

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Косовска Митровица

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**СИСТЕМСКИ БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ И КВАЛИТЕТ
ЖИВОТА БЕЗУБИХ И КРЕЗУБИХ ПАЦИЈЕНТА СА ХРОНИЧНОМ
ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА**

**Ментор:
Проф. др Татјана Пушкар**

**Кандидат:
Др Даниела Јокић**

Косовска Митровица, 2019. године

САЖЕТАК

Увод: Орално здравље као јавно здравствени проблем се дефинише као „превентивна област која се бави проценом стоматолошких здравствених потреба и унапређењем оралног здравља становништва више него појединца.“ Лоше стање оралног здравља, пре свега губитак зуба, негативно утичу на квалитет живота узрокујући појаву нелагодности, бола, поремећај функције усне дупље и естетике лица и губитак самопоштовања. Из наведеног се види да је приступ оралном здрављу еволуирао из једнодимензионалног у мултидимензионални приступ. Ради препознавања заједничких фактора ризика и унапређења квалитета живота неопходна је интеграција промоције оралног здравља у програм превенције хроничних незаразних болести.

Бројни истраживачи препознају корелацију између пародонтопатије и хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), где се скреће пажња на заједничке факторе ризика. Пушење је главни фактор који доприноси прогресији обе болести а тиме се објашњавају само неке од варијабилности у квалитету живота болесника са ХОБП. И поред бројних доказа, остаје нејасно да ли је пародонтопатија прави и озбиљан фактор ризика за ХОБП.

Пародонталне инфекције могу представљати фактор ризика за многа обољења као што су: кардиоваскуларне болести, атеросклероза, инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, дијабетес мелитус, неповољни исход трудноће и респираторне инфекције. Пародонтална обољења су повезана са бактеријским инфекцијама, инфламацијом и интензивним имуним одговором. Потенцијални патогенетски механизми који повезују респираторне и пародонталне инфекције, објашњавају се инфламацијским механизмима. Инфламацијске промене које се дешавају у плућима, дешавају се и у системској циркулацији, а сматра се да настају једноставним “spill-over” феноменом, односно преливањем медијатора инфламације у системску циркулацију оболелих од ХОБП. Највероватније, управо овај концепт представља кључ за разумевање системских ефеката ХОБП, која се се у одмаклој фази сматра мултикомпонентним обољењем, а управо системска инфламација учествује у патогенези већине до данас описаних системских ефеката ХОБП.

Активацијом инфламаторних медијатора долази до активације велике фамилије ензима који заједничким дејством деградирају колаген и све компоненте екстрацелуларног матрикса везивног ткива. Сличан процес се дешава са епителним и ендотелним ћелијама. Активирани макрофаги и фибробласти секретују простагландин Е2 (ПГЕ2) који индукује формирање великог броја остеокласта и ресорпцију алвеоларне кости. У овом процесу, поред доминантног ПГЕ2, учествују и ИЛ-6, ИЛ-1 β и ТНФ- α .

Циљ истраживања: Одређивање корелације системских биомаркера инфламације и квалитета живота безубих и крзубих болесника са ХОБП, као и одређивање оралне флоре код испитаника.

Хипотезе: Степен системске инфламације је израженији код крезубих и безубих пацијената и да је већи губитак зуба повезан са лошијим квалитетом живота.

Материјал и методе: Истраживање је урађено у Институту за плућне болести Војодине (центру за функционалну дијагностику, центру за биохемију, центру за микробиологију и стоматолошком центру Института). У ову студију је било укључено укупно 110 испитаника, оба пола, код којих је функционалним пулмолошким испитивањем на основу постбронходилатационог ФЕВ1 постављена дијагноза ХОБП, а на основу ГОЛД критеријума подељени према тежини опструкције од ГОЛД 1-4. За потребе ове студије, пацијенти са ГОЛД 1 и 2 су третирани као јединствена група и пацијенти са ГОЛД-3 и 4 су такође третирани као јединствена група. Стоматолошки преглед испитаника извршен је у стоматолошкој амбуланти Института за плућне болести Војодине. Дентални статус је процењиван на основу броја очуваних зуба. На основу тога је дентални статус дефинисан као: 1 – присуство свих зуба; 2 – одсуство 1 – 5 зуба; 3 – одсуство 6 – 31 зуба; 4 – одсуство свих зуба.

Плућна функција је испитивана на апарату Master Screen Body-VIASYS (Jaeger, Germany). Концентрација ИЛ-6 је детреминисана помоћу комерцијално доступних китова (Quantikine HS, R&D Systems, Minneapolis MN, USA). Мерење концентрације прокалцитонина је рађено на VIDAS BRAHMS апарату. ЦРП је мерен путем семиквантитативне латекс аглутинације реакције између ЦРП и ковалентно везаних латекс честица везаних за специфична антитела. Квалитет живота је испитиван SGRQ (TheSt George's Respiratory Qestionnaire) упитником који је инструмент за мерење квалитета живота, оригинално конципиран за примену болесника са ХОБП.

Резултати истраживања: У студију је било укључено укупно 110 испитаника, оба пола (61 мушког пола и 49 женског пола), просечне старости 63.7 ± 12.1 година. Код 12 испитаника (8 мушкараца и 4 жене) није установљен губитак зуба; код укупно 49 испитаника (29 мушкараца и 20 жена) установљен јенедостатак једног или више зуба (ХОБП + крезубост), од чега је 10 мушкараца и 7 жена имало недостатак 1 - 5 зуба, док је 19 мушкараца и 13 жена имало недостатак 6 – 31 зуба. Потпуни недостатак зуба (ХОБП + безубост) установљен је код укупно 49 испитаника (24 мушкарца и 25 жена). Утврђено је да код пацијената са ХОБП постоји статистички значајна зависност између старости испитаника и смањења броја зуба. Није утврђена статистички значајна разлика између група, ни по једном од посматраних основних хематолошких параметара.

Испитивањем концентрација молекуларних биомаркера инфламације у крви испитаника са ХОБП и присуством свих, односно делимичним или потпуним одсуством зуба добијени су резултати који указују да концентрација ЦРП у серуму испитаника са ХОБП без дефицита зуба, концентрација ЦРП-а у серуму групе ХОБП + крезубост као и групе ХОБП + безубост је била повћана, односно била је статистички значајно већа заступљеност случајева са концентрацијом ЦРП већом од 100 mg/L (Хи-квадрат = 84.603;

$p < 0.001$). Концентрација ИЛ-6 у серуму је такође била значајно већа у групи ХОБП+ безубост у односу на групу ХОБП, као и у односу на групу ХОБП + крезубост (Ф-однос=5.245; $p=0.007$). За разлику од тога, концентрација прокалцитонина у серуму се није статистички значајно разликовала између група ХОБП, ХОБП + крезубост, ХОБП + безубост (Ф-однос=0.354; $p=0.703$).

Погоршан дентални статус је у тесној вези са повећаном концентрацијом ЦРП-а у серуму испитаника. Највећи број безубих испитаника (дентални статус 4) имао је ЦРП у серуму већи од 100 mg/L, односно вредности ЦРП-а у серуму мање од 24 mg/L нађене су једино у групи са денталним статусом 1 (очувани сви зуби). Резултати корелационе анализе показују да концентрација ЦРП-а у серуму расте пропорционално годинама старости испитаника.

Haemophilus influenzae и *Acinetobacter species* су били доминантни бактеријски сојеви изоловани у спутуму или трахеалном аспирату испитаника. Дентални статус испитаника са ХОБП повезан је са чешћим изоловањем *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species*. Резултати ове студије показују да се код лошијег денталног статуса статистички значајно чешће изолује из спутума или трахеалног аспирата *Acinetobacter species* и значајно ређе изолује *Klebsiella pneumoniae*. Кореалциони односи других бактерија и денталног статуса испитаника са ХОБП нису били статистички значајни.

Закључак: Овим истраживањем утврђено је да су концентрација ИЛ-6 и ЦРП у серуму статистички значајни предиктори денталног статуса пацијената са ХОБП, односно да повећање инфламаторних биомаркера ИЛ-6 и ЦРП-а говори у прилог присуства системског запаљења у ХОБП и такође сугеришу да је безубост релевантан фактор у морбидитету ХОБП. Погоршан дентални статус је у тесној вези са повећаном концентрацијом ЦРП-а у серуму испитаника и да су *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species* били доминантни бактеријски сојеви изоловани у спутуму или трахеалном аспирату испитаника. Поређењем свих скорова добијених анализом SGRQ је указивало на лошији квалитет живота пацијената са већим губитком зуба и ГОЛД III-IV стадијума.

ABSTRACT

Introduction: Oral health as a public health problem is defined as “preventive area that assesses dental health needs and improves oral health of population more than individual”. Poor oral health, primarily teeth loss, influences negatively on quality of life, causing onset of discomfort, pain, disorder of function of oral cavity and facial aesthetics and loss of self-esteem. As can be seen from the above, access to oral health evolved from one-dimensional to multidimensional approach. Integration of oral health promotion into program for the prevention of chronic noncommunicable diseases is necessary for recognition of common risk factors and improvement of quality of life.

Numerous researchers recognize the correlation between parodontopathy and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), where attention is drawn to common risk factors. Smoking is major factor that contributes to the progression of both diseases, it explains only some of variability in the quality of life patients suffer from COPD. Despite numerous evidence, it remains unclear whether parodontopathy is a real and serious risk factor for COPD.

Periodontal infections can be risk factor for many diseases such as: cardiovascular diseases, atherosclerosis, myocardial infarction, cerebrovascular insult, diabetes mellitus, adverse pregnancy outcome and respiratory infections. Periodontal diseases are associated with bacterial infections, inflammation and intense immune response. Potential pathogenetic mechanisms that connect respiratory and periodontal infections are explained by inflammatory mechanisms. Inflammatory changes occurring in lung also occur in systemic circulation and it is considered they originate with simple “spill-over” phenomenon, or by overflowing the inflammatory mediator into systemic circulation in patients with COPD. Most likely, this concept is the key to understanding the systemic effects of COPD, which is considered as multicomponent disease in advanced stage, and systemic inflammation is involved in the pathogenesis of most of systemic effects of COPD described until now.

Activation of inflammatory mediators leads to the activation of large family of enzymes that common effect degrade collagen and all components of the extracellular matrix of connective tissue. A similar process occurs with epithelial and endothelial cells. Activated macrophages and fibroblasts secrete prostaglandin E₂ (PGE₂) that induces the formation of large number of osteoclasts and the resorption of alveolar bone. In this process, besides the dominant PGE₂, also participate interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Objective of research: Determination correlation of systemic biomarkers of inflammation and the quality of life in patients with total and partial edentulism suffer from chronic obstructive pulmonary disease, as well as determination of oral flora in subjects.

Hypotheses: The degree of systemic inflammation is more expressed in patients with total and partial edentulism. Meaningful loss of teeth is associated with poorer quality of life.

Material and methods: The research was conducted at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina (Center for functional diagnostic, Center for biochemistry, Center for microbiology

and Dental center of Institute). In this study is included 110 patients, both gender, in which diagnosis of COPD were made with pulmonary function test based on post bronchodilator ratio of forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity (FEV1/FVC). Based on criteria of Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), they were divided according to severity of obstruction from GOLD 1 to 4. For the needs of this study patients with GOLD 1 and 2 were treated as a single group and patients with GOLD 3 and 4 were also treated as a single group. Dental exam of patients was performed in Dental ambulance of Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina. Dental status is based on number of preserved teeth. Based on this, the dental status is defined as: 1 – presence of all teeth, 2 – absence of 1 to 5 teeth, 3 – absence of 6 to 31 teeth, 4 – absence of all teeth.

Pulmonary function was examined on the Master Screen Body-VIASYS (Jaeger, Germany). Concentration of IL-6 was measured by commercially available kits (Quantikine HS, R&D Systems, Minneapolis MN, USA). Concentration of procalcitonin was measured on the VIDAS BRAHMS device. C-reactive protein (CRP) was measured by semi-quantitative latex agglutination test between CRP and covalently bound latex particles bound to specific antibodies. The quality of life was examined by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), which is an instrument for measuring quality of life, originally conceived for use of patients with COPD.

Results of research: The study included 110 patients, both gender (49 women), mean age 63.7 ± 12.1 years old. In 12 patients (8 men and 4 women) were not established edentulism; edentulism of one or more teeth (COPD + partial edentulism) was established in 49 patients (29 men and 20 women), of which 10 men and 7 women had 1 to 5 missing teeth, then 19 men and 13 women had 6 to 31 missing teeth. Loss of all teeth (COPD + total edentulism) was established in 49 patients (24 men and 25 women). It has been found that in the patient with COPD there is a statistically significant dependence of age of patients and reduction in number of teeth. There was no statistically significant difference between the group in any of the observed basic haematological parameters.

Analysis of concentration of molecular biomarkers in blood in patients with COPD with estimation of presence of all teeth or partial or total edentulism, gives results that the concentration of CRP in serum of patients with COPD with presence of all teeth, the concentration of CRP in the serum of the COPD + partial edentulism group, as well as the COPD + total edentulism group was increased, ie there was statistically significantly higher incidence of cases with CRP concentration greater than 100 mg/l (Hi-square = 84.603, $p < 0.001$). The serum IL-6 concentration was also significantly higher in the COPD + total edentulism group than in the COPD group, as well as in the COPD + partial edentulism group (F-ratio = 5.245, $r = 0.007$). In contrast, for the concentration of procalcitonin in serum was no statistically significant difference between the COPD, COPD + partial edentulism, COPD + total edentulism group (F-ratio = 0.354; $r = 0.703$).

Deteriorate dental status is in close association with increased CRP concentrations in serum of patients. The largest number of patients with total edentulism (dental status 4) had serum CRP greater than 100 mg/l, respectively serum CRP less than 24 mg/l were found only in the group 1 of dental status (presence of all teeth). The results of correlation analysis show that the serum CRP concentration increases proportionally with age of patients.

Haemophilus influenzae and *Acinetobacter species* were the dominant bacterial strains isolated in sputum or tracheal aspirate of patients. Dental status of patients with COPD is associated with more frequent isolation of *Haemophilus influenzae* and *Acinetobacter species*. The results of this study show that in the case of poor dental status statistically significantly more commonly is isolated *Acinetobacter species* from sputum or tracheal aspirate, and significantly less is isolated *Klebsiella pneumoniae*. Correlations of other bacteria and dental status of patients with COPD were not statistically significant.

Conclusion: This study found that the concentration of IL-6 and CRP in serum was statistically significant predictor of dental status of patients with COPD, ie the increase in inflammatory biomarkers IL-6 and CRP indicates presence of systemic inflammation in COPD and also suggests that total edentulism is relevant factor in morbidity of COPD. Deteriorate dental status is in close association with increased CRP concentrations in serum of patients. *Haemophilus influenzae* and *Acinetobacter species* were the dominant bacterial strains isolated in the sputum or tracheal aspirate of patients. By comparing all scores obtained by analysis of SGRQ is found that worse quality of life exist in patients with greater teeth loss and GOLD III-IV stages.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Орално јавно здравље.....	2
1.1.1. Јавно здравље.....	2
1.1.2. Орално здравље као јавноздравствени проблем.....	3
1.2. Чиниоци оралног здравља.....	6
1.2.1. Демографски чиниоци.....	7
1.2.2. Социјално-економски чиниоци.....	9
1.2.3. Ризични стилови живота.....	10
1.2.4. Депресивни поремећаји.....	11
1.3. Орална флора усне дупље.....	12
1.4. Пародонтопатије.....	14
1.4.1. Улога проинфламаторних цитокина и ензима у патогенези пародонтопатије.....	16
1.4.2. Патогенетски механизми који повезују респираторне и пародонталне инфекције.....	19
1.4.3. Патогенеза бактеријске респираторне инфекције.....	20
1.4.4. Улога оралних бактерија у патогенези респираторне инфекције.....	21
1.4.5. Превенција оралне колонизације потенцијалним респираторним патогенима.....	26
1.5. Хронична опструктивна болест плућа - дефиниција.....	27
1.5.1. Хронична опструктивна болест плућа - епидемиологија.....	28
1.5.2. Фактори ризика за хроничну опструктивну болест.....	29
1.5.3. Симптоми хроничне опструктивне болести плућа.....	30
1.5.4. Дијагноза хроничне опструктивне болести плућа.....	31
1.5.5. Класификација ХОБП према тежини опструкције.....	31
1.5.6. Системске манифестације и коморбидитети у ХОБП.....	32
1.5.7. Егзацербација ХОБП.....	37
1.5.8. Квалитет живота болесника са ХОБП.....	38
2. ЦИЉ РАДА.....	40
3. ХИПОТЕЗЕ.....	41
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	42
4.1. Испитаници.....	42
4.2. Узимање крви за анализе и чување биолошког материјала.....	43

4.3. Испитивање плућне функције.....	44
4.4. Биохемијске методе	45
4.4.1. Рутинске лабораторијске анализе.....	45
4.4.2. Одређивање концентрације ИЛ-6 у серуму.....	45
4.4.3. Одређивање концентрације прокалцитонина у серуму.....	45
4.4.4. Одређивње концентрације ЦРП у серуму.....	46
4.5. Статистичке методе	46
4.6. Мерење квалитета живота.....	47
5. РЕЗУЛТАТИ.....	48
5.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника.....	48
5.2. Рутински хематолошки параметри као биомаркери инфламације и њихов однос са денталним статусом	50
5.3. Концентрација ИЛ-6, прокалцитонина и Ц-реактивног протеина код испитаника.....	55
5.4. Интерлеукин-6 у серуму и његов однос са демографским карактеристикама пацијената са ХОБП.....	56
5.5. ИЛ-6 у серуму и његов однос са денталним статусом пацијената са ХОБП	60
5.6. Прокалцитонин у серуму и његов однос са демографским карактеристикама пацијената са ХОБП.....	62
5.7. Однос прокалцитонина серума и денталног статуса пацијената са ХОБП.....	67
5.8. Ц-реактивни протеин и демографске карактеристике пацијената са ХОБП.....	68
5.9. Однос Ц-реактивног протеина и денталног статуса испитаника	71
5.10. Бактеријска флора изолована код ХОБП и однос према демографским карактеристикама испитаника.....	72
5.11. Микробиолошки налаз и однос према денталном статусу испитаника.....	76
5.12. Биомаркери инфламације и микробиолошки налаз испитаника.....	78
5.13. Предикторске варијабле концентрације ИЛ-6 у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса.....	81
5.14. Предикторске варијабле концентрације прокалцитонина у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса	83
5.15. Предикторске варијабле концентрације ЦРП у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса.....	85
5.16. Биомаркери инфламације као предиктори тежине болести и денталног статуса пацијената са ХОБП.....	87
5.17. Вредности скорова и квалитет живота испитаника са ХОБП	89

6.	ДИСКУСИЈА.....	91
7.	ЗАКЉУЧАК.....	103
8.	ПРИЛОГ.....	105
9.	СКРАЋЕНИЦЕ.....	115
10.	ЛИТЕРАТУРА:	117

1. УВОД

Обољења пародонцијума су уско повезана са општим стањем организма. У настанку и прогресији пародонтопатије најзначајнију улогу играју микроорганизми денталног плака (више од 700 различитих врста микроорганизама). Пародонтална деструкција је најчешће резултат директног деловања бактерија и њихових продуката на ткива пародонцијума или реактивни одговор организма на бактерије и њихове продукте (разне врсте ензима, интерлеукина и простагландина).

