

# Povezanost menopauze i parodontitisa

---

**Brajdčić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:127:674978>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Ana Brajdić

# **POVEZANOST MENOPAUZE I PARODONTITISA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Katedri za ginekologiju i opstetriciju KBC-a Sestre milosrdnice, Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, pročelnik Katedre za ginekologiju i opstetriciju, KBC Sestre milosrdnice, Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Vanja Nekich, prof. hrv. jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Michael Nekich, stalni sudski tumač za engleski jezik

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 39 stranica

0 tablica

0 slika

CD

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Kuni na uloženom vremenu, stručnim savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Hvala obitelji na pruženoj podršci, razumijevanju i strpljenju tijekom mojeg školovanja.

Zahvaljujem se prijateljima, posebno Margareti i Nikolini na nesebičnoj pomoći i lijepim uspomenama.

Veliko hvala Ninibu na ljubavi, podršci i vjeri u mene.

Najveću zahvalu upućujem svojoj majci Marini čija je bezuvjetna ljubav od mene učinila osobu koja jesam.

## **POVEZANOST MENOPAUZE I PARODONTITISA**

### **Sažetak**

Parodontitis je upalna bolest multifaktorske etiologije. Bakterijski biofilm je ključan, ali ne i odlučujući faktor za razvoj, jačinu i progresiju parodontne bolesti. Promjene parodontnih tkiva koje se događaju tijekom fizioloških razdoblja, među kojima je menopauza, te prilikom primjene hormonske terapije, pobudile su interes za razjašnjavanje utjecaja hormonalnih promjena na parodont. Tijekom menopauze dolazi do promjena razine hormona, a te promjene se odražavaju i na usnu šupljinu. Najviše je pogođeno parodontno zdravlje, a često se javlja i neugodan osjećaj suhoće usta uz moguće smanjenje salivacije i sindrom pekućih usta. Hormonska nadomjesna terapija koja se koristi za liječenje bolesti i za ublažavanje neugodnih simptoma menopauze pokazala je poboljšanje zdravlja usne šupljine. Osteoporoza se javlja kao dugoročna posljedica manjka estrogena. Uzrokuje smanjenje visine alveolarnog grebena, a istraživanjima se uočila i veća prisutnost bezubosti u osteoporotičnih žena. Osteoporoza se ne smatra etiološkim faktorom parodontitisa, no smatra se da ima utjecaj na progresiju i jačinu uspostavljene bolesti. Od 90-ih godina prošlog stoljeća razmatra se primjena bisfosfonatnih lijekova koji se koriste u terapiji osteoporoze, kao terapija parodontitisa. Ustanovljeno je da hormoni mogu promijeniti odgovor domaćina na plak i tako neizravno pridonijeti parodontitisu. Budući da parodontitis predstavlja rizik za opće zdravlje koje je već kompromitirano promjenama vezanim uz starenje i hormonalne promjene, a može se spriječiti, neophodno isticati važnost prevencije. Svrha rada je pregledom dostupne literature prikazati kako promjene koje se događaju tijekom menopauze utječu na parodontna tkiva te razvoj i tijek bolesti.

**Ključne riječi:** Menopauza; osteoporoza; bisfosfonati; parodontitis; estrogen; hormonalna nadomjesna terapija

# **THE RELATIONSHIP BETWEEN MENOPAUSE AND PERIODONTAL DISEASE**

## **Summary**

Periodontitis is an inflammatory disease with a multifactorial etiology. Bacterial biofilm is a key factor, but not decisive for the development, severity and progression of periodontal disease. Periodontal tissue changes that occur during physiological periods, including menopause, and during the use of hormone therapy, have aroused interest in elucidating the impact of hormonal changes on the periodontium. During menopause, hormone levels change, and these changes are noticeable in the oral cavity. Periodontal health is most affected in these circumstances and is often accompanied by an unpleasant dry mouth feeling, often coinciding with a reduction in salivation and the presence of burning mouth syndrome. Hormone replacement therapy used to treat the disease and alleviate unpleasant menopause symptoms has been shown to improve oral health. Osteoporosis occurs as a long-term consequence of estrogen deficiency. It causes a decrease in the height of the alveolar ridge, and research has shown a greater presence of edentulousness in osteoporotic women. Osteoporosis is not considered an etiological factor associated with periodontitis, but is thought to have an impact on the progression and severity of the disease. Since the 1990s, the use of bisphosphonate drugs in treating osteoporosis is seen as treatment for periodontitis. Findings show that hormones can alter host response to plaque and thus indirectly contribute to periodontitis. Given that periodontitis poses a risk to general health which is already compromised by age-related changes and hormonal changes, and can be prevented, emphasizing the importance of prevention is important. The purpose of this paper is to review the available literature showing that changes occurring during menopause affect periodontal tissues as well as the onset and course of the disease.

**Keywords:** Menopause; osteoporosis; bisphosphonates; periodontitis; estrogen; hormone replacement therapy

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. MENOPAUA.....	3
2.1. Simptomi i dugoročne posljedice menopauze.....	5
2.1.1. Osteoporoza.....	6
2.1.2. Bisfosfonati .....	7
3. PARODONTNE BOLESTI .....	9
3.1. Gingivitis.....	10
3.2. Parodontitis.....	10
3.2.1. Etiologija parodontitisa .....	11
3.2.2. Mikrobiologija parodontitisa.....	12
3.2.3. Dijagnoza parodontitisa.....	13
3.2.4. Terapija parodontitisa.....	15
4. ESTROGEN, PROGESTERON I NJIHOV UTJECAJ NA USNU ŠUPLJINU .....	17
4.1. Estrogeni.....	18
4.2. Progesteron.....	19
4.3. Utjecaj ženskih spolnih hormona na usnu šupljinu .....	20
4.3.1. Hiposalivacija i kserostomija .....	20
4.3.2. Utjecaj estrogena i progesterona na gingivu .....	21
4.3.3. Utjecaj estrogena i progesterona na parodontni ligament .....	22
4.4. Hormonalna nadomjesna terapija.....	23
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. LITERATURA.....	30
8. ŽIVOTOPIS .....	38

## **Popis skraćenica**

A.a – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

API – aproksimalni plak indeks (eng. approximal plaque index)

BOP – krvarenje pri sondiranju (eng. bleeding on probing)

BRONJ – bisfosfonatima inducirana osteonekroza čeljusti (eng. bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

CAL – klinički gubitak pričvrstka (eng. clinical attachment loss)

FSH – folikulostimulirajući hormon (eng. follicle-stimulating hormone)

HRT – hormonalna nadomjesna terapija (eng. hormone replacement therapy)

IL-1 – interleukin-1

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$

IL-6 – interleukin-6

OPG – osteoprotegerin (eng. osteoprotegerin)

PBI - indeks krvareće papile (od engl. papilla bleeding index)

PD – dubina sondiranja (od eng. probing depth)

PDL – parodontni ligament

P.g – *Porphyromonas gingivalis*

PI – plak indeks

RANKL – receptor aktivator jezgrinog čimbenika  $\kappa$ B ligand (eng. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand)

T.d – *Treponema denticola*

T.f – *Tannerella forsythensis*

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze alfa (eng. tumor necrosis factor alpha)





Žena kroz svoj život prolazi kroz različite faze koje uzrokuju promjene u razini cirkulirajućih spolnih hormona. Počevši od menarhe, preko generativnog perioda, koje obuhvaća redovite menstruacijske cikluse i trudnoće pa sve do menopauze, spolni hormoni djeluju ne samo na reproduktivni sustav već uzrokuju promjene i u ostalim sustavima. Menopauza je fiziološki proces u kojemu jajnici prestaju proizvoditi hormone što se ponajviše odnosi na estrogen i progesteron. Promjene koje uzrokuje nedostatak ovih hormona se počinju osjećati nekoliko godina prije potpunog prestanka menstruacijskih ciklusa.

Receptori za estrogen su nađeni u oralnoj sluznici pa stoga izravno djelovanje hormona ne zaobilazi ni usnu šupljinu. Najčešći oralni simptomi koji se javljaju u menopauzi su sindrom pekućih usta, kserostomija i parodontitis.

Početak i trajanje menopauze su individualni, ali se očekuje da će žena u tom razdoblju provesti 25 - 30 godina. Tijekom tog dugog razdoblja, zbog manjka estrogena dolazi do razvoja osteoporoze. Upravo se osteoporoza najviše pokušava dovesti u vezu s razvojem parodontitisa. Rezultati in vitro ispitivanja upućuju na upalnu prirodu osteoporoze (1).

Još uvijek postoji tek mali broj kontroliranih studija o utjecaju hormonalnih promjena tijekom menopauze na parodontna tkiva te su točni utjecaji na molekularnoj razini još uvijek nepoznanica koju bi trebalo istražiti.

Parodontitis je bolest multifaktorske etiologije. Razumijevanje faktora koji utječu na njegov nastanak, tijek i jačinu bitno je kako za prevenciju, tako i za terapiju bolesti. Za sada se zna da se parodontitis ne razvija u osoba s besprijeckornom oralnom higijenom. Parodontna bolest predstavlja rizik za druge bolesti pa se očuvanjem parodontnog zdravlja djeluje na očuvanje općeg zdravlja koje bi trebalo biti središnji cilj svakog liječnika.

Cilj ovog rada je prikazati promjene koje se događaju u menopauzi te utjecaj tih promjena na razvoj i tijek parodontitisa.

