesta u tijelu <sup>149</sup>. Subgingivni filmovi čine velike kolonije bakterija i stalan su izvor lipopolisaharida i gram-negativnih bakterija za krvotok. Proupalni citokini kao TNF-a, IL-1b, IFN-g i PGE<sub>2</sub> mogu postići visoke koncentracije u tkivima parodonta, koji tada može služiti kao rezervoar za otpuštanje ovih upalnih medijatora u cirkulaciju <sup>25, 150, 151</sup>.

Usna je šupljina integralni dio ljudskog tijela, što znači da sustavno zdravlje pojedinca mora uključivati oralno i parodontno zdravlje. Stoga su evaluacija parodontnoga statusa i parodontno liječenje oboljelih od leukemije od iznimne važnosti, a svrha mu je reducirati dentobakterijski plak kao izvor bakterijemije i spriječiti daljnje oštećenje parodontnoga tkiva u vrijeme bolesti i kemoterapijskog liječenja.



1. Ispitanici s KLL-om imali su mnogo veće razine akumuliranoga plaka u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine, a dobivena je razlika kategorizirana kao srednji utjecaj za navedeni parametar.
2. Stupanj gingivnoga krvarenja, dubine parodontnih džepova, recesija gingive i gubitak kliničkog pričvrstka bili su izraženiji u ispitanika s KLL-om nego u ispitanika iz kontrolne skupine, a dobivene su razlike kategorizirane kao velik utjecaj za navedene parametre.
3. Dobiveni su rezultati pokazali da ispitanici s KLL-om imaju lošiji parodontološki status od zdravih ispitanika iz kontrolne skupine neovisno o dobi ispitanika.
4. Rezultati analize korelacije parodontoloških indeksa i hematoloških nalaza ispitanika s KLL-om pokazali su da nema statistički značajne povezanosti između promatranih parodontoloških i hematoloških parametara.
5. Uspoređujući izmjerene vrijednosti parodontoloških indeksa ispitanika s KLL-om s obzirom na kvartile (25. i 75. percentil) određenoga hematološkog parametra, nije utvrđena nijedna statistički značajna razlika, tj. nije postojalo značajne veze između parodontoloških i hematoloških parametara.

Uzimajući u obzir rezultate provedenog istraživanja, preporučuje se uključivanje profilaktičnih i terapijskih mjera za prevenciju gingivitisa i parodontitisa u sustav cjelovite zdravstvene skrbi bolesnika s KLL-om kako bi se izbjegle eventualne neželjene komplikacije tijekom kemoterapijskog liječenja ovakvih bolesnika.

## **6. LITERATURA**

1. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994;5:78-111.
2. Albandar JM, Brown LJ, Loe H. Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1997;68:973-81.
3. Socransky SS, Haffajee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontol 2000* 1999;20:341-62.
4. Meyer J, Huynh C. [Bacterial contamination, familial occurrence and periodontal disease]. *J Parodontol* 1991;10:393-405.
5. Sandros J, Papapanou PN, Nannmark U, Dahlen G. *Porphyromonas gingivalis* invades human pocket epithelium in vitro. *J Periodontal Res* 1994;29:62-9.
6. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994;5:112-41.
7. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-78.
8. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000* 2001;25:21-36.
9. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841-50.
10. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994;65:468-78.
11. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000;2:897-906.
12. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2013;84:S70-84.
13. 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;154:830-7.



14. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012;39:1065-74.
15. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol* 2013;84:S113-34.
16. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55:21-31.
17. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:433-9.
18. Kucukcoskun M, Baser U, Oztekin G, Kiyani E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol* 2013;84:863-70.
19. Ercan E, Eratalay K, Deren O, et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontol Scand* 2013;71:553-9.
20. Mesa F, Pozo E, Blanc V, Puertas A, Bravo M, O'Valle F. Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes? *J Periodontol* 2013;84:1327-36.
21. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol* 2004;75:1274-80.
22. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 2013;11:117.
23. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol* 2013;84:S85-s105.
24. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
25. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-20.
26. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-93.

27. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 1993;22:168-74.
28. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. *J Med Life* 2013;6:244-8.
29. Dev YP, Goyal OP. Recurrent lung infection due to chronic peri-odontitis. *J Indian Med Assoc* 2013;111:127, 29.
30. Keller JJ, Wu CS, Chen YH, Lin HC. Association between obstructive sleep apnoea and chronic periodontitis: a population-based study. *J Clin Periodontol* 2013;40:111-7.
31. Saini R, Saini S, Sharma S. Periodontitis: A risk factor to respiratory diseases. *Lung India* 2010;27:189.
32. Usher AK, Stockley RA. The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil? *BMC Med* 2013;11:241.
33. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.
34. Bonten MJ, Gaillard CA, Johanson WG, Jr., et al. Colonization in patients receiving and not receiving topical antimicrobial prophylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1332-40.
35. Limeback H. Implications of oral infections on systemic diseases in the institutionalized elderly with a special focus on pneumonia. *Ann Periodontol* 1998;3:262-75.
36. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 1998;3:251-6.
37. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998;3:257-61.
38. Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dentist* 1999;19:128-34.
39. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, et al. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc* 2002;68:188-92.
40. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-13.

41. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994;62:4652-5.
42. Collins JG, Windley HW, 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994;62:4356-61.
43. Genco CA, Arko RJ. Animal chamber models for study of host-parasite interactions. *Methods Enzymol* 1994;235:120-40.
44. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:875-80.
45. Shah M, Muley A, Muley P. Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1691-5.
46. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:70-8.
47. Vano M, Gennai S, Karapetsa D, et al. The influence of educational level and oral hygiene behaviours on DMFT index and CPITN index in an adult Italian population: an epidemiological study. *Int J Dent Hyg* 2014.
48. Kistler JO, Booth V, Bradshaw DJ, Wade WG. Bacterial community development in experimental gingivitis. *PLoS One* 2013;8:e71227.
49. Pinto TM, de Freitas GC, Dutra DA, Kantorski KZ, Moreira CH. Frequency of mechanical removal of plaque as it relates to gingival inflammation: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013;40:948-54.
50. Broadbent JM, Thomson WM, Boyens JV, Poulton R. Dental plaque and oral health during the first 32 years of life. *J Am Dent Assoc* 2011;142:415-26.
51. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol* 1965;36:177-87.
52. Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Lansdowne, Virginia, July 13-17, 1996. *Ann Periodontol* 1996;1:1-947.
53. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013;62:59-94.

54. Ranganathan AT, Saraswathi PK, Albert V, Baba MG, Panishankar KH. Route of transmission might influence the clinical expression of periodontal lesions in "human immunodeficiency virus" positive patients. *Niger J Clin Pract* 2012;15:349-53.
55. Steinsvoll S, Myint M, Odden K, Berild D, Schenck K. Reduced serum IgG reactivities with bacteria from dental plaque in HIV-infected persons with periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997;24:823-9.
56. Bascones-Martinez A, Gonzalez-Febles J, Sanz-Esporrin J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent* 2014;27:63-7.
57. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:256-60.
58. Ueta E, Umazume M, Yamamoto T, Osaki T. Leukocyte dysfunction in oral mucous membrane diseases. *J Oral Pathol Med* 1993;22:120-5.
59. Pollanen MT, Paino A, Ihalin R. Environmental stimuli shape biofilm formation and the virulence of periodontal pathogens. *Int J Mol Sci* 2013;14:17221-37.
60. Byrne DP, Potempa J, Olczak T, Smalley JW. Evidence of mutualism between two periodontal pathogens: co-operative haem acquisition by the HmuY haemophore of *Porphyromonas gingivalis* and the cysteine protease interpain A (InpA) of *Prevotella intermedia*. *Mol Oral Microbiol* 2013;28:219-29.
61. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* 2003;31:135-66.
62. Fujihashi K, Beagley KW, Kono Y, et al. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am J Pathol* 1993;142:1239-50.
63. Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, et al. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993;64:400-6.
64. Takahashi K, Mooney J, Frandsen EV, Kinane DF. IgG and IgA subclass mRNA-bearing plasma cells in periodontitis gingival tissue and immunoglobulin levels in the gingival crevicular fluid. *Clin Exp Immunol* 1997;107:158-65.
65. Ranney RR. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *J Periodontal Res* 1991;26:243-54.
66. Seymour GJ, Cole KL, Powell RN. Analysis of lymphocyte populations extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. I. Identification. *J Periodontal Res* 1985;20:47-57.