Познато је да нека системска обољења могу бити фактор ризика за настанак пародонтопатије. Ту пре свега спадају дијабетес, кардиоваскуларне, респираторне, болести крви и имунодефицијентна обољења. Ова обољења смањују одбрамбене способности организма, обезбеђују услове за настанак и развој пародонтопатије [1].

Такође, недавна истраживања указују да пародонтална инфекције могу представљати фактор ризика за многа обољења као што су: кардиоваскуларне болести, атеросклероза, инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, дијабетес мелитус, неповољни исход трудноће и респираторне инфекције. Пародонтална обољења су повезана са бактеријским инфекцијама, инфламацијом и интензивним имуним одговором. Орални патогени и медијатори инфламације као што су интерлеукин 1 (ИЛ-1), тумор некрозис фактор (ТНФ) из пародонталних лезија се могу детектовати и у системској циркулацији где покрећу системски инфламаторни процес активирањем протеина акутне фазе укључујући и системска антитела на пародонталне бактерије[2].

Потенцијални патогенетски механизми који повезују респираторне и пародонталне инфекције су актуелни проблем бројних научних истраживања. Системска инфламација је сложен биолошки процес у коме учествује велики број медијатора. Најчешће проучавани фактори су: инфламаторни цитокини (ТНФ- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), металопроотеиназе, протеини акутне фазе (ЦРП и фибриноген), маркери ендотелне активације (интрацелуларни адхезиони молекул-1, ендотелни адхезиони молекули), и фактори раста.[3].

Бројни истраживачи препознају корелацију између пародонтопатије и хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), тј. болесници са ХОБП имају пародонтитис а они са тежим пародонтисом имају тежу форму ХОБП. Особе са ХОБП су обично актуелни или бивши пушачи и углавном имају и пародонтопатију Пушење је главни фактор који доприноси прогресији обе болести а тиме се могу објаснити само неке од варијабилности у квалитету живота болесника са ХОБП. И поред бројних доказа, остаје нејасно да ли је пародонтопатија прави и озбиљан фактор ризика за ХОБП. [4]

Улога различитих биомаркера у процени тежине болести и морталитета последњих деценија све више добија на значају, захваљујући бољем познавању патогентеских механизма али и развоју технологије, с обзиром да се ради о тестовима који су временски брзи, релативно једноставни и јефтине у односу на остале трошкове дијагностике.

1.1. Орално јавно здравље

1.1.1. Јавно здравље

Први концепт и дефиницију јавног здравља поставио је Winslow још 1920. године, према којој је јавно здравље наука и уметност превенирања болести, продужења живота, унапређење физичког здравља и ефикасности кроз организоване напоре заједнице за санацију околине, контролу инфекција у заједници, едукацију појединца о принципима личне хигијене, организовање здравствене службе за рану дијагнозу и превенцију болести као и развој социјалних механизма који ће обезбедити да свака индивидуа у заједници има стандард живота који ће јој омогућити да очува здравље [5].

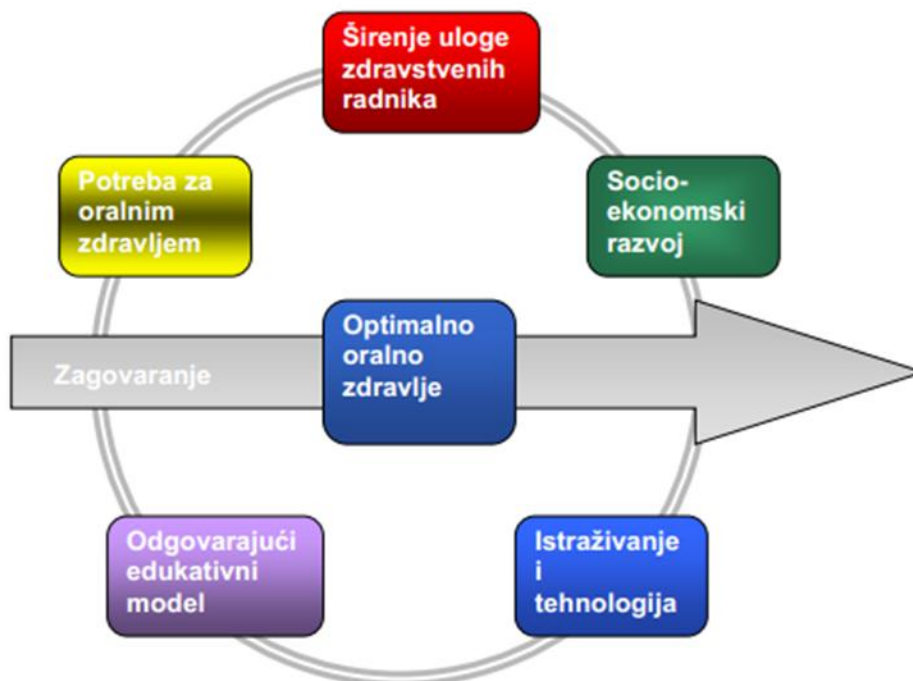
Полазећи од прве постављене дефиниције јавног здравља, Светска здравствена организација (СЗО) је сачинила једноставнију дефиницију према којој је јавно здравље наука и уметност превенције болести, промоције здравља и продужавања живота путем организованих напора друштва [6].

1.1.2. Орално здравље као јавноздравствени проблем

Половином XX века америчка стоматолошка асоцијација (АДА – American Dental Assotiation) препознала је значај јавног здравља у стоматологији (Dental Public Health) као јединствену област чији стручњаци су више фокусирани на проблеме оралног здравља у заједници и међу становништвом него на појединачне пацијенте. Орално јавно здравље обезбеђује контролу оралног здравља становништва, развој политике, превенцију болести и промоцију здравља у заједници, као и пружање подршке у стручности и руковођењу стоматолошком здравственом заштитом.

Орално јавно здравље дефинисано је на много начина, од тога да је то „наука и уметност превенције и контроле болести као и промоције оралног здравља кроз напоре заједнице“ до тога да је „превентивна област која се бави проценом стоматолошких здравствених потреба и унапређењем оралног здравља становништва више него појединца“[7].

Највећи изазов оралног јавног здравља као и стоматологије уопште, јесте да се створи заједничка визија оптималног оралног здравља за различите популационе групе, да им се обезбеде информације и едукације са циљем да повећају бригу о свом оралном здрављу или остваре потенцијалну улогу у унапређењу оралног здравља становништва, процени орално здравствено стање у различитим заједницама од интереса, да се испланирају, примене и координишу активности у оквиру програма као и обезбеди евалуација резултата [7,8].



Шема 1. ФДИ Визија 2020 Оквир за оптимално орално здравље (Извор: FDI Vision 2020)

Орално јавно здравље представља компоненту јавног здравља које америчка савезна влада прати кроз националне здравствене циљеве научно заснованог десетогодишњег програма „Здрави људи 2010. и 2020. (Healthy People 2010 and 2020)“ ради унапређења здравља целокупног становништва Сједињених Америчких Држава (САД) [9]. Један од циљева програма „Здрави људи 2010 и 2020“ је и орално здравље које је дефинисано као саставни и основни део укупног здравља и благостања [10,11].

Документ „Глобални циљеви за орално здравље 2020“ који је сачињен у сарадњи СЗО и Светске стоматолошке федерације садржи 16 циљева чијим остварењем би се значајно унапредило стање оралног здравља из свих углова посматрања [12].

На значај документа „Глобални циљеви за орално здравље 2020“, као и самог оралног здравља указују и закључци форума светске стоматолошке федерације одржане у Стокхолму 2008. године који скрећу пажњу на неопходну интеграцију усвојених циљева унапређења оралног здравља у платформу „Миленијумски циљеви развоја“ до 2015. године [13].

Према подацима СЗО 60–90% школске деце и 100% одраслих у свету има каријес (најчешћи узрок бола и нелагодности), 15–20% светског становништва средњег животног доба (старости 35–44 године) је под ризиком од губитка зуба, а око 30% становништва старости 65–74 године нема своје зубе [14]. С обзиром да подаци СЗО указују да болести уста и зуба представљају један од водећих јавно-здравствених проблема XXI века у свету, на светском конгресу стоматолога одржаном у Токију 2015. године у организацији СЗО-а и јапанске стоматолошке асоцијације (Japan Dental Association), усвојена је декларација у којој се између осталих активности наводи да је неопходна интеграција промоције оралног здравља у програм превенције хроничних незаразних болести ради препознавања заједничких фактора ризика и унапређења квалитета живота [15].

Центар за контролу и превенцију болести САД (Center for Disease Control and Prevention- CDC) указује на значај оралног здравља односно присуства болести уста и зуба бројним чињеницама, међу којима су најзначајније да једна од 20 одраслих особа старости 45–59 година нема ниједан свој природан зуб као и 25% старих 60 и више година, преко 40% сиромашног одраслог становништва (старијег од 20 година) има најмање један нетретиран каријес, око 14% особа старости 45–54 године има тежи облик обољења десни, 17% одраслих посећује стоматолога једном у 12 месеци (и то углавном особе са примањима изнад линије сиромаштва) и да одрасли који су запослени изгубе 164 милиона радних сати сваке године због проблема са оралним здрављем и посете стоматологу [16]. Иако су орално здравље и очекивано трајање живота у САД значајно унапређени још у прошлом веку, доступност стоматолошке здравствене заштите за одрасле са ниским примањима све је тежа и представља велики изазов [17,18]. Болести уста и зуба се налазе на 4. месту по висини трошкова за чије лечење се у индустријализованим земљама издваја 3–12,5% укупних трошкова за здравство [19-21].

Лоше стање оралног здравља као и губитак зуба, негативно утичу на квалитет живота узрокујући појаву нелагодности, бола, губитак зуба, поремећај функције усне дупље и естетике лица, губитак самопоштовања, изостајање из школе и са посла укључујући смањење економске продуктивности или смртност [22,23]. То је потврђено и у студији Steele и осталих, да су губитак зуба и старије животно доба повезани са више негативних аспеката квалитета живота, што није случај када се старије животно доба

посматра одвојено [24]. У току 2013. године урађена је анализа оралног здравља старих (становништво старости 65 година и више) и на основу прегледа већег броја епидемиолошких студија спроведених широм света (Нови Зеланд, Аустралија, Африка, Европа, Северна Америка) указује да је и даље присутан постепен губитак зуба, што је важан показатељ нарушеног оралног здравља које утиче на квалитет живота [25].

Највећи проценат безубог становништва старијег од 65 година је у Босни и Херцеговини (78%), затим следе Албанија са 69% и Малезија са 57% [26,27] док је у Србији 2006. године био 21,5% [28].

У стратегији Јавног здравља Републике Србије која је усвојена 2009. године, међу првим циљевима утврђено је праћење стања оралног здравља и процена ризика за настанак болести уста и зуба [5].

С обзиром на значај оралног здравља, у оквиру Стратегије оралног здравља Србије до 2020. године међу најзначајнијим циљевима предложено је: смањити проценат извађених зуба због каријеса за 20% и проценат безубих са 8% на 4% међу становништвом старости 35–44 године као и проценат безубих са 50% на 40% међу становништвом старости 65–74 године [29].

Поред Закона и Стратегија, као инструмената којима је регулисано орално здравље у Србији, последњих десет година спроводе се и активности на очувању и унапређењу оралног здравља деце и одраслог становништва у оквиру кампање „Недеља здравих уста и зуба“ која спада у 10 обавезних кампања из Календара јавног здравља Програма од општег интереса Министарства здравља Републике Србије [30].

1.2. Чиниоци оралног здравља

Приступ оралном здрављу еволуирао је из једнодимензионалног у мултидимензионални приступ. Орално здравље се раније посматрало само са аспекта одсуства болести док се данас посматра са физичког, социјалног и психолошког аспекта . Физичко орално здравље, чији главни показатељи су број зуба и функционално протетски саниран стоматогнатни систем може се утврдити клиничким показатељима или методом

самопроцене. Самопроцена је најважнији аспект у целокупном животном развоју једне особе, то је став о себи и представља личну и субјективну оцену сопственог стања и окружења. Самопроцена као метод има већу могућност да предвиди здравствено понашање у односу на неке друге специфичне личне методе [31].

Значај самопроцене оралног здравља огледа се у томе што помаже стоматолозима у рутинској дијагностици, обезбеђује информације корисне за потребе интервенције и представља једноставан, лак и свеобухватан метод за прикупљање информација о оралном здрављу адолесцената и одраслих. Самопроцена оралног здравља за разлику од клиничких показатеља узима у обзир исказане потребе појединца и омогућава приступ оралном здрављу са функционалног и психосоцијалног аспекта. Самопроцена оралног здравља служи и као инструмент за планирање и праћење активности промоције здравља и коришћења стоматолошке здравствене заштите. Сматра се да праћење самопроцене оралног здравља може бити користан начин да помогне становништву да препозна значај редовних посета стоматологу; такође је препознато да у оквиру контроле оралног здравља младих буду доступне и информације добијене самопроценом оралног здравља [32].

На стање оралног здравља утичу демографски и социјално-економски чиниоци, ризични стилови живота (неправилна исхрана, употреба дуванских производа) и депресивни поремећаји.

1.2.1. Демографски чиниоци

Старосно доба и пол су природне карактеристике становништва и представљају основне демографске чиниоце који се прикупљају кроз систем администрације, пописом или анкетом. Дистрибуција података по полу и старосним категоријама је од фундаменталног значаја у анализи здравственог стања, понашања и самопроцени здравља становништва [33].

Одређене старосне категорије становништва играју значајну улогу у процени стања оралног здравља. Старосна група 35- 44 године представља стандардизовану старосну категорију за процену стања оралног здравља одраслог становништва. На основу добијених информација о стању оралног здравља ове старосне групе, доносиоци одлука

могу да процене последице каријеса, ниво заступљености пародонтопатије као и учесталост коришћења стоматолошке здравствене заштите код одраслог становништва. У складу са продужењем радног и животног века становништва, старосној групи 65-74 године све више се посвећује пажња . У овој старосној групи, стање оралног здравља може се посматрати као показатељ бриге о оралном здрављу, а манифестација болести уста и зуба као последица стила живота. Информације о стању оралног здравља ове старосне групе неопходне су доносиоцима одлука ради планирања трошкова лечења и програма превенције.

Орално здравље има велики утицај на свакодневно функционисање и квалитет живота старих, нарочито са психосоцијалног аспекта с обзиром да последице општих и оралних обољења умањују могућност нормалне исхране, комуникације, кретања и на тај начин онемогућују самостално функционисање [34].

Жене и мушкарци имају скоро једнако учешће у структури становништва. У бројним развијеним земљама жене чине више од половине становништва и то захваљујући дужем очекиваном трајању живота у односу на мушкарце . Утицај смртности на полну структуру је различит код разних популација. Код највећег броја становништва са ниским морталитетом, смртност мушкараца је већа од смртности жена готово у свим годинама старости док код становништва са високим морталитетом, смртност женског становништва може да буде виша код деце и жена у фертилном периоду . Познато је да жене више користе здравствену заштиту и сматрају да опште и орално здравље има значајан утицај на квалитет живота у односу на мушкарце. Према Dentonu и Waltersu постоји јака веза између здравља жена и висине њихових примања, образовања, врсте занимања и социјалне подршке, док је здравље мушкараца више повезано са ризичним стиливима живота. [35].

Позитиван утицај брачног стања на здравље и квалитет живота одраслог становништва одавно је познат . Особе које живе с партнером имају нижу стопу оболевања, мањи ризик од превремене смрти и боље физичко здравље у односу на особе које живе без партнера . Сматра се да живот са партнером повећава вероватноћу усвајања здравих стилова живота, што позитивно утиче на опште и орално здравље. Посматрано из

другог угла, особе које живе без партнера имају лошије здравствено стање са већом стопом акутних и хроничних обољења као и шансом за делимичан или потпуни губитак зуба [36].

1.2.2. Социјално-економски чиниоци

Социјално-економски чиниоци здравља представљају социјално-економско стање у којем људи живе и раде (64). Ниједна земља која се налази у европском региону СЗО, без обзира на њено богатство, није имуна на социјално-економске неједнакости у здрављу. Оне доводе до повећане вулнерабилности у популацији, као и до све већих разлика у понашању и исходима по здравље између појединих група становништва. Најчешће су повезане са сиромаштвом, степеном образовања становништва, врстом занимања, незапослености, примањима и социјално-економским статусом становништва [37].

У Србији је сиромаштво дефинисано као вишедимензионални феномен који, поред недовољних прихода за задовољење животних потреба, подразумева и немогућност запошљавања, неодговарајуће стамбене услове и неадекватан приступ социјалној заштити, здравственим, образовним и комуналним услугама. У остале важне аспекте сиромаштва спадају и неостваривање основних људских права, права на здраву животну средину, природна богатства, пре свега на чисту воду и ваздух . Резултати трећег панела европске заједнице за домаћинства (European Community Household Panel Wave 3) указују на високозначајну повезаност најбогатијег слоја становништва Европе и редовних посета стоматологу, за разлику од сиромашних и најсиромашнијих слојева становништва који су се одрекли бриге о оралном здрављу. [38,39].

Неједнакости у здрављу међу становништвом различитог степена образовања добро су документоване. Резултати бројних студија спроведених широм света и у различитом временском периоду, потврдиле су да је висок степен образовања у вези са добрим општим и оралним здрављем. Становништво са високим степеном образовања боље оцењује своје здравље, има нижу стопу оболевања и радне неспособности као и боље резултате у погледу очекиваног трајања живота . Добро је позната чињеница да са степеном образовања расте и ниво знања о значају оралне хигијене за здравље уста и зуба [40]. Такође, већина земаља Европе се суочава са сталним порастом незапослености која

изазива озбиљну забринутост по питању једнакости у здрављу . Према подацима из многих земаља, незапослени и њихове породице имају лошије здравље и знатно већи ризик од превремене смртности него запослени . Незапослени у Србији у мањој мери користе здравствену службу односно не одлазе редово изабраном лекару и стоматологу [41].