## **2. MENOPAUZA**

Menopauza je razdoblje u životu žene kada menstruacijski ciklus trajno prestaje kao posljedica smanjenog lučenja estrogena i progesterona zbog progresivnog smanjenja funkcije jajnika (2, 3). Predstavlja normalni fiziološki proces koji se klinički dijagnosticira izostankom menstruacijskog krvarenja tijekom dvanaest uzastopnih mjeseci, a da taj izostanak menstruacijskog krvarenja nije vezan uz trudnoću ili terapiju (2, 4). Dob nastupa menopauze široko varira od 40 do 58 godina, ali većina žena uđe u menopauzu u dobi od 50 do 52 godine (3, 5).

Uz pojam menopauze, potrebno je definirati i pojmove predmenopauze ili perimenopauze i poslijemenopauze ili postmenopauze.

Predmenopauza je razdoblje prije menopauze koje počinje nekoliko godina prije same menopauze i traje sve do godine dana od pojave amenoreje, a obilježeno je značajnim promjenama plodnosti i fluktuacijama razine spolnih hormona (6, 7). Za većinu žena počinje u srednjim četrdesetim godinama, obično pet godina prije nastupa menopauze što predstavlja prosječnu dob od 47 godina i dijeli se na rani tranzicijski period kada su ciklusi još uvijek uglavnom redoviti te kasni tranzicijski period kada amenoreja traje barem šezdeset dana pa sve do zadnje menstruacije. U razdoblju perimenopauze zbog odumiranja preostalih folikula i granuloznog sloja slabi funkcija jajnika tako da je to razdoblje karakterizirano postupnim smanjenjem proizvodnje steroidnih hormona u jajnicima i smanjenjem plodnosti. Te promjene dovode do razvoja simptoma hormonskog disbalansa i/ili nedostatka hormona: postupni poremećaj menstruacijskog ciklusa, iregularno menstrualno krvarenje, vazomotorne tegobe koje se prezentiraju kao valovi vrućine i noćna znojenja, smanjenje koncentracije i depresija, smetnje spavanja i umor, porast tjelesne mase, pad libida i urogenitalne smetnje kao urinarna inkontinencija prilikom kašljanja i kihanja, povećan nagon za mokrenjem (6, 8).

Menopauza je zadnja menstruacija u životu žene i označava kraj menstrualnih ciklusa i plodnosti za ženu. Nastupa kada se proizvodnja estrogena i progesterona svede na ništicu zbog iscrpljenja jajnika i kada prođe godina dana bez menstrualnog krvarenja. Srednja dob nastupa menopauze je 51 godina, a traje godinu dana. Prvi znak menopauze su neredoviti menstrualni ciklusi koji bi trebali potpuno prestati unutar četiri godine jednom kada se pojavi neredovitost. Tipični simptomi menopauze se javljaju još za vrijeme perimenopauze kao odgovor na hormonski disbalans, a potom i nedostatak spolnih hormona: dobivanje na tjelesnoj masi, osobito nakupljanje masti u abdominalnom području, valovi vrućine, noćna znojenja, umor i smetnje spavanja, pad libida, promjene raspoloženja, glavobolje (3).

Postmenopauza je razdoblje nakon menopauze, odnosno nakon posljednje menstruacije (6). Početkom postmenopauze dominiraju visoke vrijednosti folikulostimulirajućeg hormona (eng. follicle-stimulating hormone - FSH) što označava prestanak funkcije jajnika (8). Dijeli se na ranu postmenopauzu u kojoj još uvijek dominiraju prethodno nabrojeni simptomi i na kasnu postmenopauzu, poslije 70. godine, kada se počnu pojavljivati dugoročne posljedice nedostatka estrogena: učestaliji nastanak osteoporoze, učestaliji razvoj kardiovaskularnih bolesti, rizik razvoja dijabetesa, kognitivnih problema i demencije, povećan rizik razvoja raka dojke i karcinoma tijela maternice, rast rizika inzulinske rezistencije (6).

### **2.1. Simptomi i dugoročne posljedice menopauze**

Slabljenje funkcije jajnika i posljedične promjene razine cirkulirajućih hormona te na kraju i prestanak njihovog lučenja uzrokuju niz simptoma koji se počinju javljati godinama prije same menopauze i ne prestanu jednom nakon zadnje menstruacije. Budući da znatno utječu na svakodnevno funkcioniranje i umanjuju kvalitetu života žena u predmenopauzi i postmenopauzi, vrijedno ih je spomenuti. Promjene menstrualnog ciklusa u vidu iregularnih menstrualnih ciklusa, neurednih krvarenja iz maternice te sve dužih perioda amenoreje svakako su jedan od prvih znakova promjena u razini cirkulirajućih hormona. Najučestaliji među simptomima koji se javljaju još u perimenopauzi su vazomotorni simptomi koji se očituju kao valovi vrućine i noćna znojenja. Žene obično valove vrućine osjećaju kao iznenadan osjećaj vrućine na koži. Taj osjećaj je koncentriran na lice i prsni koš, a zatim se brzo proširi cijelim tijelom. Traje dvije do četiri minute, često je praćen obilnim znojenjem, a mogu se javiti i palpitacije. Nakon toga može uslijediti osjećaj hladnoće praćen drhtanjem. Javljanje valova vrućine tijekom sna uzrokuje noćno znojenje. Zbog vazomotornih tegoba u menopauzi se žene najčešće javljaju liječniku, a kao terapijska mogućnost nudi im se nadomjesna terapija estrogenom. Ostali simptomi uključuju smetnje spavanja, nesanicu, umor, javljaju se promjene raspoloženja pa žene postaju razdražljive, anksiozne, povećava se incidencija depresije. Kognitivna funkcija je smanjena i kao posljedica starenja i kao posljedica manjka estrogena, a očituje se smetnjama koncentracije, slabijim pamćenjem i zaboravljivošću. Žene se žale na pad libida i javljaju se urogenitalne smetnje kao posljedica atrofije: vaginalna suhoća, povećan nagon za mokrenjem, urinarna inkontinencija, infekcije urinarnog trakta (9).

Postmenopauza je obilježena promjenama koje nastaju kao posljedica gubitka estrogena i njegovih pozitivnih učinaka ponajviše na kardiovaskularni sustav, kosti i središnji živčani

sustav. Zbog gubitka zaštitnih funkcija estrogena na kardiovaskularni sustav te starenja, raste rizik od kardiovaskularnih bolesti te je u dobi od 75 do 79 godina rizik od bolesti srca jednak kao i u muškaraca iste dobi (10). Estrogen je odgovoran za ravnotežu između resorpcije i odlaganja nove kosti, smanjuje resorpciju kosti te potiče aktivnost osteoblasta, a njegov manjak je jedan od glavnih uzroka osteoporoze u postmenopauzalnih žena (9). Kao posljedica i starenja i manjka estrogena u starijoj životnoj dobi se javlja demencija, a Alzheimerova bolest kao najčešći oblik demencije je tri puta učestalija u žena (11).

### **2.1.1. Osteoporoza**

Osteoporoza je koštana bolest koja se definira gubitkom koštane mase, čvrstoće i dovodi do lomova. Osteoporozu karakterizira gubitak minerala i osteoida. Najčešće se osteoporoza javlja u žena u postmenopauzi i općenito u starijoj životnoj dobi.

Postoje dvije vrste osteoporoze, a to su generalizirani i lokalizirani oblik. Prijelomi kosti, multipli mijelom i reumatoidni artritis uzrokuju lokaliziranu osteoporozu (12). Generaliziranom obliku pripadaju primarna i sekundarna osteoporoza. Generalizirana sekundarna osteoporoza ima poznat uzrok kao što je hipogonadizam, endokrinopatija, upalna stanja, hematološke bolesti, malapsorpcija, tumori, genetske bolesti, terapija kortikosteroidima itd. (13). Generalizirana primarna osteoporoza se dijeli na dva tipa. Osteoporoza u postmenopauzi je tip 1 što podrazumijeva da ovaj tip osteoporoze pogađa žene poslije 50 godine života zbog manjka hormona kao što su estrogen i androgeni. Tip 2 se pojavljuje zbog starosti u oba spola, ali dva puta češće u žena nego u muškaraca (12).

Etiološki je osteoporoza povezana s različitim čimbenicima, a to su prehrana manjkava kalcijem i vitaminom D, manjak estrogena, pušenje, lijekovi i bolesti te smanjena fizička aktivnost.

Manjak estrogena do kojeg dolazi tijekom i nakon menopauze uzrokuje stvaranje više osteoklasta što dovodi do disbalansa između broja osteoklasta i osteoblasta i posljedično do ubrzane i povećane resorpcije kosti što dovodi do gubitka mase i čvrstoće kosti te lomova (14).

Različite studije podržavaju postojanje veze između osteoporoze i parodontne bolesti. Većina njih pokazuje da je niska gustoća kosti neizravno povezana s gubitkom visine alveolarne kosti i zubi (15). Kontrolirana klinička studija je pokazala mogućnost veze između osteoporoze alveolarne kosti i smanjenja otpornosti parodonta na infekciju i nastanak parodontitisa (16).

Koštana homeostaza je pod kontrolom nekoliko hormona kao što su estrogen, kortizol, testosteron i hormoni paratiroidne i tiroidne žlijezde. Nova istraživanja su pokazala da neki od tih hormona igraju ulogu u regulaciji upalnih procesa (17, 18). U prošlosti se osteoporoza nije gledala kao imunološki disbalans, ali nova istraživanja su pokazala da povećanje proinflammatoryh citokina: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i faktor tumorske nekroze alfa (eng. tumor necrosis factor alpha- TNF- $\alpha$ ) ne samo da djeluje na koštanu remodelaciju sistemski nego i lokalno. Ti citokini negativno djeluju na odgovor tkiva na nastanak parodontne bolesti (19, 20).