67. Inada K, Yoshida M, Sasaki O, et al. Polyclonal B cell activation, endotoxin tolerance, and limulus tests of endotoxin preparations of some periodontopathogens. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994;35:67-78.
68. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res* 1998;77:16-26.
69. Yamazaki K, Nakajima T, Kubota Y, Gemmell E, Seymour GJ, Hara K. Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 1997;12:281-7.
70. Yamamoto M, Fujihashi K, Hiroi T, McGhee JR, Van Dyke TE, Kiyono H. Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases: role of Th1 and Th2 type cytokines in induction of mucosal inflammation. *J Periodontol Res* 1997;32:115-9.
71. Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J. Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29:705-9.
72. Afar B, Engel D, Clark EA. Activated lymphocyte subsets in adult periodontitis. *J Periodontal Res* 1992;27:126-33.
73. Berglundh T, Liljenberg B, Tarkowski A, Lindhe J. Local and systemic TCR V gene expression in advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998;25:125-33.
74. Sugawara M, Yamashita K, Yoshie H, Hara K. Detection of, and anti-collagen antibody produced by, CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodontal Res* 1992;27:489-98.
75. Berglundh T, Liljenberg B, Tarkowski A, Lindhe J. The presence of local and circulating autoreactive B cells in patients with advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29:281-6.
76. Yu EM, Kittai A, Tabbara IA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Concepts. *Anticancer Res* 2015;35:5149-65.
77. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
78. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32.
79. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:2153-66.
80. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575-83.

81. Yuille MR, Matutes E, Marossy A, Hilditch B, Catovsky D, Houlston RS. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. *Br J Haematol* 2000;109:794-9.
82. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010;115:187-97.
83. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:2821-6.
84. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Angelopoulou MK. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. *Hematol Oncol* 2002;20:103-46.
85. Rosenwald A, Staudt LM. Clinical translation of gene expression profiling in lymphomas and leukemias. *Semin Oncol* 2002;29:258-63.
86. Kardum-Skelin I, Planinc-Peraica A, Ostojic Kolonic S, et al. [Clinical and laboratory prognostic parameters for leukemic types of chronic lymphoproliferative diseases]. *Acta Med Croatica* 2008;62:351-64.
87. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
88. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:1923-30.
89. Korac P, Ajdukovic R, Kardum Paro MM, Jaksic B, Dominis M. Immunohistochemical analysis of ZAP-70 expression in chronic lymphocytic leukemia. *J Mol Histol* 2009;40:81-6.
90. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
91. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99:1023-9.
92. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:181-6.
93. Stilgenbauer S, Lichter P, Dohner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4:48-72.

94. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-14.
95. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12.
96. Montserrat E, Villamor N, Urbano-Ispizua A, et al. Treatment of early stage-B chronic lymphocytic leukemia with alpha-2b interferon after chlorambucil reduction of the tumoral mass. *Ann Hematol* 1991;63:15-9.
97. Whelan JS, Davis CL, Rule S, et al. Fludarabine phosphate for the treatment of low grade lymphoid malignancy. *Br J Cancer* 1991;64:120-3.
98. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861-8.
99. Jaksic B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol* 1981;49:405-13.
100. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v162-4.
101. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol* 1998;25:297-305.
102. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 1995;22:743-9.
103. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000;71:743-51.
104. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:356-65.
105. Palmer RM, Scott DA, Meekin TN, Poston RN, Odell EW, Wilson RF. Potential mechanisms of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. *J Periodontol Res* 1999;34:363-9.
106. Hasan S, Khan NI, Reddy LB. Leukemic gingival enlargement: Report of a rare case with review of literature. *Int J Appl Basic Med Res* 2015;5:65-7.