1.2.3. Ризични стилови живота

Стил живота представља симбиозу прихватања одређених вредности и понашања. Људи се међусобно посматрају као припадници неког животног стила и понашају се у складу с њим. Стил живота, као друштвена појава, представља саставни део развоја модерног времена не само зато што је посебно значајан у трагању за индивидуалним идентитетом, већ и зато што је елемент друштвеног повезивања, претензија и дистанцирања. Стил живота чини повезаност друштвеног положаја, места становања, животног и радног уверења, оријентације и понашања. Ситуације које уносе промене само у једном од подручја живљења могу делимично или у целости, променити нечији стил живота [42].

Најчешћи облици ризичног понашања су пушење и неправилна исхрана. Пушење представља водећи узрок превремене смртности у свету. Од последица пушења у области Онтарио (Канада) умре скоро пет пута више људи него од самоубиства, сиде и саобраћајних несрећа заједно. У зависности од дужине пушачког стажа и броја попушених цигарета, код пушача се могу развити непријатан задах, пребојеност зуба, повећано присуство каменца на зубима, наслаге и пребојеност на оралној слузници, пародонтопатија, каријес, недостатак зуба, „длакав“ језик као и различити облици рака усне дупље [43].

Пушење представља значајан фактор ризика за обољење десни. Употреба дуванских производа смањује прокрвљеност десни и ускраћује доток кисеоника и хранљивих материја које омогућавају деснима да остану здраве, што повећава осетљивост на бактеријске инфекције. Пушење игра важну улогу у више од половине случајева озбиљних обољења десни код одраслих. Према резултатима студије спроведене у САД, пушачи имају око четири пута већу шансу да оболе од пародонтопатије него непушачи.

Уколико пародонтопатија није под контролом, може довести до потпуног уништења потпорног зубног апарата односно до губитка зуба [43].

Неправилна исхрана не представља фактор ризика само за различите хроничне незаразне болести и стања као што су кардиоваскуларне болести, метаболички синдром, дијабетес тип 2 и рак дебелог црева већ и за болести уста и зуба. Сматра се да су пародонтопатија и каријес као основни узроци делимичног и потпуног недостатка зуба заступљенији код прекомерно ухрањених особа . Процењује се да у свету има око 1,1 милијарда одраслих и 10% деце који спадају у категорију гојазних. Гојазност, са низом коморбидитета захтева пажљиву клиничку процену како би се идентификовали фактори ризика. Прекомеран унос шећера, недовољна заступљеност воћа и поврћа у исхрани, седантеран начин живота као и лоша орална хигијена представљају комплекс чинилаца који доприноси развоју гојазности и услова за делимични или потпуни недостатак зуба [44,45].

1.2.4. Депресивни поремећаји

Депресивни поремећаји спадају у поремећаје менталног здравља који се могу јавити већ од треће године живота и присутни су широм планете . Поремећаји менталног здравља због релативно високе преваленције, учестале појаве код младих, хроничног тока, нарушавања квалитета живота оболелих и њихове породице као и значајног оптерећења здравствене заштите, представљају један од водећих јавноздравствених проблема у свету. Особе с нарушеним менталним здрављем имају повећан ризик од морбидитета и морталитета. Збрињавање особа с нарушеним менталним здрављем доводи до директног економског оптерећења друштва али и индиректног, због смањене продуктивности, апсентизма и инвалидности оболелих [46].

Депресија је психијатријски поремећај у коме су присутни негативан утицај, депресивно расположење, узнемирене мисли и измењено понашање најмање две недеље, а потенцијално и дужи временски период. Депресија се може сматрати хроничном болешћу, с обзиром на то да ће више од половине особа које су имале прву односно једну депресивну епизоду имати и наредне. Депресивни поремећаји који нису лечени спонтано

пролазе код мање од 40% случајева док је код 20% особа повлачење симптома некомплетно и субклинички симптоми могу перзистирати годинама [47].

Процењује се да депресивне поремећаје има један од пет стоматолошких пацијената независно од облика и стадијума поремећаја . Сматра се да због последица понашања и физиолошких механизма, особе оболеле од депресије нередовно одлазе стоматологу и чешће оболевају од пародонтопатије и каријеса. Fisce и сарадници у свом истраживању уочили су да старије особе којима недостају сви зуби имају низак ниво самопоуздања, одбојност према изгледу, измењено социјално понашање и изражено осећање жалости. Такође, особе са делимичним недостатком зуба независно од пола, узраста и нивоа образовања, задовољство свакодневним животом оцењују као лоше [47,48].

1.3. Орална флора усне дупље

У усној дупљи је детектовано између 300 и 400 врста, серотипова и риботипова бактерија, а око 10 до 20 је на различите начине доведено у везу са настанком пародонтопатије код људи(49). Поред аеробних, факултативно анаеробних и стриктно анаеробних бактерија, у саставу оралне флоре се могу наћи сојеви *Mycoplasma*, гљивице, протозое и вируси (*Xanthomonas compestris* pv. *vesivatoria* – Xcv1, *Citomegalovirus* - CMV и *Epstein Barr virus* - EBV). Ипак, закључак је да четири врсте, све грам-негативне, анаеробне или факултативно анаеробне, локализоване у субгингивалним зонама, узрокују највећи број пародонтопатија. То су *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* (некад *Bacteroides forsythus*), *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Спирахете такође имају значајну улогу [49].

Да би колонизовале субгингивалне зоне, бактерије морају да имају способност:

1. припајања за ткива пародонцијума,
2. размножавања,
3. конкуренције са другим микроорганизмима из свог окружења и
4. одбране од заштитних фактора домаћина

Бактерије морају надјачати бројне заштитне факторе домаћина, на првом месту неспецифичне урођене одбрамбене механизме као што је механичко спирање услед протока пљувачке и гингивалне течности. Обе течности у свом саставу имају одбрамбене супстанце способне за преципитацију и деструкцију бактерија. Затим, ту су и десквамација епителних ћелија, и самим тим припојених бактерија, антитела која спречавају адхеренцију и фагоцитна способност присутних неутрофила. Када дође до продора бактерија у везивно ткиво, активирају се бројни имунолошки механизми домаћина укључујући Б и Т лимфоците, неутрофиле, моноците и макрофаге).

Бактерије су организоване у плак који сам по себи има све карактеристике биофилма. Биофилм је дефинисан као адхерентна бактеријска популација укалупљена у матрикс . Постоје докази да бактерије комуницирају међусобно и формирају комплексну структуру са примитивним циркулаторним системом. Орални биофилм способан је да адхерира за површине зуба и остале чврсте површине у усној дупљи, укључујући и протетске надокнаде. У односу на локализацију на површини зуба биофилм се може поделити на супрагингивални и субгингивални.

Супрагингивални микробни биофилм садржи приближно 10^{11} бактерија у једном граму, већим делом анаеробних сојева. Разликује се од класичне дефиниције биофилма по томе што је много лабавије припојен и слободне бактерије се могу наћи на површини биофилма у контакту са епителом гингиве.

Субгингивални плак показује особине биофилма, тј. необично је отпоран и тешко га је елиминисати. У пародонталном цепу присутна је гингивална течност, тј. локални инфламаторни ексудат који стално облаже биофилм.

Гингивална течност садржи комплементе, антитела и све остале елементе одбране присутне у крви који превенирају и контролишу инфекцију. На локалном нивоу долази до активације комплемента, и милиони активних, виабилних леукоцита, посебно неутрофила се акумулира на површини биофилма. Ипак, под оваким условима, бактерије не само да преживљавају, већ и бујају. На сличан начин су делимично заштићене од системски или локално примењених антибактеријских лекова. Грам-негативне бактерије садрже везикуле

богате липополисахаридом (ЛПС). Због тога је биофилм константан извор липополисахарида, који, у условима деградираног епитела пародонталног џепа, има отворен пролаз до везивног ткива и системске циркулације. [49].

1.4. Пародонтопатије

Обољење пародонцијума је заједнички термин за инфламаторна стања потпорног апарата зуба које настаје као одговор домаћина на присуство бактерија на површинама зуба у пределу денто-гингивалног комплекса. Бактерије које колонизују чврсте површине у усној дупљи улазе у састав денталног биофилма или денталног плака. Пародонтопатија је једно од најчешћих обољења човека. Према Поповићу, учесталост обољења пародонцијума у домаћој популацији међу особама старијим од 18 година је 84,6% и креће се до 86.6% код особа старијих од 65 година. Од овог броја, благи степен деструкције пародонцијума има 14.1% особа, средњи 20.3%, док су најтежа остећења нађена код 10.4% испитаника. Према томе, укупно 44.8% прегледаних особа има оштећење дубљих ткива пародонцијума и формиране пародонталне џепове [50]. Пародонтопатија средњег или тешког облика је присутна код око 15% Американаца старијих од 18 година, и слична учесталост се виђа и у већини других земаља [51].

Релативно блага форма обољења пародонцијума, позната као гингивитс, је праћена инфламаторним променама у гингиви. Гингивитиси настали као последица акумулације денталног плака имају реверзибилан карактер, односно свакодневно и правилно уклањање денталног плака у оквиру одржавања оралне хигијене може да доведе до потпуног оздрављења гингиве [52]. Пародонталне болести повезане са плаком су хроничне инфекције изазване мешовитом флором, а присутан запаљенски процес доводи до губитка пародонталне везе, и на крају до испадања зуба. Иако су бактерије денталног плака познате као најважнији етиолошки фактор за пародонтопатију, такође је потребан подложни домаћин. Имуно – инфламаторна реакција која се развија у периодонталним ткивима као одговор на хронично бактеријско присуство, резултира уништавањем структурних компоненти пародонцијума. Бактеријска етиологија није била у стању да објасни брзо пропадање пародонталних ткива у случајевима са минималном количином плака, односно ниским нивоом фактора ризика. Други аспекти пародонтопатије који не

могу бити у потпуности објашњени бактеријском етиологијом су ремисија и реактивација болести, специфичност места захваћеног пародонтопатијом, прогресија пародонталних пропадања код неких пацијената, а не код других, еволуција гингивитиса у пародонтопатију, или прелазак од стабилног стања до активне пародонтопатије.

Бактерије су есенцијалне, али не и довољне да доведу до развоја болести. Подложност (пријемчивост) домаћина је подједнако важна, па ће тако фактори домаћина битно утицати на ток и облик болести а присуство такође може представљати важан елемент за боље разумевање механизма укључених у деградацију пародонталних ткива. Херпес вируси су пронађени у пародонталном ткиву и у гингивално- цервикалној течности код хроничног, напредовалог и агресивног пародонтитиса као и у пародонцијуму ХИВ позитивних пацијената и пацијената са следећим синдромима: Papillon - Lefevre, Dorn i Kostmann.

Тренутно, верује се да је патогенеза неких типова пародонтопатије процес од више корака, који подразумевају сложену интеракцију између домаћина, бактерија, вируса и разних фактора околине. Пародонтопатија представља фамилију сличних обољења која се међусобно разликују у етиологији, току, прогресији болести и одговору на терапију, али деле сличне путеве ткивне деструкције. Исти основни патогенетски механизам одговоран је за деструкцију везивног ткива и кости у свим формама пародонтопатије [53].

Проинфламаторни цитокини ИЛ-1 β , ТНФ- α и ИНФ- γ индукују и убрзавају синтезу простангладина Е2 (ПГЕ2) и матрикс металопротеиназа (ММП), молекула који сумедијатори деструкције екстрацелуларног матрикса гингиве и периодонталног лигамента и ресорпције алвеоларне кости [54].

Модификатори болести (фактори ризика), који могу бити наследни или стечени, су одговорни за различите клиничке токове и форме пародонтопатије. Фактори ризика имају утицај на тренутак почетка болести (старосну доб), модел ткивне и коштане деструкције, одговор на различите облике терапије, тежину и учесталост рецидива. Неки од ових фактора су присутни целог живота, као на пример наследни фактори, док ће неки, као пушење или стрес варирати током живота(54). Епидемиолошки подаци из читавог света

указују на изузетну распрострањеност обољења потпорног апарата зуба – гингивитиса и пародонтопатије. Сматра се да су ово, поред каријеса, најраспрострањенија обољења људског рода. Истиче се да већина одраслих и око трећина деце има ова обољења. Праве димензије и значај пародонтопатије као медицинског проблема сагледавају се ако се зна да су обољења пародонцијума главни узрок губитка зуба после 45.године живота [55].

Узрок пародонтопатија је познат. Непосредно је доказано да дентални плак чији најзначајнији део чине микроорганизми, представља главни етиолошки фактор настанка обољења. Патогена активност бактерија денталног плака, отпорност организма домаћина као и фактори ризика локалне природе (аномалије зуба и зубног низа, пушење, неадекватна орална хигијена, фактори, генетска конституција домаћина итд.) доприносе и развоју обољења потпорног апарата зуба. Боље познавање етиопатогенезе обољења пародонцијума омогућило је успешнију борбу против ове болести.

Развој стоматологије, медицине и молекуларне биологије знатно је допринео бољем познавању и успешнијем лечењу оболелих. Методе молекуларне биологије омогућиле су идентификацију патогена који се налазе у денталном плаку, неопходну за адекватно и успешно лечење.

1.4.1. Улога проинфламаторних цитокина и ензима у патогенези пародонтопатије

У здравој, неинфламираној гингиви постоји константна миграција леукоцита, већином неутрофила, из плексуса крвних судова локализованих у близини границе између епитела и везивног ткива (базалне мембране), кроз припојни епител до микробног плака. Леукоцити, већином неутрофили, прате градиент хемотактичних молекула састављених од интерлеукина- 8 који продукују епителне ћелије и пептида формил-метионил-леуцил-фенилаланин (ФМЛПП) класе, метаболичких продуката бактерија. Код особа подложних пародонтопатији, биофилм продире у гингивални сулкус и раскида везу између коронарног краја припојног епитела и зуба. Тако припојни епител постаје епител пародонталног џепа, формира се плитак гингивални џеп и омогућава већи продор бактеријских продуката у везивно ткиво и крвне судове. Крвни судови микроциркулације постају инфламрани и веома пермеабилни. Ендотелне ћелије које експримирају интерцелуларни адхезивни молекул – 1 (ИЦАМ-1) постају активирани од стране ЛПС-а

или цитокина као што су ИЛ-1 β и ТНФ- α и способне за експресију других рецептора као што је Е-селектин. Прво се неутрофили, а онда и моноцити и лимфоцити вежу за селектине, а онда за ИЦАМ-1, и мигрирају из крвног суда у екстрацелуларни матрикс, где постају инфламаторни ћелијски инфилтрате [54].

Супстанце ослобођене са површине биофилма као што је ЛПС активирају репликацију и секрецију инфламаторних медијатора (ИЛ-8 и ИЛ-1 α) од стране ћелија припојног и епитела пародонталног џепа, и на тај начин привлаче и активирају неутрофиле. Активирани ћелије секретују матрикс металопротеиназе (ММП), велику фамилију ензима који заједничким дејством деградирају колаген и све компоненте екстрацелуларног матрикса везивног ткива. Ови ензими уништавају колагена влакна припојена за површину зуба, омогућавајући епителу да се шири латерално и апикално, што за последицу има продубљивање гингивалног џепа, губитак припојног епитела и формирање пародонталног џепа [54].

Инфламаторни ћелијски инфилтрат, састављен од неутрофила, Б и Т лимфоцита и моноцита/макрофага, прати формирање пародонталног џепа. Присутни Т и Б лимфоцити бивају активирани различитим бактеријским антигенима и цитокинима и долази до секреције бројних цитокина, укључујући ИЛ-2, -3, -4, -5, -6, -10 и ИНФ- γ . Ове супстанце доводе до ширења одговарајућих популација Т ћелија и стимулишу Б ћелије да се диференцирају у плазма ћелије способне за синтезу антитела. Иако долази до синтезе имуноглобулина класа Г, М и А, главно антитело индуковано пародонталним патогенима припада ИгГ2 субкласи. ЛПС и ИНФ- γ активирају инфилтриране моноците који секретују велике количине ИЛ-1 β , ТНФ- α , ПГЕ2 и ММП [56].

Како напредује деструкција пародонталног ткива, присутни фибробласти, ендотелне и епителне ћелије бивају укључене у процес. У здравој, неинфламираној гингиви, фибробласти продукују и одржавају колаген и друге компоненте екстрацелуларног матрикса, као и високе концентрације ткивних инхибитора матриксметалопротеиназе (ТИМПс). Присуство ЛПС-а и цитокина (ИЛ-1 β , ТНФ- α) инхибира гене за колаген и компоненте екстрацелуларног матрикса, док су гени за

ММП активирани, што доводи до високог нивоа ММП-а и ниског нивоа ТИМП-а у целом инфламираном ткиву [57].

Последица овог процеса је деструкција колагена и других компоненти екстрацелуларног матрикса. Сличан процес се дешава са епителним и ендотелним ћелијама. Активирани макрофаги и фибробласти секретују ПГЕ2 који индукује формирање великог броја остеокласта и ресорпцију алвеоларне кости. У овом процесу, поред доминантног ПГЕ2, учествују и ИЛ-6, ИЛ-1 β и ТНФ- α [54].

Пародонтопатија има цикличан ток. Исте ћелије које продукују деструктивне проинфламаторне цитокине и ММП могу производити медијаторе који супримирају имуноинфламаторни одговор. ИЛ-4, ИЛ-10 и ТГФ- β смањују синтезу проинфламаторних цитокина. ИЛ-4 продукт у највећој мери Т ћелија, мастоцита и базофила, присутан је у инфламираном ткиву у малим количинама. Синтеза довољних концентрација смањује продукцију ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТНФ- α и - β , снижава број ИЛ-2 рецептора и обезбеђује негативан одговор имунског система [57].

ИЛ-10 је главни супресор инфламације и имунског одговора. Продукују га активирани макрофаги, Т и Б лимфоцити. Врши супресију антиген презентујуће способности, снижава концентрације ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, стимулише синтезу антагонисте рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1 ρ) и инхибира активацију макрофага путем ИФН- γ . Може да повећа имунски одговор стимулацијом раста и диференцијације Б ћелија. ИЛ-1 је моћан инхибитор ткивне деструкције до које доводе цитокини. Везује се за ИЛ-1 рецептор, али не покреће биолошки одговор. ТГФ- β , који синтетишу моноцити и Т ћелије и који бива ослобођен у високим концентрацијама у коштаном матриксу у фази ресорпције, супримира активирани макрофаге, и редукује нивое ИЛ-1 β , ТНФ- α и ПГЕ2 [58].