### **2.1.2. Bisfosfonati**

Bisfosfonati su analozi pirofosfata. Bisfosfonati se dijele na neaminobisfosfonate i aminobisfosfonate. Na tržištu su se pojavili u tri generacije. Bisfosfonati igraju ulogu u sprječavanju resorpcije kosti inhibirajući osteoklastične receptore u kosti i zato se danas alendronat, ibandronat, risedronat i zoledronat smatraju lijekovima zlatnog standarda protiv osteoporoze kod žena u postmenopauzi (21). Bisfosfonati djeluju na remodelaciju kostiju kroz različite mehanizme. Povezuju hidroksiapatit i blokiraju otapanje kosti i sprječavaju aktivaciju osteoklasta te time smanjuju brzinu resorpcije kostiju i povećavaju aktivnost osteoblasta (22).

Dokazane nuspojave bisfosfonata su nefrotoksičnost, problemi probavnog sustava u vidu mučnine, abdominalnih bolova, ulkusa i reakcije akutne faze (23).

Osteonekroza čeljusti ozbiljna je komplikacija ovih lijekova. Osteonekroza ili ishemijska nekroza se događa radi trajnog ili privremenog uništavanja vaskularizacije u kosti što dovodi do smrti kosti i na kraju do resorpcije koštane mase.

Istraživanjem korelacije između parenteralne terapije bisfosfonatima i osteonekroze čeljusti 2005. godine, došlo se do naziva bisfosfonatima inducirana osteonekroza čeljusti (eng. bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw- BRONJ) za taj oblik osteonekroze (24).

Krajem prošlog stoljeća znanstvenike je zainteresirala mogućnost upotrebe bisfosfonata u terapiji parodontne bolesti. Našli su da bisfosfonati inhibiraju napredak parodontitisa u istraživanjima na životinjama i regeneriraju alveolarnu kost kod osoba koje boluju od parodontitisa (25).

Istraživanje iz 1994. godine je pokazalo da visoke doze bisfosfonata potiču destrukciju parodonta i nastanak infekcije. To se objašnjava time da velike doze bisfosfonata dovode do

lokalnog izlučivanja protuupalnih citokina poput IL-6 i interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) koji inhibiraju mehanizam parodontološkog cijeljenja (26).



### **3. PARODONTNE BOLESTI**

Parodontne bolesti su različita stanja koja zahvaćaju tkiva koja okružuju zub-parodont. Parodont se sastoji od parodontnog ligamenta, gingive, cementa korijena i alveolarne kosti, a povezuje zub s kosti te optimalno prenosi sile sa zuba na okolnu kost (27). Parodontne bolesti i stanja je potrebno klasificirati kako bi se u kliničkom radu olakšalo postavljanje ispravne dijagnoze i kako bi se u skladu s tim provela odgovarajuća terapija. Uz to, koriste se i u znanstvenom radu za istraživanje etiologije i patogeneze te tijeka bolesti i mogućnosti liječenja. Kroz povijest postoji nekoliko klasifikacija parodontnih bolesti i stanja, a najnovija klasifikacija parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja predstavljena je na Svjetskoj radionici 2017. godine. „Zaključci Radionice objavljeni su u obliku 19 preglednih radova i četiri konsenzusna izvješća u časopisima Journal of Clinical Periodontology i Journal of Periodontology“ (28).

### **3.1. Gingivitis**

Gingivitis je upala gingive koja ponajprije nastaje kao odgovor na bakterijski plak. Zdrava gingiva je blijedoružičaste boje, keratinizirana, izgleda poput narančine kore i čvrsto je priljubljena uz kost. Dijagnoza gingivitisa se postavlja klinički. Upaljena gingiva je crvena, edematozna što vidimo kao gubitak inače dobro definiranog ruba i uobičajenog izduženog izgleda papila, promijenjene konzistencije, a pri blagom sondiranju krvari i javlja se nelagoda. Pacijenti se najčešće žale na krvarenje prilikom četkanja zuba i neugodan miris, a mogu se žaliti i na osjetljivost prilikom četkanja i hranjenja te izgled (27).

Gingivitis je reverzibilno stanje koje se liječi mjerama oralne higijene i uklanjanjem predisponirajućih faktora. Budući da gingivitis najčešće ne boli, pacijenti rijetko traže pomoć. Neliječeni gingivitis može progredirati u parodontitis (27).

Gingivitis uzrokovan plakom se liječi kontrolom plaka. Plak je moguće jedino mehanički ukloniti tako da se preporučuje četkanje zuba dva puta dnevno. Kemijska kontrola plaka je učinkovita opcija za pacijente s ograničenjima. Kao dodatak samokontroli plaka, preporučuju se 2 - 4 puta godišnje profesionalno uklanjanje tvrdih i mekih naslaga kod stomatologa (27).

### **3.2. Parodontitis**

Parodontitis je kronična upalna bolest pričvrsnog aparata zuba karakterizirana gubitkom pričvrstka, nastankom parodontnih džepova i resorpcijom alveolarne kosti što naposljetku može dovesti do gubitka zuba. Budući da se radi o kroničnoj bolesti, karakteriziraju ga razdoblja

sporog napredovanja i akutne egzacerbacije. Uz karijes, jedan je od glavnih uzroka gubitka zuba i žvačne disfunkcije. Osim problema do kojih dovodi u usnoj šupljini, utječe i na opće zdravlje predstavljajući rizik za kardiovaskularne bolesti, komplikacije u trudnoći, komplikacije dijabetesa, respiratornih infekcija, kronično zatajenje bubrega, reumatoidni artritis, kraći životni vijek. Kvaliteta života osoba s parodontitisom je narušena (27).

### **3.2.1. Etiologija parodontitisa**

Parodontitis je bolest multietiološke prirode. Najčešći etiološki faktor su mikroorganizmi iz biofilma ili mikrobnog plaka. Najvažniji parodontni patogeni su *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a), *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Treponema denticola* (T.d) i *Tannerella forsythensis* (T.f). No, nisu samo bakterije te koje će dovesti do razvoja bolesti. Različiti faktori rizika u pojedinaca koji su skloni parodontitisu povećavaju mogućnost razvoja bolesti te utječu na kliničku sliku i progresiju bolesti (27).

Najvažniji među njima je pušenje. Pušenje preko citokina i adhezijskih molekula dovodi do promjena vaskulature, humoralnog i staničnog imunskog odgovora i upalnog odgovora. Njegov rizik ovisi o trajanju pušenja i dnevnoj količini popušanih cigareta. Parodontni patogeni više koloniziraju plitka mjesta kod pušača, dok su razlike u subgingivnoj flori manje u dubokim džepovima. Progresija bolesti u pušača je brža, a odgovor na terapiju lošiji. Prestanak pušenja pozitivno djeluje na parodont: usporava progresiju gubitka kosti, smanjuje rizik gubitka zuba. Ono što je karakteristično za pušače je da su znakovi upale, napose crvenilo gingive i krvarenje nakon sondiranja (eng. bleeding on probing - BOP), prikriveni (27).

Dijabetes povećava težinu i prevalenciju parodontitisa. Povećanom riziku od parodontitisa pridonose dijabetes s ranim početkom, dugogodišnji dijabetes i slaba metabolička kontrola koja izuzetno utječe na progresiju bolesti. Osobe koje boluju od dijabetesa imaju veći rizik od gubitka pričvrstka ili alveolarne kosti. Veza između dijabetesa i parodontitisa je obostrana. Parodontitis pogoršava dijabetes tako što smanjuje kontrolu šećera u krvi. Budući da je veza obje bolesti obostrana, parodontna terapija je korisna u kontroli i parodontitisa, ali i dijabetesa (27).

Promjene u razini cirkulirajućih hormona tijekom fizioloških (pubertet, menstruacije, trudnoća, menopauza) i nefizioloških stanja (hormonalni kontraceptivi, hormonska nadomjesna terapija) rezultiraju promjenama u parodontnim tkivima. Ciljno mjesto steroidnih hormona je gingiva. Učinci estrogena i progesterona se posebno izraženi u razdobljima hormonalne fluktuacije.

Osteopenija/osteoporoza u postmenopauzalnih žena je faktor koji se istražuje u novije vrijeme, a o kojem je već bilo riječi (27).

Od ostalih faktora bitno je spomenuti genetiku. Istraživanja na blizancima su dala uvjerljive dokaze o genetskoj predispoziciji za razvoj bolesti parodonta. Isto tako, lijekove (ciklosporin A, fenitoin natrij, nifedipin) koji uzrokuju povećanja gingive koja su potpomognuta plakom i posljedičnom upalom te terapiju imunosupresivnim lijekovima ili imunokompromitirajuće bolesti (infekcija HIV-om), hipovitaminozu vitamina C, dob, lošu oralnu higijenu, socioekonomski status, stres (27).

### **3.2.2. Mikrobiologija parodontitisa**

Ubrzo nakon rođenja počinje kolonizacija usne šupljine brojnim bakterijskim vrstama. Procjenjuje se da oko pet stotina bakterijskih vrsta može kolonizirati usnu šupljinu. Bakterije se nagomilavaju na oralnim površinama i uspostavljaju kompleksni bakterijski metabolizam te uzrokuju nastanak karijesa, gingivitisa, parodontitisa i stomatitisa. Prijenos bakterija koje koloniziraju usnu šupljinu odvija se najprije vertikalnim putem, najčešće je to s majke na dijete i kasnije horizontalnim putem, u vrtiću s jednog djeteta na drugo i kasnije s jednog na drugog pojedinca (29).