107. Ponce-Torres E, Ruiz-Rodriguez Mdel S, Alejo-Gonzalez F, Hernandez-Sierra JF, Pozos-Guillen Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 2010;34:275-9.
108. Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais Mde L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80:78-85.
109. Haytac MC, Antmen B, Dogan MC, Sasmaz I. Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type acute lymphoblastic leukemia. *J Periodontol* 2003;74:547-51.
110. Vural F, Ozcan MA, Ozsan GH, et al. Gingival involvement in a patient with CD56+ chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004;45:415-8.
111. Ashok L, Sujatha GP, Hema G. Estimation of salivary amylase and total proteins in leukemia patients and its correlation with clinical feature and radiographic finding. *Indian J Dent Res* 2010;21:486-90.
112. Abdullah BH, Yahya HI, Kummoona RK, Hilmi FA, Mirza KB. Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. *J Oral Pathol Med* 2002;31:55-8.
113. Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Can Dent Assoc* 2000;66:78-9.
114. Shankarapillai R, Nair MA, George R, Walsh LJ. Periodontal and gingival parameters in young adults with acute myeloid leukaemia in Kerala, South India. *Oral Health Prev Dent* 2010;8:395-400.
115. Reich E, Hiller KA. Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:379-83.
116. McCaul LK, Jenkins WM, Kay EJ. The reasons for the extraction of various tooth types in Scotland: a 15-year follow up. *J Dent* 2001;29:401-7.
117. Eklund SA, Burt BA. Risk factors for total tooth loss in the United States; longitudinal analysis of national data. *J Public Health Dent* 1994;54:5-14.
118. Takala L, Utriainen P, Alanen P. Incidence of edentulousness, reasons for full clearance, and health status of teeth before extractions in rural Finland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22:254-7.
119. Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4:104-9.
120. Hunt RJ, Drake CW, Beck JD. Eighteen-month incidence of tooth loss among older adults in North Carolina. *Am J Public Health* 1995;85:561-3.



121. Drake CW, Hunt RJ, Koch GG. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. *J Dent Res* 1995;74:675-80.
122. Chapple IL, Saxby MS, Murray JA. Gingival hemorrhage, myelodysplastic syndromes, and acute myeloid leukemia. A case report. *J Periodontol* 1999;70:1247-53.
123. Fatahzadeh M, Krakow AM. Manifestation of acute monocytic leukemia in the oral cavity: a case report. *Spec Care Dentist* 2008;28:190-4.
124. Gleeson P. Spontaneous gingival haemorrhage: case report. *Aust Dent J* 2002;47:174-5.
125. Hou GL, Huang JS, Tsai CC. Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. *Oral Dis* 1997;3:31-8.
126. Alessandrini M, Micarelli A, Mugnaini F, De Padova A, Pavone I, Bruno E. Unusual case of oral chronic lymphocytic leukemia presenting as recurrent epistaxis and asymptomatic intraoral swelling. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2012;113:455-7.
127. Angst PD, Dutra DA, Moreira CH, Kantorski KZ. Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results. *Braz Oral Res* 2011;25:544-9.
128. Angst PD, Dutra DA, Moreira CH, Kantorski KZ. Periodontal status and its correlation with haematological parameters in patients with leukaemia. *J Clin Periodontol* 2012;39:1003-10.
129. Spolidorio LC, Herrera BS, Coimbra LS, Figueiredo MN, Spolidorio DM, Muscara MN. Short-term induction of thrombocytopenia delays periodontal healing in rats with periodontal disease: participation of endostatin and vascular endothelial growth factor. *J Periodontal Res* 2010;45:184-92.
130. Sinisalo M, Aittoniemi J, Koski T, et al. Similar humoral immunity parameters in chronic lymphocytic leukemia patients independent of VH gene mutation status. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2451-4.
131. Arens R, Nolte MA, Tesselaar K, et al. Signaling through CD70 regulates B cell activation and IgG production. *J Immunol* 2004;173:3901-8.
132. Gorgun G, Holderried TA, Zahrieh D, Neuberg D, Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells. *J Clin Invest* 2005;115:1797-805.
133. Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, Prentice AG. Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:383-9.
134. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:197-209.