Субгингивални биофилм је резервоар грам-негативних бактерија и представља огромно и константно бактеријско оптерећење организма. То је стални извор ЛПС-а, других продуката грам негативних бактерија као и самих бактерија које потенцијално имају приступ дубљим пародонталним ткивима и системској циркулацији. Један узорак плака који се добије повлачењем кирете кроз пародонтални џеп може садржати од 10^7 до

10^8 бактерија. Сви главни пародонтални патогени су грам-негативни, и константно продукују везикуле богате ЛПС-ом. Биофилм се тешко уништава, а када се то деси, врло брзо се поново формира.

1.4.2.Патогенетски механизми који повезују респираторне и пародонталне инфекције

Потенцијални патогенетски механизми који повезују пародонталне и респираторне инфекције су актуелни проблем бројних научних истраживања. Системска инфламација је сложен биолошки процес у коме учествује велики број медијатора. Најчешће проучавани фактори су: инфламатрони цитокини (ТНФ- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), металопротеиназе, протеини акутне фазе (ЦРП и фибриноген), маркери ендотелне активације (интрацелуларни адхезиони молекул-1, ендотелни адхезиони молекули), и фактори раста. [3].

Недавна истраживања указују да пародонтална инфекције могу представљати фактор ризика за многа обољења као што су: кардиоваскуларне болести, атеросклероза, инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, дијабетес мелитус, неповољни исход трудноће и респираторне инфекције. Пародонтална обољења су повезана са бактеријским инфекцијама, инфламацијом и интензивним имуним одговором. Орални патогени и медијатори инфламације као што су интерлеукин-1 (ИЛ-1), тумор некрозис фактор (ТНФ) из пародонталних лезија се могу детектовати и у системској циркулацији где покрећу системски инфламаторни процес активирањем протеина акутне фазе укључујући и системска антитела на пародонталне бактерије [2].

Акутне респираторне инфекције, односно акутне упалне болести дисајног система, су најчешће болести савременог човека. Оне и данас представљају стално присутан, перманентан проблем здравља целокупног становништва. У САД ове инфекције узрокују више болести са смртним исходом него све остале инфекције, а што се тиче морталитета, веома се мало мењао у последњих 50-ак година [59]. Разлози за то су:

-респираторни систем је најотворенији систем човека (у сталном контакту је са спољном средином и са свим другим органским системима)

-бројност и природа узрочника инфекције дисајних путева (више од 450 антигенски различитих типова и подтипова).

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је прогресивно обољење чија је главна карактеристика делимично реверзибилна опструкција у дисајним путевима, настала услед абнормалног инфламаторног одговора плућа на удахнуте штетне честице и гасове. Инфламаторна реакција у плућима подразумева активацију инфламаторних медијатора, цитокина, хемокина и оксиданата који утичу на накупљање неутрофила, макрофага и Т лимфоцита у различитим деловима плућа, доводећи до структуралних абнормалности како у дисајним путевима (бронхитис и бронхиолитис) тако и у плућном паренхиму (емфизем). У последњој деценији многе студије су показале да се абнормална инфламаторна реакција такође може детектовати и у системској циркулацији. Стога су америчко и европско респираторно удружење 2004. године у својим водичима увела концепт системске инфламације у дефиницију ХОБП-а, где је ХОБП примарно болест плућа али и са значајним системским последицама. [60]. Од тада расте број објављених радова и студија које проучавају узрочно-последичну везу између ХОБП-а и различитих придружених болести као што су коронарна артеријска болест, дијабетес мелитус, остеопороза, мишићна атрофија, депресија и друге. Свака од придружених хроничних болести може значајно утицати на ток и исход ХОБП-а што су потврдиле и анализе узрока смрти, наиме, најчешћи узроци смрти код ХОБП пацијената су кардиоваскуларне болести, а не респираторна инсуфицијенција. Значај ових истраживања огледа се у свеобухватнијем дијагностичком приступу као и проналажењу нових модалитета лечења хроничне опструктивне болести плућа [61].

1.4.3. Патогенеза бактеријске респираторне инфекције

Плућа се састоје од великог броја јединица насталих прогресивним гранањем ваздушних цеви. У плућима одрасле особе има око 300×10^6 алвеола, просечног радијуса око 250 μm . Алвеоле окружује густа капиларна мрежа функционалног крвотока плућа. Сматра се да на сваку алвеолу понаособ налаже сплет од 3–4 капиларна крвна суда, што омогућава ефикасну размену гасова. У нормалним условима, доњи ваздушни путеви су стерилни упркос чињеници да је садржај горњих ваздушних цеви изразито контаминиран

микроорганизмима из оралних и назалних регија. Стерилност доње ваздушне цеви се одржава очуваним рефлексима кашљања, деловањем трахеобронхијалних излучевина и мукоцилијарним транспортом инхалираних микроорганизама и одрђеног материјала из доњег респираторног тракта у орофаринкс, као и деловањем фактора имунолошке и не-имунолошке одбране (ћелијски-посредован имунитет, хуморални имунитет и полиморфонуклеарни леукоцити). Одбрамбени фактори се налазе у секрету који облаже плућни епител. Овај секрет садржи сурфактант, друге протеине као што је фибронектин, комплемент и имуноглобулине. Плуће такође садржи густу мрежу резидентних фагоцитних ћелија које уклањају микроорганизме и партикуларни отпад [62].

Scannapieco i Mylotte [63] сматрају да микроорганизми могу да контаминирају доње ваздушне путеве/цеви на четири начина:

- 1) аспирацијом орофарингеалног садржаја,
- 2) инхалацијом инфективних аеросола,
- 3) ширењем инфекције из контаминираних подручја, и
- 4) хематогеним ширењем из екстрапулмоналних подручја инфекције (нпр. транслокацијом из гастроинтестиналног тракта).

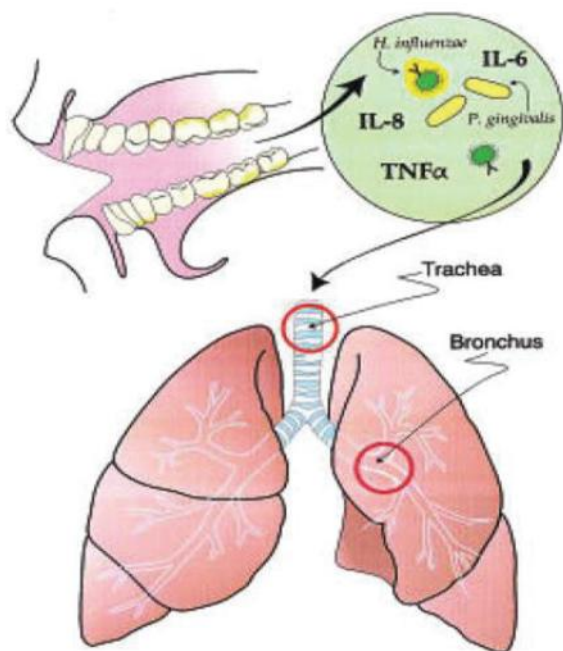
1.4.4. Улога оралних бактерија у патогенези респираторне инфекције

Оралне бактеријске врсте које узрокују пнеумонију и апсцес плућа су *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israeli*, *Capnocytophage species*, *Elkenellacorrodens*, *Prevotellaintermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и *Streptococcus constellatus*

Scannapieco [64] говори о неколико механизма којима се може објаснити потенцијална улога оралних бактерија у патогенези респираторне инфекције:

• Аспирација оралних патогена (као што су *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* итд.) у плућа, изазивајући инфекцију,

- Ензими пљувачке који се повезују са периодонталним обољењем могу да модификују мукозне површине које постају подложније адhezији и колонизацији респираторних патогена, који се затим аспирирају у плућа,
- Ензими пљувачке који се повезују са периодонталним обољењем могу да униште пљувачне пеликуле на патогеним бактеријама и тако спрече њихово уклањање са мукозне површине,
- Цитокини из периодонталног ткива могу тако да измене респираторни епител да он постане подложнији инфекцији респираторним патогенима.



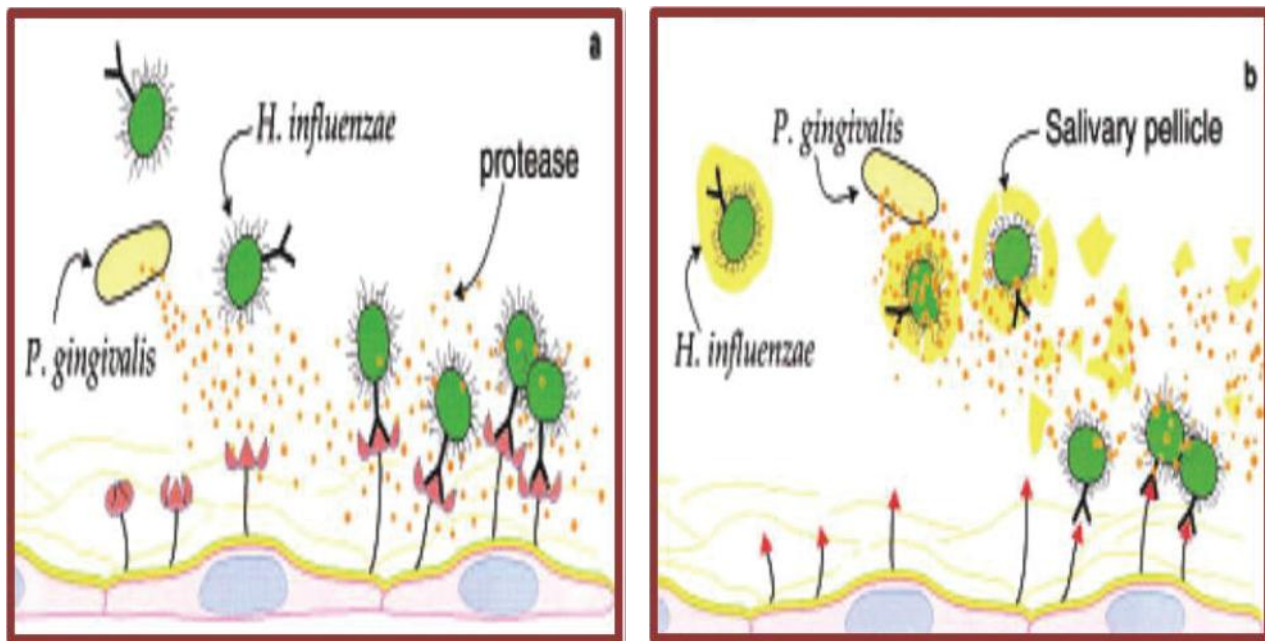
Слика 1. Аспирација оралних патогена, Преузето из: Scannapieco FA, Ho AW. *Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health And Nutritional Examination Survey III. J Periodontol. 2001; 72: 50-56*

Орална шупљина је значајан резервоар бактеријских патогена који узрокују обољење плућа. Terpenning и сарадници [65] износе да је инциденца орофарангеалне

колонизације респираторним патогенима много чешћа код пацијената који имају зубе или зубне протезе код оних без зуба који не носе протезе. Смањена саливација и рН вредност пљувачке могу стимулисати колонизацију респираторним патогенима, што се дешава код оболелих особа и болесника који узимају различите лекове.

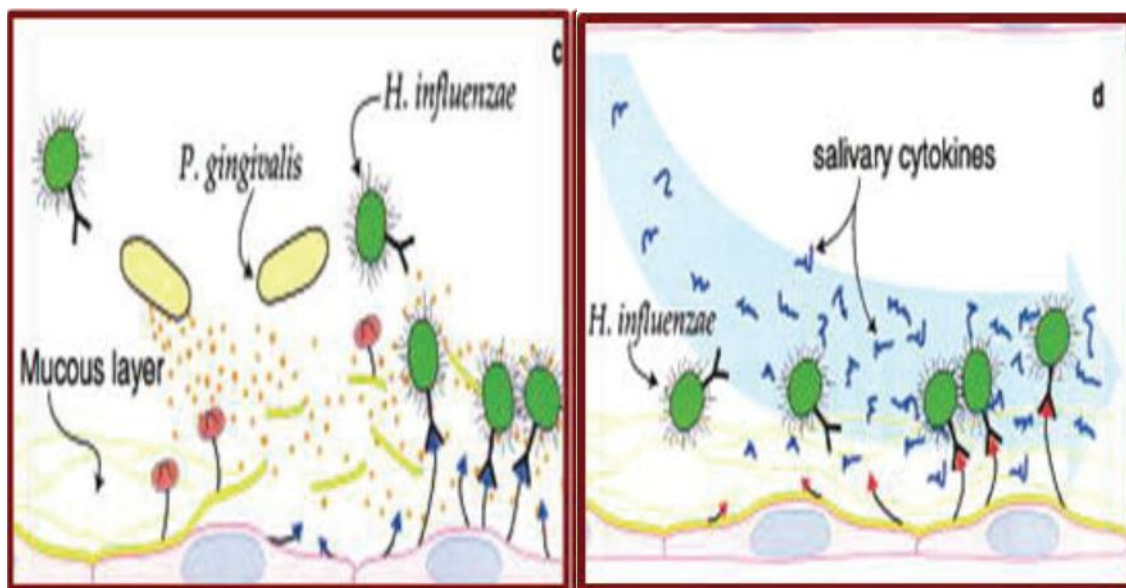
Орална колонизација респираторним патогенима честа је код хоспитализованих болесника, у првом реду оних у јединицама интензивне неге, старијих хоспитализованих болесника, или старијих болесника у лошој физичкој кондицији .

Woods и сарадници су објавили да респираторни патогени, као што је *P. aeruginosa*, могу чвршће адхерирати за оралне епителне ћелије пацијената са присутном колонизацијом респираторним патогенима него за исте ћелије код пацијената без наведене колонизације. *In vitro* третман епителних ћелија трипсином код пацијената без колонизације резултирао је појачаном адхезијом респираторних патогена. Ово наводи на закључак да је алтерација мукозе подстакла појачану бактеријску адхезију наведених бактерија. Алтерација вероватно укључује губитак фибронектина (излагањем протеазама) из површног слоја епителних ћелија, што може демаскирати рецепторе адхезије респираторних патогена на мукозној површини [66].



Слика 2 и 3. Адхезије респираторних патогена на мукозној површини и деструкција протективних саливарних пеликула (лоптица) оралним бактеријама. Преузето из: Scannapieco FA, Ho AW. *Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health And Nutritional Examination Survey III.* *J Periodontol.* 2001; 72: 50-56.

Особе са лошом оралном хигијеном могу имати повишене вредности хидролитичких ензима (нпр сијалидазе) у пљувачки. Ови ензими могу стимулирати муцине да смање своју способност везивања и уклањања патогена као што је *H. influenzae* (слика 2 и 3). Насупрот томе, ензими могу стимулирати респираторни епител да модулира адхезију оваквих патогена за мукусну површину.



Слика 4 и 5. Модулирање адхезије патогена за респираторни епител и колонизација респираторним патогенима. Преузето из: Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health And Nutritional Examination Survey III. J Periodontol. 2001; 72: 50-56. Сцаннапицео ФА, Хо АВ.

Вилсон и сарадници сматрају да орални патогени континуирано стимулишу ћелије периодонциума (епителне ћелије, ендотелне ћелије, фибробласте, макрофаге и леукоците) да ослобађају различите цитокине и друге биолошки активне молекуле. То су интерлеукин (ИЛ)-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФ- α . [67].

Оралне бактерије у секрету налазе на респираторни епител и адхерирају за његову мукозну површину. Ове адхериране оралне бактерије стимулишу мукозни епител да продукује цитокине. Цитокини настали из оралног ткива, који напуштају гингивални сулкус да би се помешали са пуном пљувачком, могу извршити контаминацију дисталног респираторног епитела и стимулацију респираторних епителних ћелија. Ове стимулисане ћелије затим ослобађају друге цитокине, који мобилишу и одводе инфламаторне ћелије до жаришта. Ове инфламаторне ћелије ослобађају хидролитичке ензиме и друге модификаторе, што резултира оштећењем епитела, који постаје подложнији колонизацији респираторним патогенима (слика 4 и 5).

Scannapieco i Ho [68] smatraју да лоше орално здравље, заједно са другим факторима, као што су континуирано пушење, загађен ваздух, вирусне инфекције, алергија и/или генетски фактори, доприноси прогресији и/или погоршању плућног обољења. Особе са просечним губитком епителног припоја у периодонцијуму/губитком епителне инсерције (mean attachment loss - MAL) $\geq 3,0$ мм имају већи ризик од ХОПБ од оних чији је MAL < 3,0 мм. Плућна функција се такође смањује са губитком епителне инсерције.

1.4.5.Превенција оралне колонизације потенцијалним респираторним патогенима

С обзиром на кључну улогу орофарингеалне бактеријске колонизације у патогенези бактеријских пнеумонија, препоручује се неколико метода елиминације или смањења колонизације код посебно осетљивих пацијената као што су они на механичкој вентилацији. Боља орална хигијена је један од препоручених метода смањења орофарингеалне колонизације, чиме се смањује ризик од респираторног обољења.

Nord i Heindahi препоручују метод који су назвали „селективна дигестивна деконтаминација (СДД)“, који подразумева циљану примену антибиотика на површину гастроинтестиналног тракта у циљу смањења преноса патогених бактерија и превенције респираторне инфекције. Иако хлорхексидинима широку примену у стоматологији у спречавању настанка денталног плака, гингивитиса и улцерација оралне мукозе, он није довољно ефикасан за лечење типичне грам-негативне ПРП (периодонталне респираторне пнеумоније). То је можда због тога што хлорхексидин најбоље делује када на зубима нема плака, што је ретко случај код хоспитализованих болесника [69].

Изнети подаци наводе на закључак да боља орална хигијена може смањити ризик од респираторне инфекције код ризичних група. Примена ораног дисинфектанта може бити најбржа мера, али недостају испитивања ефеката дуготрајне примене оваквог препарата. Лечење периодонталног обољења (било антибиотицима, било клиничком интервенцијом) може бити други начин смањења инциденце респираторних инфекција. Потребна је редовна контроларизичних пацијената, као и уводђења посебних курсева о оралној хигијени за медицинско особље у стационарним здравственим установама.

Међутим, наведена узрочно-последична веза периодонталне инфекције и респираторног обољења није доказана, те су потребна додатна испитивања.

1.5. Хронична опструктивна болест плућа - дефиниција

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је споро прогресивно обољење, које захвата дисајне путеве и/или плућни паренхим, доводећи до ограниченог протока ваздуха, које није потпуно реверзибилно, обично је удружено са поремећеним запаљенским одговором плућа на различите штетне ноксе или гасове, првенствено узроковано пушењем цигарета. Мада је ХОБП примарно болест плућа, она изазива значајне ванплућне, системске последице које утичу на тежину и исход болести код одређених пацијената [70].