Područje orofarinksa i usne šupljine najprije koloniziraju skupine streptokoka (*S. intermedius*), stafilokoka (*S. aureus*), peptostreptokoka (*P. anaerobius*), aktinomiceta (*A. naeslundii*) i parvimonasa. Radi se uglavnom o komenzalnoj, aerobnoj, Gram-pozitivnoj bakterijskoj flori male patogenosti. Unatoč brojnim bakterijama prisutnim u usnoj šupljini, ne dolazi do destrukcije potpornih struktura zuba zbog postojanja ravnoteže omjera komenzalnih bakterija i parodontnih patogena. Do razvoja bolesti dolazi kada je narušena ravnoteža omjera patogenih i komenzalnih bakterija, odnosno kada broj patogena raste, a imunološki odgovor domaćina je slab. Kao glavni parodontni patogeni navode se A.a i bakterije crvenog kompleksa (P.g, T.d, T.f) te *Campylobacterrectus* (C.r), *Eikenella corrodens* (E.c) i mnoge druge. Te bakterije su Gram-negativne, anaerobne, smještene u dubljim slojevima plaka. Vrlo često nisu dostupne čišćenju i vrlo su otporne na antibiotsko liječenje. Svojim umnažanjem, metabolizmom i interakcijom stvaraju uvjete koji pogoduju nastanku parodontne bolesti (29).

Već nekoliko minuta nakon čišćenja zuba stvara se pelikula na površini zuba. Pelikula se sastoji od glikoproteina i fosfoproteina iz sline te odljuštenih epitelnih stanica. To je prozirna, mekana struktura koju nije moguće vidjeti golim okom, a budući da nije mineralizirana, može se

sastrugati. Takva ljepljiva podloga omogućuje adheziju primarnih kolonizatora te njihovo razmnožavanje. Primarni kolonizatori su streptokoki i aktinomicete koji omogućuju sidrenje drugih mikroorganizama i njihovo umnožavanje. Sposobnost adhezije je jedan od najvažnijih faktora virulencije. Ako se zubi ne četkaju 24 sata, na njihovoj površini se stvara zubni plak ili biofilm. U procesu sazrijevanja plaka stvaraju se nakupine izvanstaničnih polisaharida što povećava višeslojnost bakterijskih naslaga i smanjuje koncentraciju kisika unutar plaka pa metabolizam iz aerobnog prelazi anaerobni. Stoga u bakterijskom plaku počinju dominirati obligatno anaerobne i fakultativno anaerobne bakterije. U dubljim slojevima plaka se stvaraju uvjeti potrebni za rast bakterija koje povezujemo s parodontnom bolešću (29, 30).

Bakterije koje su u bakterijskom plaku usko vezane za razvoj parodontitisa su A.a te bakterije crvenog kompleksa (P.g, T.d i T.f). Razlog tako uske povezanosti su brojni i snažni faktori virulencije ovih bakterija u usporedbi s ostalim bakterijama dentalnog plaka. Te bakterije luče različite toksine, od kojih je najpoznatiji leukotoksin. Leukotoksin je izrazito citotoksičan i ima antigensko djelovanje. Ima sposobnost inhibicije komponenti obrambenog sustava domaćina, polimorfonuklearnih leukocita i sposobnosti ekspresije imunoglobulina. Parodontopatogene bakterije sposobne su invadirati unutar stanica oralnog epitela. Tako postaju nedostupne stanicama imunološkog sustava na mjestu upale. U doticaju s epitelnim stanicama bakterije izlučuju brojne stanične enzime koji suprimiraju imunološki odgovor domaćina (27).

Bakterijski biofilm koji je nastao u razini slobodnog ruba gingive ima tendenciju apikalne progresije. Na taj način mikroorganizmi koji su uklopljeni u plak invadiraju subgingivne prostore. Ako plak perzistira, bakterije različitim toksinima, prodiranjem u oralni epitel te lučenjem bakterijskih enzima uz stanje smanjenog imunološkog odgovora domaćina dovode do stvaranja parodontnih džepova koji su ispunjeni patogenima i upalnim infiltratom (31).

### **3.2.3. Dijagnoza parodontitisa**

Prvi korak u postavljanju ispravne dijagnoze je detaljno uzeta medicinska, stomatološka i parodontološka anamneza. U općemedicinskoj anamnezi neophodno je dobiti podatke o alergijama na lijekove i lokalne anestetike te o svim prethodno nabrojenim faktorima rizika: pušenje (koliko dnevno i koliko dugo), endokrinološki poremećaji (dijabetes), lijekovi koje pacijent uzima (antibiotici, imunosupresivi, antihipertenzivi, antikonvulzivi), hematološki poremećaji, infektivne bolesti (HIV), kardiovaskularni i respiratorni poremećaji, trudnoća i dr (32, 27).

U stomatološkoj anamnezi potrebno je ispitati učestalost odlazaka stomatologu te dosadašnja liječenja i operacije. Potrebno je utvrditi razlog ekstrakcija, prisutnost odstojećih ispuna i protetskih radova, oralne parafunkcije (bruksizam, stiskanje zubi), zagriz i ortodontske anomalije, poremećaje temporomandibularnog zgloba (škljocanje, škripanje, bolovi u mišićima), saniranost zubala (27).

Parodontološkom anamnezom je potrebno utvrditi osnovnu tegobu koja pacijenta dovodi parodontologu, odnosno razlog dolaska. Potom je potrebno dobiti informacije o prethodnim parodontološkim liječenjima, učestalosti uklanjanja tvrdih i mekih naslaga, simptomima, estetici dentogingivnog kompleksa, impakciji hrane, pigmentacijama kao posljedicama navika, je li pacijent uzimao antibiotike u posljednjih šest mjeseci te naposljetku i obiteljsku parodontološku anamnezu iz koje nam je bitan podatak o ranom gubitku zubi u obitelji (27).

Nakon detaljno uzete anamneze, određuje se parodontalni status. Njime se bilježi stanje oralne higijene (indeksi plaka (eng. plaque indeks - PI): aproksimalni indeks plaka (eng. approximal plaque indeks - API), indeks plaka po O'Learyju), upala (indeksi krvarenja kao krvarenje pri sondiranju (eng. bleeding on probing- BOP) ili stupnjeviti prikaz kao indeks krvareće papile (eng. papilla bleeding indeks- PBI)), dubine sondiranja (eng. probing depth- PD), gingivalne recesije, mobilnost zuba, zahvaćenost furkacija. Plak se može jednostavno detektirati laganim struganjem zubnih ploha parodontalnom sondom ili upotrebom plak revelatora. Dijeljenjem broja ploha koje su prekrivene plakom s ukupnim brojem pregledanih mjesta dobiva se postotak plak-pozitivnih ploha. Isto tako računamo i broj mjesta koja krvare nakon sondiranja. Sondiranje se provodi parodontalnom sondom uz primjenu sile od 0.20 do 0.25 N. Dubinu sondiranja računamo od ruba gingive do dna džepa, recesiju (retrakciju) gingive od caklinsko-cementnog spojišta do ruba gingive, a gubitak pričvrstka od caklinsko-cementnog spojišta do dna džepa (32).

Klinički parametri koje koristimo za postavljanje dijagnoze parodontitisa su krvarenje pri sondiranju (BOP), dubina sondiranja (PD) i klinički gubitak pričvrstka (eng. clinical attachment loss- CAL) s radiološkom potvrdom gubitka kosti. CAL se mjeri od caklinsko-cementnog spojišta do dna džepa. Pacijent ima parodontitis, ako je interdentalni CAL pronađen na dva (ili više) nesusjedna zuba ili ako je bukalni/oralni CAL  $\geq 3$  mm s džepovima  $\geq 3$  mm prisutan na dva ili više zubi. Bitno je da se izmjereni CAL ne pripisuje uzrocima nepovezanim s parodontitisom („gingivalna recesija traumatskog podrijetla, zubni karijes koji se proteže u cervikalni dio zuba, CAL-a na distalnoj strani drugog molara i povezanost s malpozicijom ili

ekstrakcijom trećeg molara, endodontska lezija koja se drenira kroz marginalni parodont ili vertikalna fraktura korijena“). Pacijent s jednom postavljenom dijagnozom parodontitisa zauvijek ostaje pacijent s parodontitisom (33).

#### **3.2.4. Terapija parodontitisa**

Nakon uzete anamneze, kliničkog pregleda i parodontalnog statusa, izrađuje se plan liječenja. Liječenje parodontitisa je dugotrajan i zahtjevan proces s ciljem zaustavljanja upale i daljnjeg napredovanja bolesti te stvaranjem uvjeta koji bi omogućili regeneraciju ili reparaciju tkiva parodonta. Terapija parodontitisa se sastoji od nekoliko koraka (32).