135. de Haar SF, Hiemstra PS, van Steenberg MT, Everts V, Beertsen W. Role of polymorphonuclear leukocyte-derived serine proteinases in defense against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 2006;74:5284-91.
136. Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-Losler B, Weingart D, Joos U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 2000;29:153-8.
137. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008;87:49-62.
138. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;98:1912-7.
139. Prasanna SJ. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011;15:359-65.
140. Meurman JH, Pyrhonen S, Teerenhovi L, Lindqvist C. Oral sources of septicaemia in patients with malignancies. *Oral Oncol* 1997;33:389-97.
141. Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr* 1990:61-71.
142. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2009;17:581-7.
143. Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhonen SO, Strand-Pettinen IM, Teerenhovi LM, Meurman JH. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28b:103-7.
144. Fernandes LL, Torres SR, Garnica M, et al. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2014;22:15-21.
145. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2012;20:367-73.
146. Raber-Durlacher JE, Laheij AM, Epstein JB, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. *Support Care Cancer* 2013;21:1621-7.

147. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;53:32-6.
148. Gurgan CA, Ozcan M, Karakus O, et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg* 2013;11:84-90.
149. Page RC. Periodontal diseases: a new paradigm. *J Dent Educ* 1998;62:812-21.
150. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000* 2000;23:110-20.
151. Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium* 1994;15:976, 78-82, 85-6 passim; quiz 92.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Nives Rinčić rođena je 23. kolovoza 1974. u Splitu. Osnovnu i srednju školu pohađa i završava u Splitu. Godine 1993. upisuje studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na kojemu diplomira 27. travnja 1999. s odličnim uspjehom.

Državni ispit za doktore stomatologije polaže 2000. godine. U veljači 2000. godine upisuje poslijediplomski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Magistarski rad „Korozija Co-Cr-Mo legure u različitim uvjetima“ uspješno je obranila 27. lipnja 2002. i time stekla akademski stupanj magistra biomedicinskih znanosti u području stomatologije. Poslijediplomski doktorski studij biomedicinskih znanosti upisuje 2010. godine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Od rujna 2001. do prosinca 2003. radi u Domu zdravlja Centar na poslovima doktora stomatologije u hitnoj stomatološkoj službi. Od 15. prosinca 2003. postaje djelatnik Stomatološke poliklinike u Zagrebu, gdje započinje specijalizaciju iz parodontologije. Specijalistički ispit polaže 12. travnja 2010. i od tada radi kao specijalist parodontolog u Stomatološkoj poliklinici Zagreb. Članica je Upravnog odbora Hrvatskoga parodontološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Autorica je nekoliko znanstvenih i stručnih radova. Aktivno je sudjelovala na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima i kongresima.

Majka je dvoje djece.

### **Popis objavljenih radova**

1. Rinčić N, Baučić I, Miko S, Papić M, Prohić E. Corrosion Behaviour of the Co-Cr-Mo Dental Alloy in Solutions of Different pH Values. *Coll Antropol.* 2003; 27 (Suppl): 99-106.
2. Rinčić N, Čelebić A, Baučić I, Stipetić J, Miko S, Prohić E. Otpuštanje iona iz bazne Co-Cr-Mo slitine u fosfatni pufer pH 6.0. *Acta Stomatol Croat.* 2003; 37: 13-23.
3. Rinčić N, Božić D, Rinčić G, Gaćina P, Plančak D. Evaluation of periodontal parameters in patients with early stage chronic lymphocytic leukemia. *Acta Stomatol Croat.* 2016; 50(1): 23-33.
4. Stipetić J, Čelebić A, Baučić I, Rinčić N, Čatić Al, Baučić M. Otpuštanje iona nikla iz triju različitih zubnih slitina. *Acta Stomatol Croat.* 2002; 36: 381-97.