Једна од главних недоумица ове дефиниције је навод да се болест може лечити, а сва полемика која из тог навода произилази, вероватно је последица нихилистичког приступа, из не тако давне прошлости, који је постојао када је у питању трајна опструкција и лечење ХОБП. Такав приступ лечењу ове болести се изменио због постојања савремене терапије, која значајно смањује како симптоме болести, тако и егзацербације, продужава живот пацијента и у крајњем, поправља његов квалитет живота [71]. Други, не мање важан део дефиниције односи се на појаву значајних системских последица. Последњих година имамо све већи број студија који указују на повезаност повишених концентрација различитих маркера инфламације (Ц-реактивни протеин, цитокини) са ХОБП, као и захваћеност болешћу других система и органа [72,73].

Иако савремена дефиниција ХОБП потиче од стране Америчког торакалног удружења (АТС) и Европског респираторног удружења (ЕРС), један од најважнијих корака у историји дефинисања и лечења ХОБП јесте појава Глобалне иницијативе за хроничну опструктивну болест плућа (ГОЛД) 2001.г. Иницијативу је након тога, усвојила и Светска здравствена организација (СЗО), а оно што овај документ чини посебно значајним, јесте чињеница да су ставови у ГОЛД водичу базирани на доказима [74].

1.5.1. Хронична опструктивна болест плућа - епидемиологија

Највећи број епидемиолошких података о ХОБП, долази из развијених земаља. Према расположивим подацима 4-15% одрасле популације у индустријским развијеним земљама болује од ове болести. Током 2000.г. чак 10 милиона одраслих особа у САД је имало дијагнозу ХОБП, што је представљало скоро 6% одрасле популације. У периоду између 1990.г и 2010.г. ХОБП је доспела са четвртог на треће место најчешћих узрока смрти у свету (испред ње су само исхемијска болест срца и цереброваскуларне болести), уколико се изузму малигне болести [75]. То је једина болест у првих десет водећих узрока смрти у свету, код које преваленце и број умрлих и даље расту. По последњим подацима СЗО, код мушкараца је она трећи, водећи узрок смрти, док је код жена она на четвртом месту, али са тенденцијом сталног пораста . Између 1980.-2000. г. стопа морталитета од ХОБП код жена порастао је за 28,2%, у односу на свега 13% код мушкараца. 2000. године по први пут број жена умрлих од ХОБП , био је већи од броја мушкараца [76].

Преваленца ХОБП у свету је доста шаролика, креће се од 0,2 % у Јапану, до 37% у САД, а ова шароликост последица је различито коришћених дијагностичких критеријума, различите изложености факторима ризика, као и старосне групе у којој је одређивана . Чињеница је да преваленца расте са бројем година, посебно у популацији старијој од 75 година. Последње студије ипак показују да иако имамо сталан пораст преваленце ХОБП, тај пораст није више толиког интензитета као у претходној декади [77].

Када је инциденца ове болести у питању, имамо сличне резултате. У већини студија, инциденца ХОБП је већа код мушкараца, него код жена, код пушача у односу на непушаче, као и код особа преко 75 година. Иако у последњих двадесет година имамо сталан пораст инциденце ХОБП, примећено је да је у последњих десет година раст инциденце нешто спорији [78]. Након постављене дијагнозе ХОБП, десетогодишње преживљавање износи око 50%. Последње студије указују на пораст морталитета од ове болести, и укупна стопа морталитета се доста разликује од земље до земље, а креће се од 3-9/100000 становника у Јапану, до 7- 111/100000 у САД. У скоро свим студијама стопа морталитета већа је код мушкараца него код жена, као и код старијих од 75 година, код пушача у односу на непушаче. Једна од студија утврдила је и да је стопа морталитета за

50% мања код особа које су оставиле пушење у односу на оне које су пушење замениле жвакањем дувана [79]. Уопштено узевши, подаци о смртности су доста непоуздани, због проблема у стандардизацији дијагностике и статистике морталитета. СЗО указује да у свету годишње од ХОБП умре 2,75 милиона људи [80].

1.5.2. Фактори ризика за хроничну опструктивну болест

ХОБП настаје најчешће као последица интеракције фактора ризика из спољашње средине и фактора ризика од стране домаћина. Претпоставља се да су фактори од стране домаћина, одговорни за хетерогеност у осетљивости на дувански дим и друге штетне ноксе и да у тој чињеници лежи објашњење зашто само до 15% пушача оболи од ХОБП, иако је пушење цигарета најсигурнији потврђен спољашњи фактор ризика за настанак ХОБП [81].

Морталитет због ХОБП узроковане пушењем се знатно повећава пропорционално интензитету пушења, и код пушача који пуше више од 25 цигарета/дан, 20 пута је већи него коднепушача. Пушење цигарета представља већи ризик него пушење цигара и луле.

Морбидитет и морталитет од ХОБП код особа који пуше цигаре и луле нижи је него код особа које пуше цигарете, али је већи него код непушача [82]. Поред пушења, идентификовано је још фактора ризика; од стране домаћина то су генетски фактори, а најбоље документовани генетски фактор је дефицит $\alpha 1$ антитрипсина, потом следе хиперреактивност дисајних путева, животна доб.

Фактори спољашње средине, који утичу на патогенезу ХОБП, јесу још спољашње и унутрашње загађење, професија (радно место), социоекономски статус, исхрана и инфекције. Ефекти аерозагађења у отвореном и затвореном простору на пацијенте са ХОБП, по досадашњим студијама (*Deverpuks G et al.*) доводе до чешћих егзацербација, хоспитализација и повећања морталитета. Међу главне загађиваче ваздуха убрајамо сумпор-диоксид, азотне оксиде и чврсте честице које настају сагоревањем угља, дрва и других биолошких горива [83].

Скорашњи радови указују да су управо ови фактори најзначајнији за развој ХОБП код жена непушача [84].

Ризик за ХОБП код неке особе зависи од укупног оптерећења удахнутим честицама у току живота:

Дувански дим (укључује цигарете, лулу, цигаре и сл. као и дувански дим у окрућењу)

Прашине и хемикалије на радном месту (испарења, иританси и димови) када је експозиција довољно интензивна или дуготрајна.

Загађење ваздуха у затвореном простору настало од сагоревања биолошких горива за кување и загревање у слабо проветраваним просторијама

Загађење ваздуха на отвореном простору додатно оптерећује плућа удахнутим честицама

1.5.3. Симптоми хроничне опструктивне болести плућа

Споро прогредирање патофизиолошких промена у ХОБП, најчешће доводи и до спорог развијања и прогредирања симптома болести. Прве тегобе обично се јављају годинама након првих знакова инфламације и последичног оштећења дисајне функције. Оне се по правилу јављају код особа старијих од 40 година, и код особа које имају пушачки стаж >20 пакло/година (пакло/година представља број попушених цигарета на дан, током једне године). Раније јављање тегоба се обично повезује за особе са дефицитом $\alpha 1$ антитрипсина [74].

Главни симптоми болести су кашљање, искашљавање, диспнеја и брзо и лако замарање болесника. Најчешће брзо замарање и диспнеја доводе ове пацијенте код лекара, јер кашаљ и искашљавање они сматрају нормалном последицом пушења цигарета. Диспнеја када се јави обично је перзистентна и прогредирајућа. У почетку је везана само за теже физичке послове, а касније се испољава при све мањим напорима, док на крају отежава и извођење основних активности дневног живота [85].

1.5.4. Дијагноза хроничне опструктивне болести плућа

Дијагнозу ХОБП треба разматрати код сваке особе старије од 40 година која има диспнеју, хронични кашаљ или искашљава, и / или податке о изложености факторима ризика. “Златни дијагностички стандард” је спирометрија. Спирометријски параметри неопходни за постављање дијагнозе ХОБП су: форсирани витални капацитет (ФВЦ) и форсирани експиријумски волумен у првој секунди (ФЕВ1), а неопходно је израчунати и однос $FEV1/FVC$. За дијагнозу и процену тежине ХОБП препоручују се постбронходилататорне вредности. Особе оболеле од ХОБП имају смањене вредности и ФЕВ1 и $FEV1/FVC < 70\%$, а степен смањења ФЕВ1 одражава тежину ХОБП [86].

1.5.5. Класификација ХОБП према тежини опструкције

Стадијум I: Блага ХОБП - Благо ограничење протока ваздуха; $FEV1 \geq 80\%$ од предвиђене вредности и понекад, али не увек, хронични кашаљ и искашљавање (особе у овом стадијуму обично и не знају да им је плућна функција оштећена).

Стадијум II: Средње тешка ХОБП - Погоршање ограничења протока ваздуха $50\% \leq FEV1 < 80\%$ предвиђене вредности), са отежаним дисањем које се типично испољава при напору (у овом стадијуму болесници се обраћају за медицинску помоћ због хроничних респираторних симптома или егзацербације болести).

Стадијум III: Тешка ХОБП- Даље погоршање опструкције $30\% \leq FEV1 < 50\%$ предвиђене вредности), тежи недостатак ваздуха, смањено подношење напора и понављане егзацербације утичу на здравствено стање болесника.

Стадијум IV: Врло тешка ХОБП- Тешко оштећење протока ваздуха $FEV1 < 30\%$ предвиђеног или $FEV1 < 50\%$ предвиђеног уз хроничну респираторну инсуфицијенцију [74].

Ревизија ГОЛД-а 2011. године донела је нову класификацију болести- АБЦД класификацију, која је за циљ имала да обезбеди боље разумевање утицаја саме болести на

пацијента, него што су то успеле вредности ФЕВ1 до тада. Наиме, у светлу нових сазнања о ХОБП-у као системској болести, било је инсуфицијентно дијагнозу и прогнозу болести, као и праћење терапијског дејства, заснивати само на вредностима ФЕВ1, а то је практично био једини параметар који је највећим делом иреверзибилан [87].

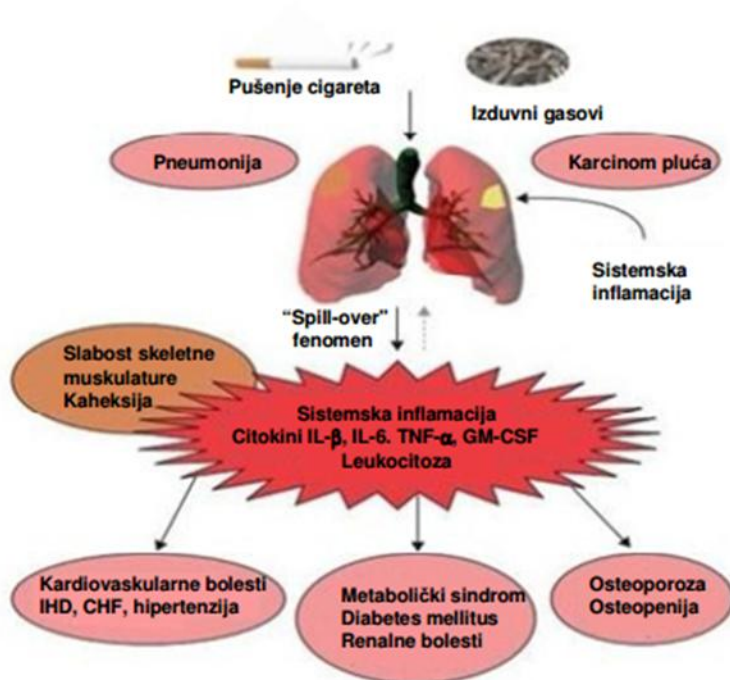
Нова АБЦД класификација представља комбиновану процену ХОБП. Она се заснива на процени симптома болести, степену опструкције и ризику од егзацербације. Процена симптома болести врши се помоћу “COPD Assessment Testa” (CAT) и “modified British Medical Research Council” skale (mMRC). На основу ове класификације замењени су и досадашњи ставови о лечењу ХОБП, у стабилној фази [88].

1.5.6. Системске манифестације и коморбидитети у ХОБП

Прекомерна плућна инфламација, настаје као одговор на бројне штетне агенсе, и као таква карактеристична је за бројна хронична респираторна обољења, укључујући и ХОБП. Инфламацијски одговор у плућима одликује се: нагомилавањем и повећањем броја неутрофила, макрофага и ЦД8+ лимфоцита. Ове ћелије када су активирани, започињу ”инфламаторну каскаду”, која резултира повећањем концентрације проинфламацијских цитокина интерлеукина-1(ИЛ-1), то је фамилија која се састоји од два проинфламаторна цитокина ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , затим ИЛ-8, ИЛ-6, леукотриена Б4, интерферона-гама (ИНФ- γ), матрикса металопроотеиназе (ММП-6 и ММП- 9), ЦРП, фибриногена и фактора туморске некрозе алфа (ТНФ- α), као и оксидативним стресом услед инхалације оксиданаса (нпр. дувански дим) [89].

Инфламацијске промене сличне овима у плућима, дешавају се и у системској циркулацији, а сматра се да настају једноставним “spill over” феноменом, односно преливањем медијатора инфламације у системску циркулацију оболелих од ХОБП. Највероватније, управо овај концепт представља кључ за разумевање системских ефеката ХОБП. У одмаклој фази ХОБП сматра се мултикомпонентним обољењем, а управо системска инфламација учествује у патогенези већине (ако не свих) до данас описаних системских ефеката ХОБП. Сматра се да она може иницирати и/или погоршати већ постојеће коморбидитете. Међутим, и поред овог сазнања, као и све већег броја радова о

системским ефектима, не може се још увек са сигурношћу утврдити да ли системска инфламација претходи или настаје након промена плућне функције [90,91].



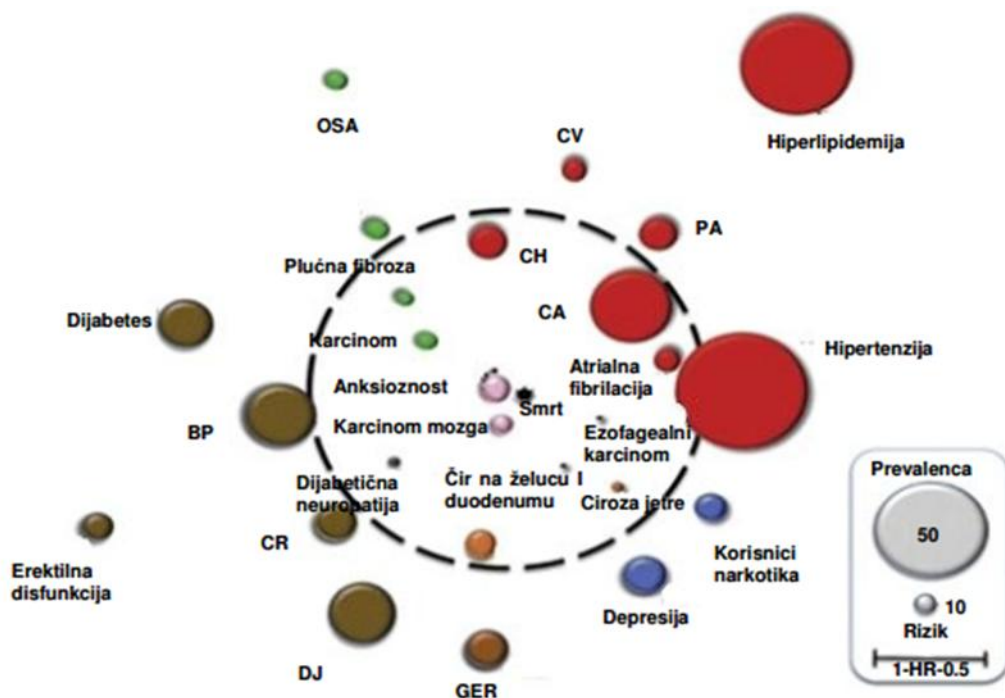
Слика 6. Предложени модел системске инфламације и настанка коморбидитета у хроничној опструктивној болести плућа путем „spill over“ феномена; Преузето из: Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33:1165-1185.

Међу најзначајније системске поремећаје убрајају се губитак у телесној тежини, и то преваходно на рачун мишићне масе (fat free mass- ФФМ), кардиоваскуларне болести, дијабетес, остеопороза и депресија. Више ентитета различитих болести се често јавља истовремено, а у основи ових ентитета се налазе слична инфламацијска патофизиолошка збивања. Сви ови ентитети су клинички веома значајни јер утичу на тежину и прогнозу болести, те њихово правовремено препознавање може допринети бољем збрињавању и лечењу болести [92].

Један од најзначајнијих коморбидитета у ХОБП јесу кардиоваскуларне болести, а разлози за то су вишеструки: анатомска и физиолошка, а самим тим и патофизиолошка

повезаност плућа и срца, слична патогенеза болести и заједнички фактори ризика. Иако се зна да су пушење и седентарни начин живота фактори ризика и за ХОБП и за кардиоваскуларне болести, сматра се да је повећање броја кардиоваскуларних болести, независно у односу на ове факторе [93]. Развој кардиоваскуларне болести данас гледамо као динамичан и прогресивни поремећај који настаје комбиновањем ендотелне дисфункције и инфламације. Дисфункција ендотела се карактерише смањеним стварањем релаксирајућих фактора са једне стране (азотооксида NO, простагландина) и повећаним ослобађањем фактора контракције (ендотелин -1, ангиотензин II и реактивних кисеоничких облика-ROS). Ова диспропорција има за последицу поремећену дилатацију зависну од ендотела [94]. У започињању инфламаторног процеса, као што смо већ напоменули, најзначајнију улогу имају TNF- α и ИЛ-1. Као резултат ова два процеса, долази прво до појаве повећане крутости артерија. Повећана крутост артерија је зависна од степена инфламације, а у даљем току може, код пацијената са ХОБП предиспонирати настанку артеријске хипертензије и кардиоваскуларне болести. Сматра се да управо повећана крутост артерија може разјаснити епидемиолошку повезаност између смањења ФЕВ1 и кардиоваскуларног морталитета. Данас је познато да се за сваких 10% снижења ФЕВ1, кардиоваскуларни морталитет повећава за 28% [95].

Једна велика кохортна студија утврдила је преваленцу од чак 40% за хипертензију, 20% за дисфункцију леве коморе, код пацијената са ХОБП [93].



Слика 7. “Коморбидом”- најзначајнији коморбидитети у ХОБП, представљени као Сунчев систем. Преузето из: Fabbri LM, Beghé B, Agustí A. COPD and the Solar System. Am J Respir CritCare Med 2012; 186(2):117-19.

Особе са ХОБП имају повећан ризик за настанак шећерне болести. Скорашње епидемиолошке студије пружају доказе да инфламаторне промене могу бити предиктори развоја дијабетеса (тип 2) и поремећаја толеранције глукозе. Као најзначајнији медијатори инфламације који могу допринети развоју дијабетеса помињу се ИЛ-6, ТНФ- α и ЦРП [96]. Као могући фактор ризика помиње се и пушење у трудноћи, јер оно за последицу може имати смањену телесну тежину на порођају, што представља значајан фактор ризика за настанак и плућних болести и дијабетес мелитуса тип 2. Поред овога, не сме се занемарити ни чињеница о употреби високих доза КС и њиховом дејству на метаболизам глукозе. Преваленца шећерне болести код пацијената са ХОБП креће се око 12%, док је за глукозну интолеранцију она скоро двоструко већа [97].