Prvi korak je inicijalna (nekirurška, kauzalna) parodontalna terapija. Pacijenta je potrebno motivirati i uputiti ga u oralnu higijenu. Nakon što je pacijent motiviran i dobio je upute u oralnu higijenu, uklanjaju se supragingivne i subgingivne naslage, dodatna plak-retentivna mjesta kao što su prevjesi ispuna i odstojeći rubovi protetičkih radova te grube funkcijske smetnje. Odstranjivanjem supragingivnog plaka i kamenca se ručnim ili strojnim instrumentima odstranjuju tvrde i meke naslage do 2 mm ispod ruba gingive. Supragingivna instrumentacija se završava poliranjem zuba gunicama ili četkicama uz upotrebu paste za poliranje. Subgingivne naslage se uklanjaju struganjem i poliranjem korijena. Struganje i poliranje korijena se obavlja ručnim instrumentima - kiretama. Struganjem se uklanja plak i kamenac s površine zuba, a poliranjem korijena se uklanja omekšali cement te tako površina korijena postaje tvrda i glatka. Tim postupkom smanjuje se broj bakterija prisutnih u parodontalnom džepu. Kod teških generaliziranih i izrazito progresivnih oblika bolesti, može se razmotriti antibiotsko liječenje (27, 32).

Razdoblje oporavka traje 6 - 8 tjedana nakon čega uvijek slijedi ponovna procjena parodontnog stanja - reevaluacija. Ponovno je potrebno izmjeriti parodontne indekse i ponoviti pacijentu upute o oralnoj higijeni. Nakon ponovne procjene parodontnog stanja, moraju se dobiti detalji o stupnju smanjenja gingivne upale, stupnju smanjenja dubine sondiranja, stupnju smanjenja pomičnosti zuba i stupnju poboljšanja oralne higijene. Ovisno o rezultatima inicijalne terapije pri reevaluaciji odlučuje se o daljnjem tijeku parodontološke terapije - suportivna parodontna terapija/faza održavanja ili korektivna kirurška terapija (27, 32).

Ako pacijent ima dobru oralnu higijenu ( $API < 25\%$ ) uz smanjenje dubine sondiranja i smanjenje gingivne upale ( $PBI < 12$ ) uvodi se u fazu održavanja (eng. recall). Pacijenta se u redovitim vremenskim razmacima naručuje na kontrole (32).

Ako je higijena pacijenta dobra, ali nije došlo do smanjenja dubine sondiranja i smanjenja gingivne upale, pacijent se upućuje na korektivnu kiruršku fazu terapije. Da bi pacijent bio kandidat za parodontnu kirurgiju BOP i PI moraju biti  $< 20$ . Ovisno o njegovim potrebama, suradljivosti i stanju oralne higijene mogu se odabrati različiti modaliteti kirurške parodontne terapije: resektivna, regenerativna ili mukogingivna (plastična) parodontna kirurgija (27, 32).

Liječenje žena u menopauzi s parodontitisom slijedi isti protokol. Kao i u općoj populaciji, stomatolog bi trebao biti svjestan sistemskih stanja koja su karakteristična za tu dob i lijekova koje ova skupina pacijentica koristi. Detaljno uzeta anamneza je temelj za dijagnostiku, plan i terapiju i ove skupine pacijenata koja sama po sebi ne zahtijeva drugačiji pristup (2).

Parodontitis je kronična bolest koju nije moguće izliječiti. Pravovremeno postavljenom dijagnozom i usmjeravanjem pacijenta na liječenje brzina progresije bolesti se može usporiti ili čak zaustaviti, a parodontno zdravlje unaprijediti. Unapređenje parodontnog zdravlja je put ka unapređenju općeg zdravlja budući da su parodontni džepovi potencijalna žarišta infekcije.



#### **4. ESTROGEN, PROGESTERON I NJIHOV UTJECAJ NA USNU ŠUPLJINU**

#### 4.1. Estrogeni

Estrogeni su spolni hormoni koje luče jajnici, posteljica u gravidnih žena i sjemenici u muškaraca (34). Uključeni su i u ženske i u muške reproduktivne funkcije, a u oba spola djeluju i ekstragenitalno na neuroendokrini, vaskularni, skeletni i imunološki sustav. Jasno je da su onda povezani i s mnogim bolestima i stanjima poput neplodnosti, pretilosti, osteoporoze, endometrioze, lupusom i mnogim tumorima (35). Njegovo dnevno lučenje je pod utjecajem gonadotropnih hormona adenohipofize: folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizacijskog hormona (eng. luteinizing hormone - LH) (34). Estrogeni djeluju putem unutarstaničnih estrogenih alfa i beta receptora. Maternica i hipofiza sadržavaju najviše alfa receptora, ali se oni isto tako nalaze i u jetri, hipotalamusu, kostima, dojčkama, vratu maternice i rodnici. Prema mnogim analizama beta receptori se nalaze u manjem broju tkiva. Beta receptori se predominantno nalaze u granulosa stanicama jajnika, stanicama pluća i testisa (36). Liječenje bolesti koje se vezuju uz estrogen, ciljano djeluje upravo na te receptore pa je stoga važno poznavati njihovu fiziološku ulogu.

Ljudsko tijelo proizvodi estrogene u tri oblika: estradiol, estron i estriol. Estetrol se proizvodi jedino tijekom trudnoće. Ishodišna tvar za sintezu estrogena je kolesterol. Najpotentniji endogeni estrogen je estradiol kojeg proizvode granulosa stanice u jajnicima. Estron je slab estrogen koji se sintetizira iz androgena (testosteron, androstendion) pomoću enzima aromataze u masnom tkivu i mišićima, a male količine proizvode i jajnici. Glavni je estrogen u postmenopauzi. Tako je omjer estradiola i estrona u reproduktivnom razdoblju veći od 1, a u postmenopauzi manji od 1. Estriol u većoj količini proizvodi posteljica za vrijeme trudnoće, dok je njegova proizvodnja u jajnicima gotovo beznačajna (6).

Uloge estrogena su mnogobrojne. Odgovorni su za rast i razvoj reproduktivnog sustava i sekundarnih spolnih obilježja (razvoj dojki, rast pubičnih dlaka i dlaka ispod pazuha). Reguliraju sekreciju gonadotropina za ovulaciju. Imaju ulogu u menstrualnom ciklusu kada njihovo lučenje dovodi do zadebljanja endometrija pripremajući na taj način maternicu za prihvata zygote. Igraju važnu ulogu u održavanju zdravlja kosti i očuvanju koštane mase štiteći kosti od osteoporoze. Reguliraju sintezu lipoproteina, povoljno djeluju na razinu inzulina i šećera u krvi, potiču stvaranje kolagena u koži i usporavaju njezino starenje, sprječavaju urogenitalnu atrofiju. Žene reproduktivne dobi su velikim dijelom zaštićene od kardiovaskularnih bolesti zbog protektivnog djelovanja estrogena na kardiovaskularni sustav gdje smanjuje upalu i pozitivno djeluje na metabolizam kolesterola i masti u krvi. U postmenopauzi, rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti raste i s vremenom postaje isti kao i za muškarce iste dobi (10). Imaju značajno djelovanje na mozak pozitivno utječući na mentalno

zdravlje, koncentraciju i pamćenje te igraju veliku ulogu u kontroli raspoloženja jer potiču proizvodnju serotonina. Jednostavno rečeno, kada je razina estrogena niska, snizit će se i razina serotonina. Smatra se da niska razina estrogena koja dovodi do pada proizvodnje serotonina pridonosi postporođajnoj depresiji i depresiji što se javlja u menopauzi (37).

U perimenopauzi počinju značajnije fluktuacije u razini cirkulirajućeg estradiola. Jajnik u tom razdoblju zbog folikularne atrezije, a samim time i opadanja broja jajnih stanica proizvodi manje estrogena, točnije estradiola. U ranom tranzicijskom periodu počinju se i primjećivati prvi znakovi menopauze: poremećaji u menstruacijskom ciklusu, valovi vrućine i noćno znojenje, insomnija, promjene raspoloženja. Te promjene ne moraju biti jako izražene s obzirom da ne postoji nužno pad razine estradiola. U kasnom tranzicijskom periodu dominira nedostatak estrogena, a kao odgovor na to simptomi menopauze postaju značajno izraženi te počinje gubitak gustoće kostiju. Kada nastupi menopauza, odnosno kada menstruacija izostane tijekom dvanaest uzastopnih mjeseci, granulosa stanice više ne proizvode estrogen (9, 8). S obzirom da je proizvodnja estradiola u jajnicima svedena na ništicu, glavni estrogen u postmenopauzi je estron koji se sintetizira lokalno pomoću tkivne aromataze iz cirkulirajućeg androstendiona. Njegova se proizvodnja odvija u mezenhimalnim stanicama masnog tkiva i tkiva dojke, u mozgu, osteoblastima i hondrocitima kostiju, endotelu krvnih žila i koži. Tako proizveden estrogen ne odlazi u cirkulaciju već ima lokalno djelovanje na organe u kojima je proizveden (38).

## **4.2. Progesteron**

Progesteron je gestagen kojeg luči žuto tijelo tijekom druge polovice menstruacijskog ciklusa, a tijekom trudnoće ga luči posteljica. Kao i estrogena, i njegovo je lučenje pod utjecajem gonadotropnih hormona adenohipofize. Priprema endometrij za prihvata oplodene jajne stanice inicirajući sekrecijsku fazu. Ključan je za održavanje trudnoće te tijekom trudnoće priprema tijelo za porođaj: u mliječnim žlijezdama pospješuje razvoj acinusa pripremajući ih za produkciju mlijeka te smanjuje kontrakcije miometrija (34). Također, djeluje i na kardiovaskularni sustav, središnji živčani sustav i kosti. Pokazalo se da progesteron smanjuje cerebralni edem kod traumatskih i ishemičnih ozljeda mozga. Usporava progresiju Alzheimerove bolesti te utječe na ponašanje i kognitivne sposobnosti pa se razmatra njegova primjena i u psihijatriji za kontrolu agresivnog ponašanja, anksioznosti i depresije. Moguća je njegova primjena kod dijabetičke neuropatije kao alternativa kortikosteroidima (39).