5. Čelebić A, Stipetić J, Rinčić N, Baučić I, Miko S, Momčilović B. Trace element release from two different base alloys under conditions of imitating oral saliva. *Mengen- und Spurenelemente*. 22 (2004); 1730-5.
6. Čelebić A, Baučić M, Stipetić J, Baučić I, Miko S, Rinčić N, Ivičić N, Momčilović B. Allergy to the gold or allergy to the chromium disguise in gold? Proceedings of the 4th International Symposium: Trace Elements in Human: New Perspectives, Part I. Atena. 2003; 163-72.
7. Rinčić N, Srdjak S, Ograjšek Škunca D. Uznappedovali parodontitis kod pacijenta sa kroničnim hepatitisom – prikaz slučaja. *Medix*. 2008; 77.
8. Rinčić N, Klemenčić M, Klaić B. Okluzalna trauma i parodont. *Vjesnik dentalne medicine*. 2011; 19 (1): 29-32.

### **Kongresna priopćenja**

1. Stipetić J, Baučić I, Baučić M, Rinčić N, Čatić A, Momčilović B, Čelebić A. Ion release from three different dental alloys under in vitro conditions of imitating oral saliva as the nutritional source of trace elements (TE). *Coll Antropol*. 2002; 26: 196p.
2. Miko S, Čelebić A, Baučić I, Čatić A, Rinčić N, Baučić M, Stipetić J. Trace Elements (TE) Release as Nutritional Supplement of Daily Needs From Three Different Dental Alloys Under in Vitro Simulation of Dental Plaque. *Coll Antropol*. 2002; 26: 136p.
3. Čelebić A, Stipetić J, Rinčić N, Čatić A, Baučić I, Filipović-Zore I, Bratolić V, Prohić E. Trace Elements (TE) Release From Two Different Base Alloys Under Conditions Imitating Oral Saliva. *Acta Stomatol Croat*. 2002; 36(3): 347, Abs. No 91.
4. Stipetić J, Čatić A, Čelebić A, Baučić I, Rinčić N, Čatić A, Rajić-Meštrovic S. Investigation of Ion Release From Ni-Cr Alloy in Various Acidity Conditions. *Acta Stomatol Croat*. 2002; 36(3): 384, Abs. No 93.
5. Baučić I, Baučić M, Stipetić J, Čelebić A, Rinčić N, Bratolić V, Miko S. A Comparison of Trace Element (TE) Release From High Noble Au-Pt Alloy and Base Co-Cr-Mo Alloy Under in Vitro Conditions Imitating Oral Saliva. *Acta Stomatol Croat*. 2002; 36(3): 346. Abs. No 90.

6. Baučić I, Čelebić A, Baučić M, Stipetić J, Rinčić N, Prohić E, Miko S. Biokorozijnsko ponašanje plemenite zlatno-platinske legure (Au-Pt) u otopinama različitog sastava i pH vrijednosti. Knjiga sažetaka, II. Stomatološki dani BiH. Sarajevo, 2003; 26.
7. Stipetić J, Čelebić A, Baučić I, Čatić A, Baučić M, Rinčić N, Klaić B. Biokorozijnsko ponašanje bazne NiCr legure u otopinama različitog sastava i različitih pH vrijednosti. Knjiga sažetaka, II. Stomatološki dani BiH. Sarajevo, 2003; 31.
8. Rincic N, Leusic TJ. Correction of damaged functional relationships caused by periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2012; 39 (Suppl):196.
9. Rincic N, Pazin B. Periapical inflammation and endodontic treatment outcome in diabetes mellitus patient. 16th Biennial Congress of the European Society of Endodontology, Lisbon, 2013; Book of abstracts: 98-9.
10. Klemencic M, Pazin B, Rincic N, Pater Henigsman Lj. The role of endodontics in the treatment of severe periodontal lesions. 16th Biennial Congress of the European Society of Endodontology, Lisbon, 2013; Book of abstracts: 98.
11. Rincic N, Klemencic M, Badovinac A, Domic T. Combined endo-paro lesion as a result of secondary occlusal trauma – a case report. *J Clin Periodontol.* 2015; 42 (S17):245.