Остеопороза је системска болест скелета, која се одликује поремећеном микроархитектоником коштаног ткива, што води смањењу коштане масе, повећању фрагилности и већем ризику од прелома. У неким досадашњим истраживањима

osteoporozе се јавља и у до 50% пацијената са ХОБП, а преваленца расте са порастом опструкције у дисајним путевима [98]. Osteoporozе су посебно подложне жене у менопаузи (смањен ниво естрогена који има анаболички ефекат на кости), због поремећене равнотеже између процеса разградње и формирања кости, у корист разградње. Поред овога, сматра се и да је уз смањену плућну функцију, системска инфламација кључан фактор ризика за остеопорозу код особа са ХОБП [99]. Настанку остеопорозе свакако доприноси и кортикостероидна терапија, као и смањена физичка активност, која са своје стране условљава и смањено механичко оптерећење на костима, а оно је један од најбитнијих стимулуса за изградњу костију. Потхрањеност је такође фактор ризика за остеопорозу у ХОБП, посебно код жена, јер је познато да је масно ткиво велики депо естрогена [100].

1.5.7. Егзацербација ХОБП

Данас је најчешће коришћена и цитирана дефиниција акутне егзацербације (АЕ) предложена од стране ГОЛД-а: “то је догађај у природном току болести карактерисан погоршањем диспнеје, кашља и/или експекторације, што је знанто више од свакодневних дневних и ноћних варијација тегоба, све настаје акутно и неопходна је промена медикаментне терапије”. Акутне егзацербације се најчешће дешавају код оболелих у тешком и веома тешком стадијуму болести [44]. Тежина АЕ зависи од тежине основне болести, а и сама тежина болести представља фактор ризика за учесталост јављања акутних егзацербација [47]. Додатни фактор ризика за настајање АЕ јесте постојање системских манифестација. Утврђено је да су у АЕ, предиктивни фактори за хоспитализацију $\text{body mass index} - \text{BMI} < 20 \text{kg/m}^2$, смањена толеранција напора мерена 6-минутним тестом хода (6МТХ), са вредностима $\leq 367 \text{m}$, и поремећај гасне размене са вредностима $\text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ и $\text{PaCO}_2 > 44 \text{ mmHg}$.

Најчешћи преципитирајући узрочник егзацербација познат је у 60-70% случајева, то су вирусна и/или бактеријска инфекција. Као последица инфламацијског процеса и хиперсекреције слузи, коју у ХОБП изазивају бројни медијатори попут леукотриена, протеиназа и неуропептида ослобођених из инфламацијских ћелија долази до погоршања опструкције у малим дисајним путевима и погоршања симптома пре свега диспнеје [101]. Суужење дисајних путева изазива повећан отпор протоку ваздуха, губитак еластичне растељивости и смањује притисак на експираторни проток ваздуха. Да би се компензовало ограничење протока ваздуха повећава се инспираторни проток што омогућава више времена за издах, или долази до хиперинфлације која повећава енд-експираторни волумени функционални резидуални капацитет (FRC). Последица овога јесте немогућност повратка на пасивни FRC пре следећег удаха односно долази до настанка динамске хиперинфлације. Она се сматра вероватно најдоговорнијим фактором у сензацији диспноје код болесника са ХОБП, и у стабилној фази и током егзацербације болести [102,103].

Оно што последњих година заокупља посебну пажњу јесте примена респираторне рехабилитације за време, и одмах након егзацербације. Мишљења о томе и даље се

супротстављају, иако је све већи број доказа да је респираторна рехабилитација потпуно безбедан програм који се може и треба спроводити током егзацербације болести или одмах по завршеној хоспитализацији због ње [104]. Она остварује бројне позитивне ефекте, међу којима су свакако најзначајнији: смањење морталитета, смањење броја накнадне хоспитализације и толеранције на напор, као и побољшање квалитета живота [105].

1.5.8. Квалитет живота болесника са ХОБП

Квалитет живота (Quality of life QOL) се све више сматра идеалом модерне медицине са аспекта биопсихосоцијалног становишта јер омогућава етички напредак у методама клиничке евалуације. Нема сумње да је увођење квалитета живота као својственог ентитета хуманизовало медицинску науку јер у свом суштинском приступу болесника уважава као комплетну особу и не дозвољава одвајање болесниковог тела од његове личности [106].

Спирометријски параметри плућне функције користе се у последњих неколико деценија као показатељ тежине болести или за процену ефикасности лечења. Међутим, мерење плућне функције не одражава степен неспособности пацијената. Опште прихваћени став је да циљ лечења ових болесника не би требао да буде само побољшање физиолошког и функционалног статуса већ и смањење утицаја болести на квалитет живота пацијента. Због тога се у последње време у медицинској терминологији све више користи синтагма “ исходи симптома које саопштава болесник” који обухватају симптоме и знаке болести с једне стране, те задовољство болесника у вези са лечењем и здравствени статус и квалитет живота с друге. Исходи болести које саопштава болесник представљају мерење било којег аспекта здравственог стања болесника које долази директно од болесника , без интерпретације његових одговора од стране лекара или било кога другог [107,108].

Инфламаторни процес , као што је наведено, може довести до егзацербације ХОБП, односно изазвати теже симптоме ХОБП који потом могу резултирати и вишим SGRQ индексом који указује на лош квалитет живота болесника са ХОБП [107,108].

SGRQ (The St George's Respiratory Questionnaire) је инструмент за мерење квалитета живота у вези са здрављем који је био оригинално конципиран за примену болесника са ХОБП. Његова валидност, поузданост и осетљивост на промене током времена показала се и код осталих обољења плућа. Упитник се састоји од 50 питања И 76 одговора, а обухвата три области квалитета живота у вези са здрављем :“СИМПТОМИ” која мери дистресс због респираторних симптома, “АКТИВНОСТИ” , која мери смањење покретљивости или физичке активности и “УТИЦАЈИ” која мери психосоцијални утицај обољења на свакодневни живот болесника.

Скорови ових области, као и укупни скор, налазе се на скали од 0 до 100, при чему виши скорови одговарају лошијем квалитету живота у вези са здрављем и обрнуто. Сада са SGRQ постоје норме из опште популације, у односу на које се можемо оријентисати и упоредити резултате испитивања особа оболелих од различитих болести. Промена скорa током времена за четири сматра се клинички значајном.

2. ЦИЉ РАДА

Циљ рада је утврдити корелацију системских биомаркера инфламације и квалитета живота безубих и крезубих болесника са ХОБП. У том смислу циљ је:

1. Одредити системске биомаркере инфламације: Интерлеукин-6 , прокалцитонин и Ц реактивни протеин код испитиваних група.
2. Проценити квалитет живота код испитиваних група употребом SGRQ.
3. Одредити најчешћу оралну флору код крезубих и безубих испитаника са ХОБП .

3. ХИПОТЕЗЕ

1. Степен системске инфламације је израженији (маркери инфламације су повишени) код испитаника са већим губитком зуба .
2. Крезубост и безубост су повезани са лошим квалитетом живота.
3. Постоји разлика у патогеној флори уснешупљине код испитиваних група.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1. Испитаници

У ову студију је било укључено укупно 110 испитаника, оба пола, код којих је претходним интернистичким и функционалним пулмолошким испитивањем постављена дијагноза хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Сви испитаници су регистровани за учешће у студији на основу добровољног писаног пристанка датог након детаљног објашњења о циљевима и начину извођења студије, а у складу са хелсиншком Декларацијом. Регрутовање испитаника за студију је извршено у току регуларних контролних прегледа на Институту за плућне болести, Сремска Каменица. Из студије су искључени пацијенти са малигним, ендокриним и аутоимуним болестима, пацијенти са акутним инфламаторним болестима, као и они са скорашњим кардиоваскуларним или цереброваскуларним инсултом. Ова студија је одобрена од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Приштини (Косовска Митровица), и Етичког одбора Института за плућне болести, Сремска Каменица.

Дијагноза ХОБП је постављена од стране искусних пулмолога Института за плућне болести, на основу ГОЛД критеријума [1]. Овај критеријум се базира на мерењу ФЕВ1 (форсирани експираторни волумен у првој секунди) и Тифноовог индекса (однос ФЕВ1 /ФВЦ; ФВЦ- форсирани витални капацитет). Као релевантни резултати коришћене су постбронходилатационе вредности. На основу тежине опструкције протока ваздуха постоје 4 ГОЛД стадијума: ГОЛД-1, ГОЛД-2, ГОЛД-3 и ГОЛД-4. За потребе ове студије, пацијенти са ГОЛД1 и 2 су третирани као јединствена група („ГОЛД-1“), и пацијенти са ГОЛД-3 и 4 су такође третирани као јединствена група („ГОЛД-2“).

Стоматолошки преглед испитаника извршен је у стом.атолошкој амбуланти Института за плућне болести Војводине. Дентални статус је процењиван на основу броја очуваних зуба. На основу тога је дентални статус дефинисан као: 1 – присуство свих зуба; 2 – одсуство 1 – 5 зуба; 3 – одсуство 6 – 31 зуба; 4 – одсуство свих зуба.

4.2. Узимање крви за анализе и чување биолошког материјала

За биохемијске анализе крв је узимана наташте, до 10 сати ујутру, уз минималну венску стазу, у одговарајуће вакутејнер епрувете са или без антикоагуланса. Након 45 минута крв је центрифугована на 3000 обртаја/минути. Рутинске лабораторијске анализе, укључујући крвну слику, глукозу, уреу, креатинин и друге, као и гасне анализе и Ц-реактивни протеин (ЦРП), су вршене на дан узимања узорка. За одређивање концентрације илтерлеукина-6 (ИЛ-6) и прокалцитонина, добијени серум је аликвотиран у посебне Епендорфове епрувете са затварачем, а узорци су одлагани у замрзивач на -80°C до анализирања. Концентрација ИЛ-6 и прокалцитонина у серуму је одређена не дуже од 90 дана од дана узорковања.

За микробиолошке анализе узиман је спутум као и трахеални аспират. Материјал се узорковао у стерилне посуде и транспортовао у микробиолошку лабораторију што је пре могуће. Запремина спутума износила је од 3-5 ml.

Из узорка спутума се правио директан микроскопски препарат. Помоћу стерилне езе се одабере гнојава честица и потом се прави танак размаз на предметном стакалцету. Микроскопски препарат се затим боји по Gramu. Припремљени микроскопски препарат спутума се посматрао објективом малог увећања (10 X). На основу броја леукоцита и епителних ћелија у једном видном пољу се одређује да ли је узорак одговарајући за даље култивисање. Присуство ≥ 25 леукоцита и ≤ 10 епителних ћелија у једном видном пољу указује да је узорак погодан за даље култивисање (метода по Murrey-u i Washington-u).

Узорак се затим обрађивао и засејавао на хранљиве подлоге. Обрада узорка се изводила тако што се у стерилну обрадну епрувету са спутумом додавала једнака количина 0,1% раствора Н-ацетил цистеина. Узорак се мешао 10 секунди и потом инкубирао 15 минута на температури од $35-37^{\circ}\text{C}$. Затим се поново лагано вортексовао у трајању од 15 секунди. Потом се узима 10 μl хомогенизованог спутум у стерилну епрувету и додаје 5 ml стерилне дестиловане воде.

Засејавање обрађеног спутум се изводило помоћу калибрисане езе од 1 μl . Узорак се засејавао на крвни, чоколадни и McConkey агар. Засејане хранљиве подлоге се инкубирају на температури од $35-37^{\circ}\text{C}$ у присуству 5-10% CO_2 у трајању до 48h. Све

засејане хранљиве подлоге се прегледају после 24h инкубације у циљу утврђивања присуства клинички значајних врста бактерија у испитиваном узорку. Одређује се CFU број (engl. Colony Forming Unit) у једном милилитру узорка (квантитативна метода). Дијагностички значај има пораст од 10⁵ CFU/ml. Са подлога где је присутан сигнификантан број клинички значајних бактерија се изводи идентификација и тест осетљивости на антибиотике. Тест осетљивости се изводио према препорукама европског стандарда EUCAST (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

4.3. Испитивање плућне функције

Плућна функција је испитивана на апарату Master Screen Body-VIASYS (Jaeger, Germany), а тестови плућне функције обухватили с успирометрију и телесну плетизмографију. Од параметара плућне функције одређивани су: интратораксни гасни волумен (ИТГВ), тотални капацитет плућа (ТЛЦ), резидуални волуен (РВ), однос резидуалног волумена и тоталног капацитета плућа (РВ/ТЛЦ %), витални капацитет (ВЦ), форсирани експиријумски волумену првој секунди (ФЕВ1), однос форсираног експиријумског волумена у првој секунди виталног капацитета (ФЕВ1/ВЦ %) – Тифноов индекс, вршни експиријумски проток (ПЕФ), форсирани експираторни проток при 50% виталног капацитета (МЕФ50).

4.4. Биохемијске методе

4.4.1. Рутинске лабораторијске анализе

Рутинске лабораторијске анализе урађене су на биохемијском анализатору COBAS INTEGRA 400 plus (Roche), а хематолошке анализе су урађене на хематолошком анализатору Coulter HmX hematology analyzer (Beckman Coulter), док је брзина седиментације еритроцита (СЕ) одређивана по стандардној Westergreen методи.

4.4.2. Одређивање концентрације ИЛ-6 у серуму

Концентрација ИЛ-6 је детерминисана помоћу комерцијално доступних китова (Quantikine HS, R&D Systems, Minneapolis MN, USA) у складу са упутством произвођача. Кит за квантификацију цитокина је базиран на сендвич методи (**enzyme-linked immunosorbent assay -ELISA**). Стандарди и узорци су пипетирани у базенчиће микротитрационе плоче. Уколико је ИЛ-6 присутан у клиничком узорку, везаће се са специфичним моноклоналним антителима којима је обложена микротитрациона плоча. Након испирања, додавао се коњугат (алакалном фосфатазом везана поликлонална антитела специфична за ИЛ-6). Након наредне инкубације и испирања, додавана је супстрат солуција (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate NADPH). Реакција ензим-супстрат доводи до промене боје, чији интензитет је пропорционалан количини ИЛ-6 везаног у иницијалном кораку. Интензитет боје је мерен спектрофотометријски. Сви узорци су испитивани у дупликату, Коефицијент варијације CV је износио <10%. ИЛ-6 ЕЛИСА са линеарним одговором у рангу од 3 (ниска концентрација) до 300 (висока концентрација) pg/ml. Гранична вредност износи 10 pg/ml.

4.4.3. Одређивање концентрације прокалцитонина у серуму

Мерење концентрације прокалцитонина (ПЦТ) је рађено на VIDAS BRAHMS апарату. То је аутоматизован апарат који се користи са детерминацију прокалцитонина у хуманом серуму (литијум хепарин) употребљавајући ELFA (Enzyme- Linked Fluorescent Assay) технику. Нормалне вредности ПЦТ су <0,5ng/ml.

4.4.4. Одређивње концентрације ЦРП у серуму

ЦРП је протеинакутне фазе запаљења чији се ниво у серуму повећава за време општег неспецифичног одговора организма на инфекцију, малигни тумор или некрозу ткива. Концентрација ЦРП код здравих особа је мања од 6мг/Л, а после акутног појављивања болести долази до пораста вредности (након 4-8 сати) од 20 до 500 mg/L. Концентрација ЦРП је одређивана имунохистохемијским методама. ЦРП је мерен путем семиквантитативне латекс аглутинације реакције између ЦРП и ковалентно везаних латекс честица везаних за специфична антитела. Разблажење серума је прављено у размерама од 1:2 до 1:16, што је указивало на вредност ЦРП: >12, >24, >48 и >96 mg/L. Мерење ЦРП је рађено семиквантитативном методом Rapidex Behring.

4.5. Статистичке методе

У овој студији су коришћене параметријске и непараметријске статистичке методе поређења. Статистичка анализа је извршена употребом софтверског пакета Statistica 6 (StatSoft, Tulsa, USA). Континуалне варијабле су приказане као аритметичка средина и припадајућа стандардна девијација, или као геометријска средина и припадајући 95% интервал поверења (engl. Confidence Interval - CI). Дисконтинуалне варијабле су приказане као учесталост (n). За поређење континуалних варијабли са нормалном Гаусовом расподелом коришћена је једнострана анализа варијансе (АНОВА) и post hoc Студентов t-тест. Континуалне варијабле чија је дистрибуција одступала од Гаусове расподеле су логаритамски трансформисане а затим упоређиване АНОВА-ом и post hoc Студентовим t-тестом. Разлика између дисконтинуалних варијабли је тестирана хи-квадрат тестом.

Степен повезаности између две варијабле тестиран је помоћу ранг корелације, израчунавањем Спирмановог коефицијента корелације (r) и припадајућег 95% CI. Мултипла регресиона анализа је коришћена за утврђивање повезаности више предиктора и зависне варијабле. Сматрало се да постоји статистички значајно одступање од нул-хипотезе ако је добијено $p < 0.05$.

4.6. Мерење квалитета живота

SGRQ (The St George s Respiratory Questionnaire је инструмент за мерење квалитета живота у вези са здрављем који је био оригинално конципиран за примену болесника са ХОБП. Његова валидност, поузданост И осетљивост на промене током времена показала се И код осталих обољења плућа. Упитник се састоји од 50 питања И 76 одговора И обухвата три области квалитета живота у вези са здрављем :“СИМПТОМИ” која мери дистресс због респираторних сИмптома, “АКТИВНОСТИ” , која мери смањење покретљивости или физичке активности и “УТИЦАЈИ” која мери психосоцијални утицај обољења на свакодневни живот болесника.

Скорови ових области, као и укупни скор, налазе се на скали од 0 до 100, при чему виши скорови одговарају лошијем квалитету живота у вези са здрављем и обрнуто. Сада са SGRQ постоје нормe из опште популације, у односу на које се можемо оријентисати и упоредити резултате испитивања особа оболелих од различитих болести. Промена скорa током времена за четири сматра се клинички значајном.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Демографске и клиничке карактеристике испитаника

У студију је било укључено укупно 110 испитаника, оба пола (од чега 49 жена), просечне старости 63.7 ± 12.1 година, којима је претходним интернистичким и функционалним прегледима дијагностикована хронична опструктивна болест плућа (ХОБП). Стоматолошким прегледом утврђен је дентални статус испитаника. Код 12 испитаника (8 мушкараца и 4 жене) није установљен губитак зуба; недостатак једног или више зуба (ХОБП + крезубост) установљен је код укупно 49 испитаника (29 мушкараца и 20 жена), од чега је 10 мушкараца и 7 жена имало недостатак 1 - 5 зуба, док је 19 мушкараца и 13 жена имало недостатак 6 – 31 зуба. Потпуни недостатак зуба (ХОБП + безубост) установљен је код укупно 49 испитаника (24 мушкарца и 25 жена). Њихови основни демографски подаци у односу на крезубост и безубост приказани су у Табели 1.