### **4.3. Utjecaj ženskih spolnih hormona na usnu šupljinu**

Promjene parodontnih tkiva tijekom puberteta, menstruacijskog ciklusa, trudnoće i menopauze su pobudile interes o utjecaju spolnih hormona na parodontno zdravlje. Parodontni patogeni se nužni za razvoj parodontnih bolesti, ali nisu dostatni faktor te su spolni hormoni predloženi kao modificirajući faktor koji utječe na razvoj, jakost i progresiju bolesti. Na parodontna tkiva djeluju estrogen, progesteron i androgeni, a receptori za spolne hormone su nađeni i u žlijezdama slinovnicama. Uz to, spolni hormoni, posebice estrogen, utječu i na mineralnu gustoću kosti (40). Promjene u usnoj šupljini tijekom menopauze vezane su ne samo uz starenje već i uz smanjenu razinu cirkulirajućeg estrogena. Problemi koji se tada javljaju uključuju hiposalivaciju i kserostomiju, sindrom pekućih usta, parodontne bolesti, osteoporoze koja zahvaća gornju i donju čeljust, povećanu incidenciju karijesa, promjene okusa (41).

#### **4.3.1. Hiposalivacija i kserostomija**

Uobičajena manifestacija postmenopauze je i hiposalivacija koja se vezuje uz subjektivan osjećaj suhoće usta ili kserostomiju. Osjećaj suhoće usta je najčešći oralni simptom na koji se žale žene u menopauzi (42). Smanjeno lučenje sline otežava svakodnevne funkcije govora, uzimanja hrane i gutanja, sluznica usne šupljine postaje sklonija infekcijama, napose kandidijazi te je povećana sklonost karijesu i ubrzano napredovanje parodontne bolesti. Može se reći da hiposalivacija smanjuje kvalitetu života (43). Kserostomija može, ali ne mora biti praćena objektivnim manjkom sline. Pacijenti se žale na smanjeno lučenje sline, ali hiposalivacija (< 0.2 mL/min) je prisutna tek u trećini svih slučajeva (44). Receptori za spolne hormone se nalaze u žlijezdama slinovnicama, a uz to, spolni hormoni su prisutni u slini te njihova koncentracija u slini uglavnom odgovara koncentraciji u krvi (45).

Minicucci i sur. su istraživali količinu izlučene sline u žena u menopauzi u usporedbi sa ženama reproduktivne dobi. Rezultati su pokazali da je količina izlučene sline manja u žena u postmenopauzi u odnosu na žene reproduktivne dobi. Moguće je da je smanjenje lučenja sline koje je uzrokovano prestankom lučenja estrogena odgovorno za osjećaj suhoće usta (43).

Yalcin i sur. su uspoređujući slinu žena u menopauzi i premenopauzi potvrdili da se lučenje sline u menopauzi smanjuje, ali i da se uvođenjem hormonalne nadomjesne terapije ono povećava te da je prevalencija kserostomije znatno veća u žena koje ne koriste hormonalnu nadomjesnu terapiju (eng. hormone replacement therapy - HRT) (46).

Istraživanjem koje je provedeno na 76 žena u menopauzi nije pronađena veza između koncentracije estradiola u slini i izraženosti kserostomije (44).

Većina autora je svojim istraživanjima dokazala da HRT povećava lučenje sline te sugerira da sastav sline ovisi o estrogenu (47, 48, 49, 50, 51), a da HRT ne utječe na količinu bakterija u slini (49).

Istraživanje koje uspoređivalo razinu progesterona u stimuliranoj i nestimuliranoj slini u žena u menopauzi sa kserostomijom došlo je do rezultata da je lučenje nestimulirane sline značajno smanjeno kao i koncentracija progesterona i u nestimuliranoj i u stimuliranoj slini u usporedbi sa ženama koje nemaju kserostomiju. Iz toga se nameće zaključak da je razina progesterona u slini povezana sa kserostomijom u menopauzi (52).

#### **4.3.2. Utjecaj estrogena i progesterona na gingivu**

Gingivalni epitel sadrži estrogene receptore cijelom svojom debljinom (45). Receptori koje nalazimo u oralnom epitelu i žlijezdama slinovnicama isključivo su estrogene receptori beta (53, 54). Steroidni spolni hormoni djeluju na fibroblaste i keratinocite gingive utječući na proliferaciju stanica, diferencijaciju i stanični rast (55). Dvije su teorije o djelovanju hormona na keratinocite i fibroblaste:

##### 1) Smanjuju učinkovitost epitelne barijere na prodor bakterija

Istraživanjima se pokazalo da spolni hormoni povećavaju metabolizam folata (56). Povećan metabolizam folata može dovesti do iscrpljenja njihovih zaliha, a budući da su bitni za regeneraciju tkiva, regeneracija tkiva će biti spriječena (57).

##### 2) Djeluju na popravak i održavanje kolagenih vlakana

Istraživanjima se pokazalo da fiziološke koncentracije estradiola uzrokuju proliferaciju fibroblasta u vezivnom tkivu gingive, ali istovremeno smanjuju sintezu proteina. Ipak, nije se pokazao učinak fizioloških koncentracija estrogena na relativnu količinu sintetiziranog kolagena budući da je sinteza kolagena kao i nekolagenih proteina smanjena otprilike jednako (58).

I estrogen i progesteron utječu na vaskularizaciju ciljnih tkiva. Estrogen je odgovoran za promjene u protoku krvi krvnim žilama. Krvni protok u ciljnim tkivima je stimuliran povišenim

plazmatskim koncentracijama estrogena. Progesteron povećava vaskularnu proliferaciju i permeabilnost što uzrokuje nakupljanje upalnih medijatora u sulkusnoj tekućini (59).

Nekoliko istraživanja je bilo usmjereno na međudjelovanje između spolnih hormona s jedne strane i komponenti imunološkog sustava s druge strane. Dokazana je prisutnost estrogenskih receptora na različitim stanicama imunološkog sustava miševa, a na limfocitima T i B je dokazana prisutnost androgenih receptora (57). Progesteron stimulira infiltraciju polimorfonuklearnih leukocita i proizvodnju prostaglandina E2 što rezultira povećanjem njihovih koncentracija u sulkusnoj tekućini. Polimorfonuklearni leukociti se smatraju zaštitnim stanicama u parodontnoj bolesti, a kemotaktička sposobnost polimorfonuklearnih leukocita djeluje zaštitno na gingivu (60). Kemotaksija polimorfonuklearnih leukocita kao i njihove spontane migracije su potaknute progesteronom, a smanjene djelovanjem estradiola. Progesteron smanjuje proizvodnju IL-6 kojeg luče fibroblasti gingive u čovjeka kao odgovor na bakterijske toksine čineći tako gingivu manje otpornom na upalu (61).

Bakterije iz biofilma se smatraju glavnim etiološkim čimbenikom parodontitisa. Postavljena je hipoteza da „hormonalne promjene tijekom menstruacijskog ciklusa uzrokuju promjene oralne mikrobiote“, ali ona nije potvrđena. Istraživanjima se pokazalo da neki parodontni patogeni sintetiziraju enzime potrebne za sintezu i katabolizam steroidnih hormona te da parodontni patogeni koriste steroidne hormone za svoj metabolizam. Steroidni hormoni zadovoljavaju nutritivne potrebe patogena i pridonose njihovoj virulentnosti (62, 63).

#### **4.3.3. Utjecaj estrogena i progesterona na parodontni ligament**

Parodontni ligament (PDL) je vezivno tkivo koje povezuje cement korijena s alveolarnom kosti. Bogat je krvnim žilama i stanicama te je bitan je za održavanje i regeneraciju parodontnih tkiva. Sadržava matične stanice koje imaju sposobnost diferencijacije u stanice slične cementoblastima, cementoblaste koji mogu formirati novi cement, osteoblaste koji formiraju kost i fibroblaste koji sintetiziraju kolagen te reguliraju proizvodnju osteoklasta koji dovode do slabljenja kosti.

U stanicama PDL-a nalazimo i alfa i beta estrogene receptore (53, 54). Stanice PDL-a ne sadržavaju receptore za progesteron pa tako progesteron nema izravan utjecaj na funkciju stanica PDL-a (64). Jedan od ključnih faktora regeneracije parodonta je upravo koštana remodelacija. Utjecaj estrogena, među brojnim drugim faktorima, je izuzetno bitan za metabolizam kosti. Jedan od primjera toga je postmenopauzalna osteoporoza koja se usko

vezuje uz manjak estrogena, a ublažena je primjenom hormonske nadomjesne terapije. Istraživanjima se dokazalo da dostatne razine estrogena kod žena u menopauzi smanjuju upalu gingive i učestalost gubitka pričvrstka poboljšavajući tako parodontno zdravlje i pomažu zadržavanju zuba u tom životnom razdoblju. I estrogeni receptori alfa i estrogeni receptori beta su nađeni u osteoblastima, stanicama sličnim osteoblastima i kostima te imaju utjecaj na osteogenu diferencijaciju i koštanu remodelaciju alveolarne kosti. Stanice PDL-a imaju osteoblastička svojstva te mogu formirati mineralizirane nodule. Estrogen dovodi do ekspresije tih svojstava stanica PDL-a što onda pomaže regeneraciju alveolarne kosti i cementa. Također, estrogen uravnotežuje proizvodnju osteoblasta i osteoklasta kako bi se očuvala koštana masa i gustoća kosti. Estrogeni receptori povećavaju proizvodnju osteokalcina, značajno povećavaju aktivnost alkalne fosfataze i formiranje mineraliziranih nodula te na taj način stimuliraju formiranje kosti iz stanica PDL-a (65).

Nekoliko istraživanja govori u prilog tome da osteoporoza predstavlja rizični faktor za parodontnu bolest i gubitak zubi. Smanjenje razine estrogena tijekom menopauze dovodi do gubitka mineralne gustoće kosti od 0,7% godišnje (66). To se objašnjava time da estrogeni receptori na osteoklastima detektiraju manjak estrogena i kao odgovor na manjak estrogena, povećavaju razinu svoje aktivnosti, a osteoblasti na taj manjak reagiraju smanjenjem razine svoje aktivnosti. Na taj je način narušena ravnoteža između koštane resorpcije i koštane apozicije. Kao rezultat smanjenja mineralne gustoće alveolarne kosti, žene u postmenopauzi s osteoporozom imaju veći rizik gubitka pričvrstka i gubitka stražnjih zubi. Uz to, resorpcija rezidualnog grebena nakon ekstrakcije zuba je veća nego u žena prije menopauze (50).

#### **4.4. Hormonalna nadomjesna terapija**

Životni vijek čovjeka se produžuje te za žene iznosi oko 80 godina. Jasno je da će mnoge žene provesti gotovo trećinu života u razdoblju perimenopauze i postmenopaze. Budući da promjene koje prate to razdoblje znatno narušavaju kvalitetu života, pojavila se potreba za uvođenjem hormonske nadomjesne terapije. Ona se uvodi ženama u perimenopauzi i postmenopauzi kako bi se ublažili simptomi i prevenirale posljedice dugoročnog manjka estrogena (6).

Nadomjesna terapija estrogenom usporava pregradnju kosti što tijekom pregradnje dovodi do povećanja gustoće trabekularne kosti. Povećanje skeletne koštane mase je vidljivo tijekom prve dvije godine i, ako se terapija nastavi, povećanje koštane mase se zadržava. Čak 50% slučajeva kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, ishemijska bolest srca, moždani udar) i fraktura

kosti koje se javljaju zbog osteoporoze može biti spriječeno nadomjesnom terapijom estrogenom. Nadomjesna terapija estrogenom smanjuje i prevalenciju obolijevanja od Alzheimerove bolesti (67).

Ipak, nadomjesna hormonalna terapija nosi i određene faktore rizika. Ukoliko se u hormonalnoj nadomjesnoj terapiji koristi samo estrogen, povećan je rizik od karcinoma endometrija, a dugotrajna terapija, pet ili više godina, povećava rizik od karcinoma dojke. To je zato što estrogen uzrokuje proliferaciju epitelnih stanica dojke i djeluje stimulatивно na endometriju. Kako bi se umanjilo djelovanje određenih faktora rizika, suvremeni preparati sadržavaju kombinaciju estrogena i progesterona (27).

U SAD-u je provedeno istraživanje na 42 171 ženi u postmenopauzi kojim je dobiveno da je gubitak zubi u žena koje koriste hormonalnu nadomjesnu terapiju 24% manji nego u žena u postmenopauzi koje ne primaju nadomjesnu terapiju. Istim istraživanjem je dobiveno i da jačajući parodontnu vezu oko zuba, estrogen potiče retenciju zuba, bez povećanja visine kosti ili smanjenja poroznosti (68). Istražujući utjecaj nadomjesne terapije estrogenom u žena u postmenopauzi Grossi je potvrdio da ona ima zaštitni učinak na jačinu parodontne bolesti. Rezultati su pokazali da je gubitak kliničkog pričvrstka od 3 ili više milimetara dva puta učestaliji u žena koje ne primaju nadomjesnu terapiju estrogenom u usporedbi s onima na nadomjesnoj terapiji estrogenom te tri puta učestaliji u usporedbi sa ženama u predmenopauzi. Slično tome, kada je mjerio gubitak alveolarne kosti, dobio je rezultate da je kod žena u postmenopauzi koje ne primaju nadomjesnu terapiju estrogenom gubitak kosti od 3 i više milimetara dva puta učestaliji od onih na nadomjesnoj terapiji te četiri puta učestaliji u odnosu na one u premenopauzi (69).

Provedena istraživanja pokazuju da hormonalna nadomjesna terapija poboljšava zdravlje usne šupljine tako što smanjuje upalu gingive, parodontitis i gubitak zuba. Na gustoću alveolarne kosti kod žena u postmenopauzi utječu razine estrogena u cirkulaciji te neki od dokaza upućuju na to da je u zaštiti od gubitka kosti nužna upotreba estrogena (50, 27).





Povezanost menopauze s parodontnom bolešću možemo promatrati s dva aspekta. To su povezanost manjka estrogena koji se javlja u toj dobi s parodontnom bolešću te veza između mineralne gustoće kosti i parodontne bolesti.

Wattanaroonwong i sur. su proučavali kako estrogen utječe na proizvodnju osteoklastima sličnih stanica koja je potaknuta fibroblastima parodontnog ligamenta i gingive. Došli su do zaključka da estradiol inhibira osteoklastogenezu koja je potaknuta fibroblastima parodontnog ligamenta i da je taj inhibitory učinak estrogena ovisi o vrsti stanice (70).

Omjer između osteoprotegerina (eng. osteoprotegerin- OPG) koji je ključan za inhibiciju osteoklastogeneze i receptora aktivatora jezgrinog čimbenika  $\kappa$ B liganda (eng. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand - RANKL) koji je ključan faktor za osteoklastogenezu je važan za odvijanje normalne koštane remodelacije. Smanjenje omjera OPG/RANKL koje je potaknuto lipopolisaharidom se potpuno okrene djelovanjem estradiola. Pokazalo se da estradiol povećava ekspresiju OPG-a i mijenja omjer OPG/RANKL u stanicama parodontnog ligamenta u čovjeka čime utječe na progresiju parodontne bolesti (71).

U istraživanju provedenom na životinjama otkrilo se da manjak estrogena dovodi do aktivacije limfocita T koji povećavaju proizvodnju TNF-a. Manjak estrogena povećava proizvodnju TNF-a od strane limfocita T kroz kompleksne mehanizme u kojima posreduju stanice za prezentaciju antigena i razni citokini. TNF djeluje na osteoklaste tako što povećava njihovo stvaranje i tako izravno uzrokuje resorpciju kosti te čini osteoklaste osjetljivijima na RANKL. Kada bi se ova otkrića potvrdila i na ljudima, promijenio bi se terapijski pristup u liječenju osteoporoze i mogao bi biti više usmjeren na imunološku komponentu osteoporoze (1).

Jedno od otkrića istraživanja koje su proveli Shu i sur. je i da manjak estrogena utječe na životni vijek osteoblasta koji se smanjuje i osteoklasta čiji se životni vijek produžava manjkom estrogena te povećava broj limfocita T (71).

Kribbs je proučavao stanje denticije na 85 žena s osteoporozom i 27 žena koje ne boluju od osteoporoze, a obje skupine su periodu menopauze. Istraživanjem je pokazao kako su gustoća i koštana masa mandibule smanjene u osoba s osteoporozom te da je gubitak zuba u mandibuli znatno veći u osoba s osteoporozom nego u kontrolnoj grupi kao i veći broj bezubih osoba. Ipak, parodontni parametri, koji su uključivali PD, broj recesija gingive i BOP, nisu pokazali značajnu razliku između ove dvije grupe. Budući da je istraživanje obuhvaćalo mali broj sudionika nije razjašnjeno utječe li osteoporoza na retenciju zuba ili slučajnim odabirom nije izabran reprezentativan uzorak (72).

In-vitro istraživanja sugeriraju da je resorpcija rezidualnog grebena nakon ekstrakcije zuba izraženija u žena u postmenopauzi. Ako se tome doda i da osteoporoza čeljusti može dovesti do bezubosti, dolazi do problema zbrinjavanja te skupine pacijenata i jasno je da ta skupina zahtijeva individualniju stomatološku skrb (73, 74).

Kao što je već navedeno, estrogenski receptori su nađeni u gingivi, stanicama PDL-a i žlijezdama slinovnicama te su zaslužni za odgovor tih tkiva na estrogen i promjene u njegovoj koncentraciji što ide u prilog hipotezi da menopauza utječe na cjelovitost i otpornost parodontnih tkiva. Uz to, smanjenje koncentracije estrogena je odgovorno i za razvoj osteoporoze. Sistemska osteoporoza dovodi do smanjenja mineralne gustoće i visine alveolarne kosti što je posebno izraženo u mandibuli. Ta dva čimbenika bi mogla utjecati na retenciju zuba i posljedično njegov gubitak koji je krajnji ishod parodontitisa.



Promjene u menopauzi neupitno djeluju na više od samog reproduktivnog sustava. Užu povezanost je potrebno još dokazati, ali čini se da menopauza može negativno utjecati na zdravlje parodontnih tkiva.

Razmatrajući odnos osteoporoze i parodontitisa, smatra se da osteoporoza ne sudjeluje u etiologiji parodontitisa, ali dovodi do pogoršanja već postojeće bolesti.