Табела 1. Основне демографске карактеристике испитаника у односу на крезубост и безубост

	ХОБП	ХОБП + крезубост	ХОБП + безубост
Број испитаника (<i>n</i>)	12	49	49
Старост испитаника (године)	41.8 ± 5.0	61.7 ± 9.8 *	71.0 ± 7.1 *, §
Пол (мушки/ женски) (<i>n</i>)	8 / 4	29 / 20	24 / 25

Резултати су приказани као средња вредност и стандардна девијација (\pm СД), или као учешћалост (*n*). Разлике између група су истражене хи-квадрат тестом, односно једносмерном анализом варијансе (АНОВА) и *post hoc* Сидуеновим *t*-тестом; * за $p < 0.05$ у односу на ХОБП са нормалним денталним статусом, и § за $p < 0.05$ у односу на ХОБП + крезубост. ХОБП = хронична опструктивна болест плућа.

Статистичком анализом је утврђено да су испитаници са ХОБП и крезубошћу били старији у односу на испитанике са ХОБП и нормалним денталним статусом (61.7 ± 9.8 година према 41.8 ± 5.0 година; код ХОБП + крезубост у односу на ХОБП; $t = -6.79$, p

<0.001), и да су испитаници са ХОБП и безубошћу били старији у односу на испитанике са ХОБП и нормалним денталним статусом (71.0 ± 7.1 година, према 41.8 ± 5.0 година; код ХОБП + безубост у односу на ХОБП; $t = -13.42$, $p < 0.001$). Утврђено је такође да је просечна старост испитаника са ХОБП и безубошћу била већа од старости испитаника са ХОБП и крезубошћу (71.0 ± 7.1 година, према 61.7 ± 9.8 година; код ХБОП + безубост у односу на ХБОП + крезубост; $t = -5.38$, $p < 0.001$).

Затим је корелационом анализом испитаван однос између старости и денталног статуса испитаника. Присуство свих зуба је дефинисано као дентални статус 1; одсуство 1 – 5 зуба је дефинисано као дентални статус 2; одсуство 6 – 31 зуба је дефинисано као дентални статус 3; одсуство свих зуба је дефинисано као дентални статус 4. Корелационом анализом ранга утврђено је да код пацијената са ХОБП постоји статистички значајна зависност између старости испитаника и смањења броја зуба у вилицама ($r = 0.696$; $p < 0.0001$). Резултати корелационе анализе су приказани на Графику 1.

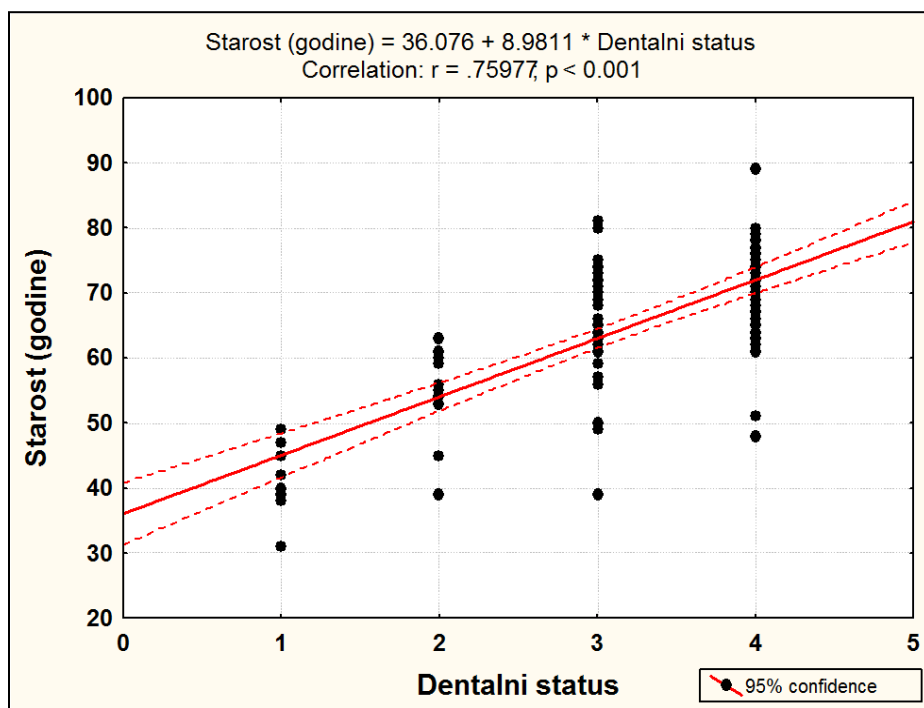


График 1. Скатер-плот дијаграм за корелациону анализу зависност денталног статуса од старости испитаника са ХОБП. 1 – присуство свих зуба; 2 – одсуство 1 – 5 зуба; 3 – одсуство 6 – 31 зуба; 4 – одсуство свих зуба.

5.2. Рутински хематолошки параметри као биомаркери инфламације и њихов однос са денталним статусом

Испитаницима су затим одређивани основни хематолошки параметри који су у рутинским лабораторијским анализама повезани са инфламацијом. У ту сврху је мерена брзина седиментације еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита и концентрација хемоглобина у крви. Анализом варијансе није утврђена статистички значајна разлика између група, ни по једном од посматраних параметара. Основни хематолошки параметри испитаника у односу на крезубост и безубост су приказани у Табели 2.

Просечна брзина седиментације еритроцита (СЕ) испитаника са ХОБП у овој студији је била 59.2 ± 31.4 mm/h, и то 61.3 ± 33.8 mm/h код испитаника мушког пола, и 56.6 ± 28.3 mm/h код испитаника женског пола, што је више него двоструко изнад референтних вредности методе, које су за мушкарце < 15 mm/h, односно за жене < 20 mm/h. Испитиван је такође и утицај крезубости и безубости на СЕ. У нашој студији су пацијенти са ХОБП без губитка зуба имали нешто веће вредности СЕ у односу на групе ХОБП + крезубост, односно ХОБП + безубост (Табела 1). И поред тога, разлика у брзини СЕ између група није била статистички значајна ($F=1.286$; $p=0.281$).

Табела 2. Основни хематолошки параметри испитаника у односу на дентални статус

	ХОБП	ХОБП +крезубост	ХОБП +безубост
СЕ (mm/h)	72.9 ± 40.1	57.5 ± 29.2	57.6 ± 31.2
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	12.3 ± 7.8	13.8 ± 6.0	13.4 ± 7.3
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	261 ± 95	258 ± 120	267 ± 124
Леукоцити/ Тромбоцити	36.9 (21.5 – 63.4)	54.3 (45.1 – 65.5)	49.6 (40.7 – 60.5)
Хемоглобин (g/ L)	113 ± 21	120 ± 21	119 ± 15

Резултати су приказани као средња вредност и припадајућа стандардна девијација (\pm СД), или као геометријска средина и припадајући 95% интервал поверења (95% CI).

Разлике између група су тестиране једносиграном анализом варијансе (АНОВА); ХОБП = хронична опструктивна болест плућа.

Просечан број леукоцита у периферној крви испитаника са ХОБП је био 13.4 ± 6.8 ($\times 10^9/L$), што је било изнад референтних вредности методе. Када су испитаници разврстани по групама у односу на дентални статус, просечан број леукоцита је у свакој групи био већи од горње границе референтних вредности, и био је $12.3 \pm 7.8 \times 10^9/L$, $11.9 \pm 5.7 \times 10^9/L$, $16.8 \pm 6.0 \times 10^9/L$, и $13.4 \pm 7.3 \times 10^9/L$, код група са денталним статусом 1, 2, 3, и 4. Анализом варијансе није утврђена статистички значајна разлика средњих вредности броја леукоцита код група са различитим денталним статусом (Φ -однос = 0.850; $p = 0.470$). Резултати су приказани на Графику 2.

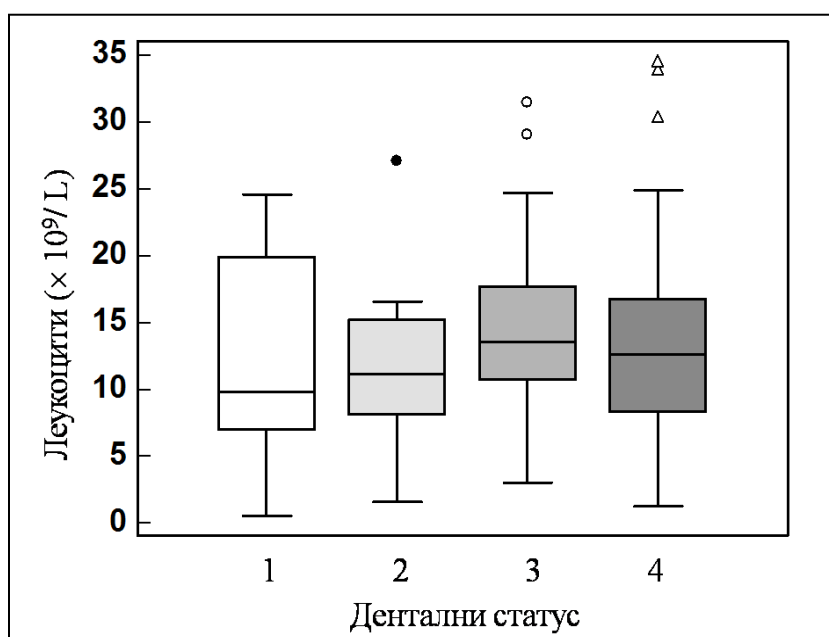


График 2. Број леукоцита у периферној крви испитаника са ХОБП у зависности од денталног статуса. Резултати су приказани као средња вредности и стандардна девијација. Дентални статус је обележен као: 1 – присуство свих зуба; 2 – одсуство 1 – 5 зуба; 3 – одсуство 6 – 31 зуба; 4 – одсуство свих зуба.

С обзиром да је просечан број леукоцита у крви био већи од референтних вредности, испитиван је процентуални удео испитаника са бројем леукоцита већим од референтног по свакој групи у односу на дентални статус. Налаз до $10.0 \times 10^9/L$ леукоцита у крви је сматран горњом граничном вредношћу. У групи са денталним статусом 1 леукоцитозу је имало је 50% испитаника, у групи са денталним стаусом 2

леукоцитоза је нађена код 62.5% испитаника, у групи са денталним статусом 3 чак 87.5% испитаника је имало леукоцитозу, док је у групи са денталним статусом 4 леукоцитозу имало 67.4% испитаника. Резултати процентуалне заступљености нормалног и повећаног броја леукоцита у периферној крви испитаника у зависности од денталног статуса су приказани на Графику 3.

Статистичком анализом добијена је гранична вредност значајности разлике у заступљености леукоцитозе у односу на дентални статус (хи-квадрат = 7.618; $p = 0.0546$). За разлику од тога, тренд хи-квадрата заступљености леукоцитозе по групама са различитим денталним статусом није био статистички значајан (хи-квадрат тренда = 0.926; $p = 0.336$).

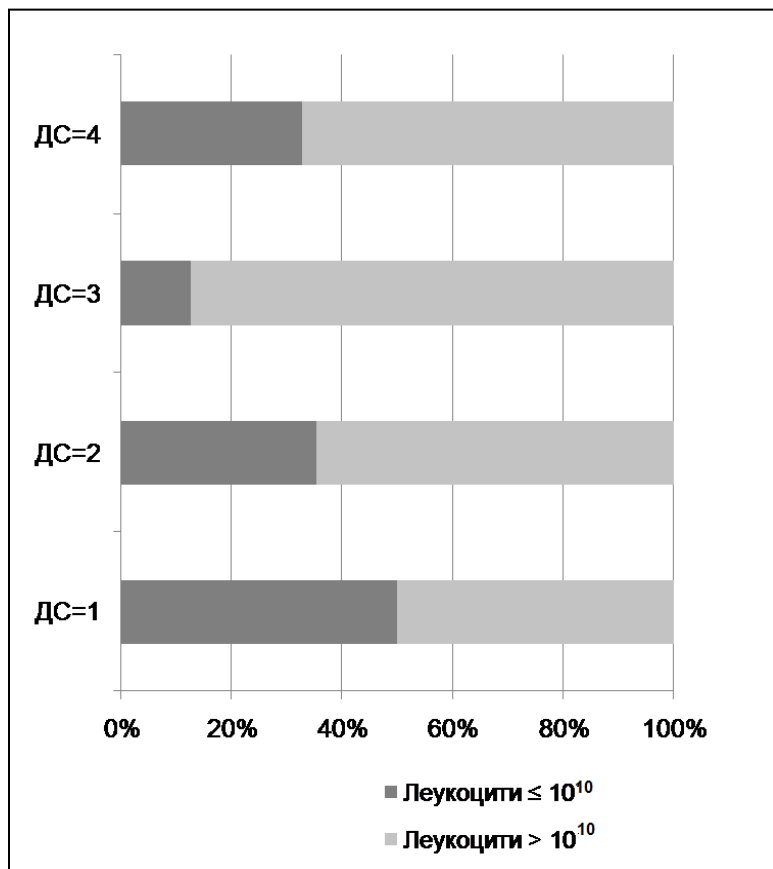


График 3. Заступљеност леукоцитозе у периферној крви пацијената са ХОБП у зависности од денталног статуса (ДС). ДС=1 – присуство свих зуба; ДС=2 – одсуство 1 – 5 зуба; ДС=3 – одсуство 6 – 31 зуба; ДС=4 – одсуство свих зуба.

Просечан број тромбоцита у укупном узорку крви испитаника је био $261 \pm 119 \times 10^6/L$. Статистичком анализом није нађена значајна разлика у броју тромбоцита између испитаника са уредним денталним статусом и крезубих, односно безубих испитаника (Φ -однос = 0.055; $p = 0.946$). Резултати упоређивања броја тромбоцита у крви испитаника обухваћених овом студијом приказани су у Табели 2.

Одређен је затим однос броја леукоцита и тромбоцита у периферној крви. Због тога што овај однос није имао нормалну дистрибуцију фреквенце, вредности су приказане као геометријска средина и припадајући 95% интервал поверења (95% CI). У целокупном узорку, просечна вредност односа леукоцита и тромбоцита је била 50.0 (95% CI: 43.9 – 57.0). У поређењу са групом са ХОБП и нормалним денталним статусом, испитаници у групи ХОБП + крезбост, односно у групи ХОБП + безубост су имали нешто већи однос леукоцита и тромбоцита у периферној крви. Разлика, међутим није била статистички значајна (Φ -однос= 1.519; $p = 0.224$). Резултати су приказани у Табели 2 и на Графику 4.

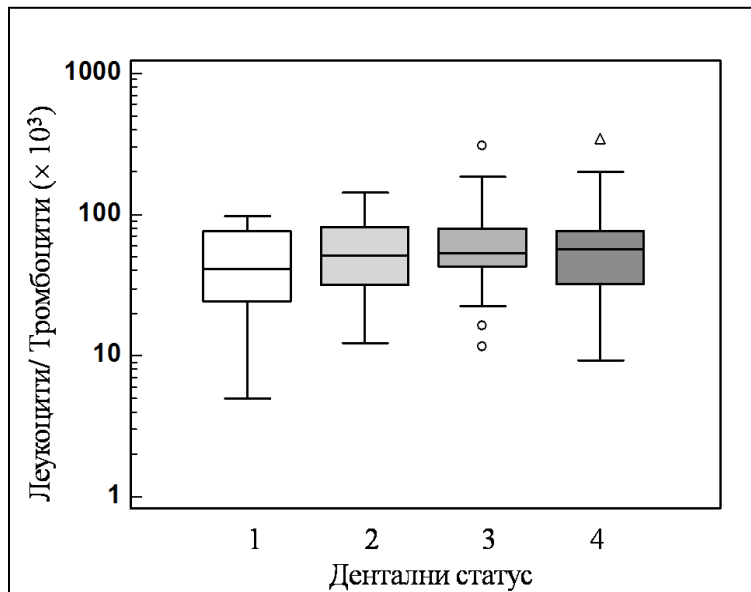


График 4. Однос леукоцита и тромбоцита у периферној крви испитаника са ХОБП у зависности од денталног статуса. Вредности односа леукоцити/тромбоцити су логаритамски трансформисане и приказане као геометријска средина и 95% CI. Дентални статус: 1 – присуство свих зуба; 2 – одсуство 1 – 5 зуба; 3 – одсуство 6 – 31 зуба; 4 – одсуство свих зуба.

Концентрација хемоглобина у крви у укупном узорку је била 119 ± 18 g/L, и није постојала статистички значајна разлика у односу на пол испитаника. Тако је концентрација хемоглобина у крви мушкараца била 118 ± 21 g/L, а у крви жена 119 ± 14 g/L ($p = 0.730$). Концентрација хемоглобина у крви пацијената са ХОБП без дефицита зуба је била 113 ± 21 g/L (Табела 2), што је ниже од доње границе референтних вредности. У погледу концентрације хемоглобина у крви, разлике између група са ХОБП, са ХОБП + крзубост и ХОБП + безубост нису биле статистички значајне (Φ -однос = 0.737; $p = 0.481$).

С обзиром да је концентрација хемоглобина у крви и биомаркер нутритивног статуса, на који дентално здравље може имати утицаја, испитаници су подељени на групу са сниженом и на групу са нормалном концентрацијом хемоглобина у крви. Доња гранична вредност концентрације хемоглобина у крви за жене је била 125 g/L, а за мушкарце 135 g/L. Хи-квадрат тестом је испитиван утицај денталног статуса на налаз концентрације хемоглобина у крви. Тако је од испитаника са денталним статусом 1, 2, 3, односно 4, њих 83%, 64.7%, 68.7%, односно 65.3% је имало концентрацију хемоглобина у крви испод доњих граница референтних вредности за одговарајући пол (График 5). У овој студији није нађена статистички значајна повезаност денталног статуса и налаза снижене концентрације хемоглобина у крви (хи-квадрат = 1.556; $p = 0.669$) код пацијената са ХОБП.