Budući da je menopauza dugo životno razdoblje, značajan broj pacijenata u ordinaciji dentalne medicine će biti upravo žene u menopauzi. One ne zahtijevaju modifikaciju stomatološkog liječenja, ali je potrebno imati na umu promjene koje zahvaćaju ovu skupinu populacije. Kao i u općoj populaciji, potrebno je staviti naglasak na važnost preventivnih mjera jer je parodontitis bolest koja se može spriječiti.

Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se trebao obuhvatiti veći uzorak i precizno definirati parametri poput dobi, socio-ekonomskog statusa, sustavnih bolesti i navika da bi se odredila uža povezanost menopauze i parodontitisa.

## **7. LITERATURA**

1. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068(1):256–74.
2. Grover CM, More VP, Singh N, Grover S. Crosstalk between hormones and oral health in the mid-life of women: A comprehensive review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(Suppl 1):S5–10.
3. Marlatt KL, Beyl RA, Redman LM. A qualitative assessment of health behaviors and experiences during menopause: A cross-sectional, observational study. *Maturitas.* 2018;116:36–42.
4. Dutt P, Chaudhary S, Kumar P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):320–3.
5. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992;14(2):103–15.
6. Polančec Z. Usporedba transdermalne i oralne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja kod žena u postmenopauzi [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 24.08.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:968407>
7. Santoro N. Perimenopause: From research to practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(4):332–9.
8. Krišto R. Psihičko zdravlje tjelesno aktivnih i tjelesno neaktivnih žena u menopauzi [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci; 2020 [pristupljeno 26.08.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:146076>
9. Roeca C, Al-Safi Z, Santoro N. The postmenopausal women. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com; 2018.
10. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976;85(4):447–52.
11. Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM, Small SA, Bell K, Ferin M, et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology.* 2000;54(4):833–7.
12. Damjanov I, Manojlović S, Seiwerth S. Bolesti kostiju, zglobova i mekih tkiva. U:

Damjanov I, Jukić S, Nola M, Seiwerth S. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada.

2014. str. 735-6.

13. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr.* 2016;39(3):85–7.

14. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. U: Jameson J. L, Fauci A S., Kasper Dennis L., Hauser S L., Dan L. Longo, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine,*

20e. 2018. str. 2942-59

15. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197–208.

16. Groen JJ, Duyvensz F, Halsted JA. Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol Clin (Basel).* 1960;2:68–86.

17. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521–74.

18. McCauley LK, Dalli J, Koh AJ, Chiang N, Serhan CN. Cutting edge: Parathyroid hormone facilitates macrophage efferocytosis in bone marrow via proresolving mediators resolvin D1 and resolvin D2. *J Immunol.* 2014;193(1):26–9.

19. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res.* 2006;85(2):102–5.

20. Wang C-WJ, McCauley LK. Osteoporosis and periodontitis. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):284–91.

21. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):279–97.

22. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571–7.

23. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol.* 2007;5(10):475–82.

24. Ficcara G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al.

Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates



treatment. *J Clin Periodontol.* 2005;32(11):1123-8.

25. Badran Z , Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in Periodontal Treatment: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(1):3-12.

26. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res.* 1994;29(1):35-40.

27. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004.

28. Larisa Musić. *Klasifikacija parodontnih i periimplantatnih bolesti 2017.* [HRVATSKI PRIJEVOD] [Internet]. Croperio.com. 2018 [pristupljeno 28.08.2021.]. Dostupno na: <http://www.croperio.com/732-klasifikacija-parodontnih-i-periimplantatnih-bolesti-2017-hrvatski-prijevod/>

29. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. *Parodontologija.* Jastrebarsko: Nakl. Slap; 2009

30. Tarle Z i suradnici. *Restaurativna dentalna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.

31. Vraneš, J. Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Med Glas* 2009; 6(2):147-164.

32. Mehulić K i suradnici. *Dentalna medicina-vodič za praktičare.* Zagreb: Medicinska naklada; 2020.

33. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Parodontitis: Izvješće o konsenzusu Radne skupine 2 Svjetske radionice za klasifikaciju parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja 2017. godine [Internet]. Unizg.hr. [pristupljeno 28.08.2021.]. Dostupno na: [https://www.sfzg.unizg.hr/\\_download/repository/Konsenzus-2.-radne-skupine-Parodontitis.pdf](https://www.sfzg.unizg.hr/_download/repository/Konsenzus-2.-radne-skupine-Parodontitis.pdf)

34. Linčir I i suradnice. *Farmakologija za stomatologe.* 3. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

35. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen hormone biology. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:109–46.

36. Yaşar P, Ayaz G, User SD, Güpür G, Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol.* 2017;16(1):4–20.
37. Chisholm A. Estrogen explained: It's about more than just your period [Internet]. Verywellhealth.com. [pristupljeno 26.08.2021.]. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/what-is-estrogen-and-what-does-it-do-to-my-body-4142677>
38. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86(3–5):225–30.
39. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94 Suppl 161:8–16.
40. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium: Sex hormones and periodontium. *J Clin Periodontol.* 2003;30(8):671–81.
41. Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J Midlife Health.* 2014;5(3):115–20.
42. Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral Health Prev Dent.* 2006;4(4):227–33.
43. Minicucci EM, Pires RBC, Vieira RA, Miot HA, Sposto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J.* 2013;58(2):230–4.
44. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M. Relationship of stimulated saliva 17beta-estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas.* 2009;62(2):197–9.
45. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180(1):55–62.
46. Yalçın F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6(2):10–7.
47. Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6631):1243–6.

48. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population--relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(3):211–6.
49. Leimola-Virtanen R, Pennanen R, Syrjänen K, Syrjänen S. Estrogen response in buccal mucosa -- a cytological and immunohistological assay. *Maturitas.* 1997;27(1):41–5.
50. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(1):73–81.
51. Eliasson L, Birkhed D, Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Arch Oral Biol.* 2009;54(3):263–7.
52. Mirzaii-Dizgah I, Agha-Hosseini F. Stimulated and unstimulated saliva progesterone in menopausal women with oral dryness feeling. *Clin Oral Investig.* 2011;15(6):859–62.
53. Pan F, Zhang R, Wang G, Ding Y. Oestrogen receptors are involved in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Biosci Rep.* 2011;31(2):117–24.
54. Nebel D, Bratthall G, Ekblad E, Norderyd O, Nilsson B-O. Estrogen regulates DNA synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong estrogen receptor  $\beta$  immunoreactivity: Estrogen receptors in human gingiva. *J Periodontal Res.* 2011;46(5):622–8.
55. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994;5(1):27–53.
56. Thomson ME, Pack AR. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. *J Clin Periodontol.* 1982;9(3):275–80.
57. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium: Hormonal influences on periodontium. *Periodontol 2000.* 2003;32(1):59–81.
58. Mariotti AJ. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol.* 2005;76(8):1391–7.
59. Bhardwaj A, Bhardwaj SV. Effect of menopause on women's periodontium. *J Midlife Health.* 2012;3(1):5–9.

60. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol.* 1992;63(1):28–32.
61. Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 1995;66(4):279–84.
62. Soory M. Bacterial steroidogenesis by periodontal pathogens and the effect of bacterial enzymes on steroid conversions by human gingival fibroblasts in culture. *J Periodontal Res.* 1995;30(2):124–31.
63. Soory M. Targets for steroid hormone mediated actions of periodontal pathogens, cytokines and therapeutic agents: some implications on tissue turnover in the periodontium. *Curr Drug Targets.* 2000;1(4):309–25.
64. Jönsson D. The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium--studies on human periodontal ligament cells. *Swed Dent J Suppl.* 2007;(187):11–54.
65. Tang X, Meng H, Han J, Zhang L, Hou J, Zhang F. Up-regulation of estrogen receptor-beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2008;43(3):311–21.
66. Shapiro LF, Freeman K. The relationship between estrogen, estrogen receptors and periodontal disease in adult women. *J Mich Dent Assoc.* 2014;96(11):40–4.
67. Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, Boselli F, Latessa AM, Pozzo P, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. *Maturitas.* 1991;13(1):1–5.
68. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Tooth loss and hormone use in postmenopausal women. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 1998;(22):S9-16.
69. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 1998;(22):S30-6.
70. Wattanaroonwong N, Schoenmaker T, de Vries TJ, Everts V. Oestrogen inhibits osteoclast formation induced by periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2011;56(3):212–9.
71. Shu L, Guan S-M, Fu S-M, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 2008;87(2):142–7.

72. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 1990;63(2):218–22.

73. Hsieh YD, Devlin H, McCord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Arch Oral Biol.* 1995;40(6):529–31.

74. Pan J, Shirota T, Ohno K, Michi K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(8):877–82.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Ana Brajdić rođena je 9. kolovoza 1994. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završava 2009. godine. Obrazovanje nastavlja u V. gimnaziji u Zagrebu gdje maturira 2013. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistirala je u privatnim stomatološkim ordinacijama kako bi proširila svoje znanje.

# Preflight Results

## Document Information

Title: untitled  
Author: ninib malki  
Creator: Microsoft® Word pour Microsoft 365  
Producer: Microsoft® Word pour Microsoft 365

## Preflight Information

Profile: Convert to PDF/A-1b  
Version: Qoppa jPDFPreflight v2021R1.00  
Date: Sep 29, 2021 4:00:55 AM

Legend: (X) - Can NOT be fixed by PDF/A-1b conversion.  
(!X) - Could be fixed by PDF/A-1b conversion. User chose to be warned in PDF/A settings.

### Page 1 Results

(X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed  
(X) Font ArialMT is not embedded. Could not find matching font to embedFont ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed

### Page 2 Results

















































