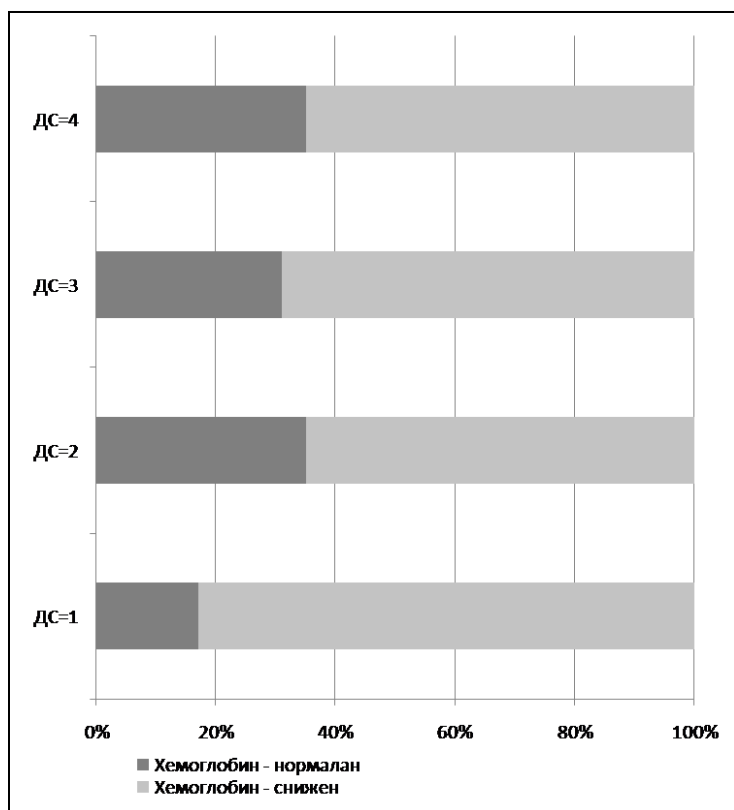


График 5. Налаз хемоглобина у периферној крви пацијената са ХОБП подешен према полу, у зависности од денталног статуса (ДС). ДС=1 – присуство свих зуба; ДС=2 – одсуство 1 – 5 зуба; ДС=3 – одсуство 6 – 31 зуба; ДС=4 – одсуство свих зуба.

5.3. Концентрација ИЛ-6, прокалцитонина и Ц-реактивног протеина код испитаника

Концентрација молекуларних биомаркера инфламације у крви испитаника са ХОБП и присуством свих, односно делимичним или потпуним одсуством зуба приказани су у Табели 3. У поређењу са концентрацијом ЦРП у серуму испитаника са ХОБП и без дефицита зуба, концентрација ЦРП-а у серуму групе ХОБП + крзубост као и групе ХОБП + безубост је била већа, односно била је статистички значајно већа заступљеност случајева са концентрацијом ЦРП већом од 100 mg/L (Chi-квадрат = 84.603; $p < 0.001$). Концентрација ИЛ-6 у серуму је такође била значајно већа у групи ХОБП+ безубост у односу на групу ХОБП, као и у односу на групу ХОБП + крзубост (Ф-однос=5.245; $p=0.007$). За разлику од тога, концентрација прокалцитонина у серуму се није статистички

значајно разликовала између група ХОБП, ХОБП + крзубост, ХОБП + безубост (Φ -однос=0.354; $p=0.703$).

Табела 3. Молекуларни биомаркери инфламације у испитиваним групама

	ХОБП	ХОБП + крзуби	ХОБП + безуби
ЦРП (<i>n</i>)			
• до 24 mg/L	5	0	0
• 24– 48 mg/L	5	3	0
• 48– 100 mg/L	1	12	1
• >100 mg/L	1	34	48
ИЛ-6 (pg/mL)	10.4 (7.4 – 14.7)	13.7 (11.3 – 16.6)	19.5 (13.0 – 22.0)*§
Прокалцитонин (ng/ mL)	3.6 (1.3 – 10.3)	2.9 (1.6 – 5.0)	2.3 (1.3 – 4.2)

Резултати су приказани као средња вредности и припадајућа стандардна девијација (\pm СД), као геометријска средина и припадајући 95% интервал поверења (95% CI), односно као учесталости (*n*). Разлике између група су истражене једносмерним анализом варијансе, односно хи-квадрат тестом. * АНОВА и *post hoc* Студентов *t*-тест за $p < 0.05$ у односу на ХОБП са комплетним бројем зуба, и § за $p < 0.05$ у односу на ХОБП + крзубост. Хи-квадрат = 84.603; $p < 0.001$. ХОБП = хронична остируктивна болест плућа; ИЛ-6 – интерлеукин-6; ЦРП – Ц-реактивни протеин.

5.4. Интерлеукин-6 у серуму и његов однос са демографским карактеристикама пацијената са ХОБП

У укупном узорку од 110 испитаника концентрација интерлеукина-6 (ИЛ-6) у серуму није имала нормалну дистрибуцију (График 6), због чега су резултати приказани као геометријска средина и 95% CI.

Просечна концентрација ИЛ-6 у укупном узорку је била 14.6 pg/mL (95% CI: 12.6 – 17.0). Највећи број испитаника, њих 73 (66.36%), је имало концентрацију ИЛ-6 у серуму до 20 pg/mL, док је код 24 (21.82%) испитаника ИЛ-6 у серуму био у распону 20 – 40 pg/mL, а свега њих 13 (11.82%) је имало ИЛ-6 у серуму изнад 40 pg/mL.

У односу на концентрацију ИЛ-6 у серуму од свих испитаника формиране две групе, и то група са концентрацијом до 10 pg/mL (што је иначе горња гранична вредност методе) и група са концентрацијом ИЛ-6 преко 10 pg/mL. Од свих 110 испитаника, концентрацију ИЛ-6 у серуму у распону референтних вредности је имало њих 38 (34.55%), док су 72 (65.45%) испитаника имали повишене серумске вредности ИЛ-6. Учесталост повећаних вредности ИЛ-6 у серуму испитаника у овој студији је била статистички значајна (Chi-квадрат = 9.900; $p = 0.0017$).

Испитиван је утицај полне припадности на концентрацију ИЛ-6 у серуму испитаника. Просечна вредност ИЛ-6 код жена је била 13.5 pg/mL (95% CI: 10.5 – 17.4) а код мушкараца 15.6 pg/mL (95% CI: 12.9 – 18.8). Разлика између полова у погледу концентрације ИЛ-6 у серуму није била статистички значајна ($p = 0.915$). Такође је испитивано да ли се повећане вредности ИЛ-6 у серуму чешће срећу код мушких или женских испитаника.

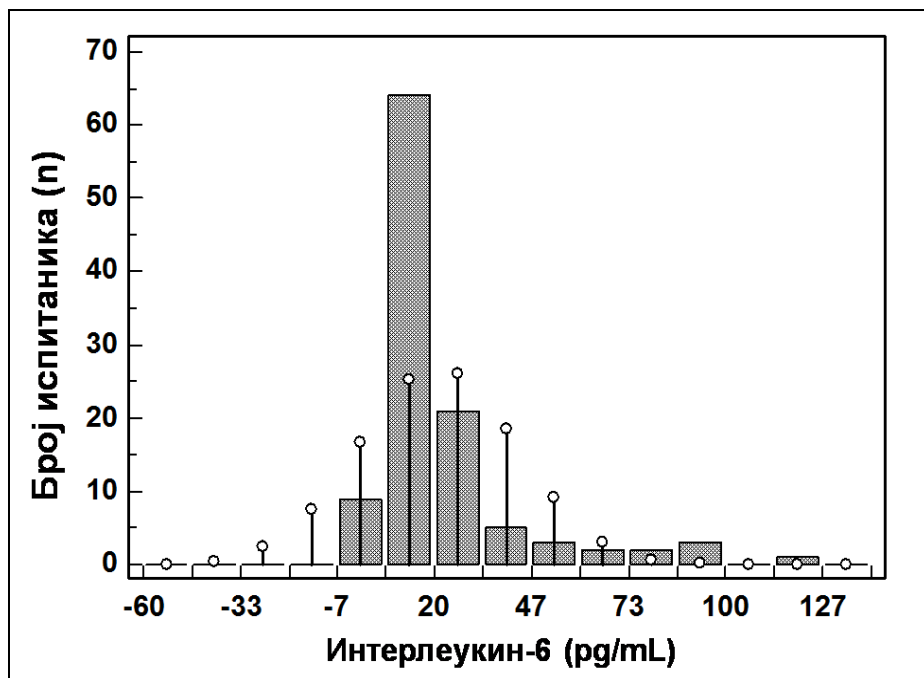


График 6. Дистрибуција концентрације ИЛ-6 у серуму испитаника.

Од укупно 61 испитаника мушког и 49 испитаника женског пола, концентрација ИЛ-6 у серуму изнад референтних вредности је нађена код 41 (67.2%) мушког и код 31 (63.3%) женских испитаника. Разлика није била статистички значајна (Хи-квадрат = 0.053; $p = 0.817$). Концентрације ИЛ-6 у серуму мушких и женских испитаника приказане су на Графику 7.

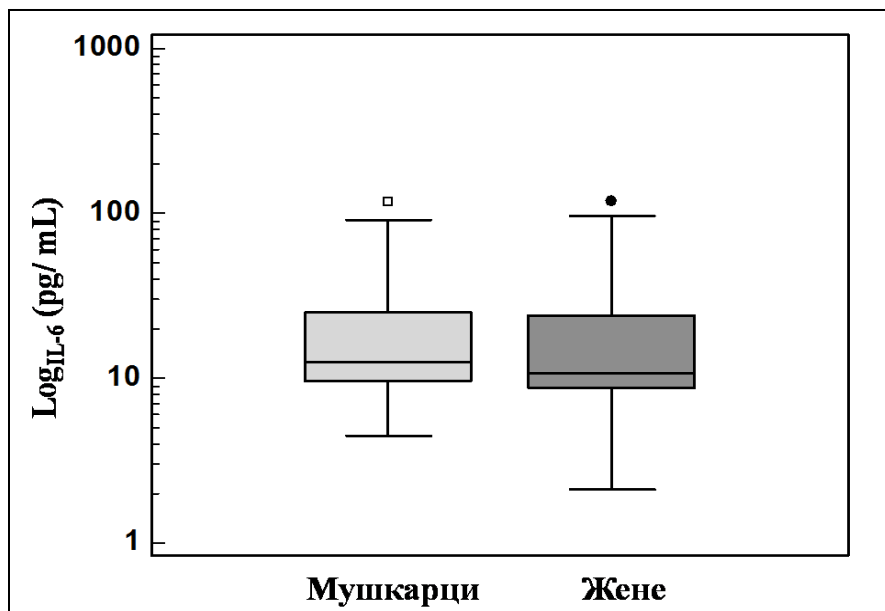


График 7. Концентрација ИЛ-6 у серуму мушких и женских испитаника. *Вредности су приказане као геометријска средина и 95% CI.*

Испитиван је и утицај старости испитаника на концентрацију ИЛ-6 у серуму. Пре анализирања, вредности ИЛ-6 у серуму су логаритмоване због тога што дистрибуција вредности ИЛ-6 у серуму у овој студији није била Гаусова. У овој студији није било статистички значајне повезаности између старости и логаритма концентрације ИЛ-6 у серуму испитаника ($r = 0.091$; $p = 0.342$). Такође није било статистички значајне разлике у старости 38 испитаника са вредношћу ИЛ-6 у серуму до 10 pg/ mL и преосталих 72 испитаника са концентрацијом ИЛ-6 већом од 10 pg/ mL ($\bar{x} = 61.45 \pm 12.09$ година, у односу на $\bar{x} = 64.85 \pm 11.96$ година; $t = 1.413$; $p = 0.161$). Резултати корелационе анализе утицаја старости испитаника на концентрацију ИЛ-6 у серуму су приказани на Графику 8.

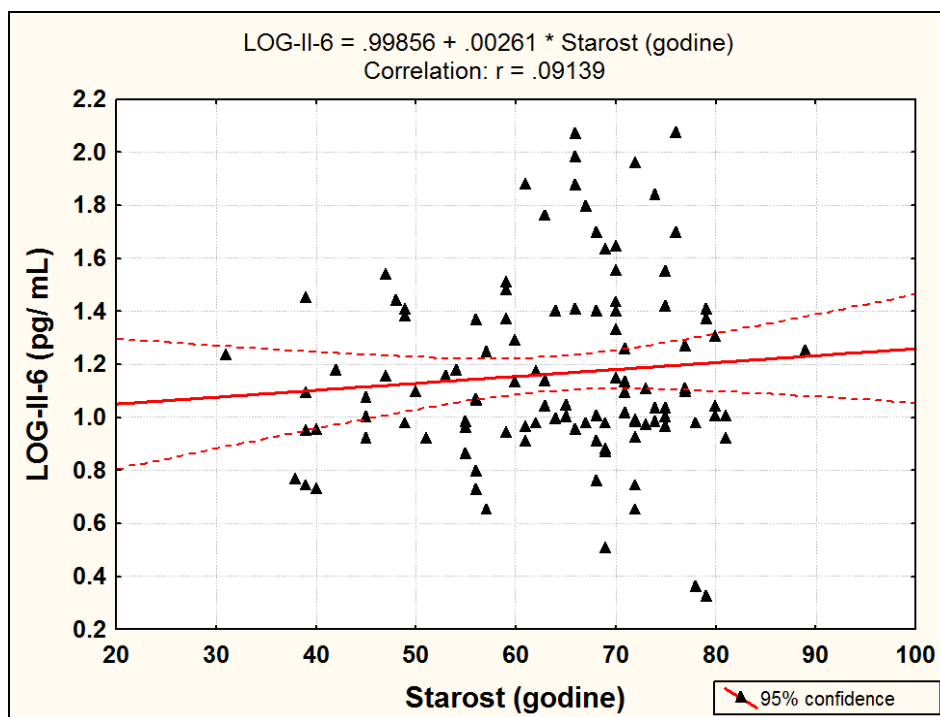


График 8. Корелациона анализа односа старости испитаника и логаритма концентрације ИЛ-6 у серуму.

5.5. ИЛ-6 у серуму и његов однос са денталним статусом пацијената са ХОБП

Утицај денталног статуса на концентрацију ИЛ-6 у серуму пацијената са ХОБП испитиван је анализом варијансе, и *post hock* Студентовим *t*-тестом. Резултати ове студије показују да је концентрација ИЛ-6 у серуму пацијената са ХОБП директно зависна од денталног статуса (Φ -однос = 3.794; $p = 0.012$), и да је разлика између групе ХОБП + безубост у односу на групу ХОБП статистички значајна ($t = 3.696$; $p < 0.001$). Тако је у групи 1 концентрација ИЛ-6 била 10.4 pg/mL (95% CI: 7.4 – 14.7), у групи 2 била је 12.0 pg/mL (95% CI: 9.6 – 15.0), у групи 3 денталног статуса је била 14.6 pg/mL (95% CI: 11.1 – 19.2), док је у групи 4 просечна концентрација ИЛ-6 била 19.5 pg/mL (95% CI: 15.6 – 24.4). Резултати су приказани на Графику 9.

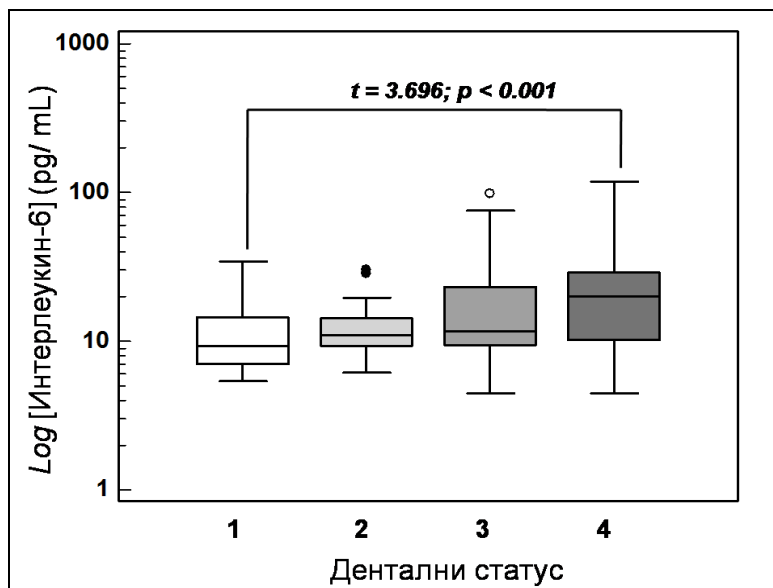


График 9. Повезаност логаритма концентрације ИЛ-6 у серуму и денталног статуса испитаника са ХОБП. Дентални статус: 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба. Разлика између група је истражена АНОВ-ом и *post hoc* Сидуентовим *t*-тестом. Зажежено је да код пацијената са ХОБП концентрација ИЛ-6 у серуму расте са бројем недостигајућих зуба. Разлика средњих вредности прве и четврте групе је била статистички значајна.

С обзиром да је од укупног броја испитаника код њих 38 (34.55%) је концентрација ИЛ-6 у серуму била у опсегу референтних вредности методе, испитивана је и дистрибуција нормалних, односно повишених вредности овог маркера инфламације по групама у односу на дентални статус. Од 12 испитаника са денталним статусом 1 код 5 (41.67%) је био повећан ИЛ-6 у серуму; у у групи са денталним статусом 2 је од 17 испитаника њих 10 (58.82%) је имало повишени ИЛ-6, у групи са денталним статусом 3 је од 32 испитаника ИЛ-6 био повећан код 19 (59.37%), док је од 49 испитаника са денталним статусом 4 чак код 38 (77.55%) испитанија је ИЛ-6 био изнад горње граничне вредности. Разлика у дистрибуцији повишених вредности ИЛ-6 по групама денталног статуса је била на граници статистичке значајност (Хи-квадрат = 7.028; $p = 0.071$), али са статистички значајним трендом (Хи-квадрат тренда = 6.352; $p = 0.012$).

5.6. Прокалцитонин у серуму и његов однос са демографским карактеристикама пацијената са ХОБП

Дистрибуција концентрација прокалцитонина у серуму испитаника није имала Гаусову расподелу, због чега су вредности приказане као геометријска средина и припадајући 95% интервал поверења. Вредности концентрација прокалцитонина у серуму испитаника су се кретале од 0.05 – 42.90 ng/ mL, односно средња вредност је била 2.68 ng/ mL (95% CI: 1.85 – 3.89 ng/ mL). Просечне вредности прокалцитонина у серуму у односу на крезубост и безубост су приказане у Табели 2.

Највећи број испитаника ове студије, њих 56 (50.91%), је имало концентрацију прокалцитонина у серуму до 5.0 ng/mL, затим је 18 испитаника (16.36%) имало прокалцитонин у серуму у распону 5.1 до 10.0 ng/mL, њих 17 (15.45%) је имало прокалцитонин у распону 10.1 до 20.0 ng/mL, док су преостали испитаници имали концентрацију прокалцитонина у серуму већу од 20.1 ng/mL. Дистрибуција концентрација прокалцитонина у серуму је приказана на Графику 10.

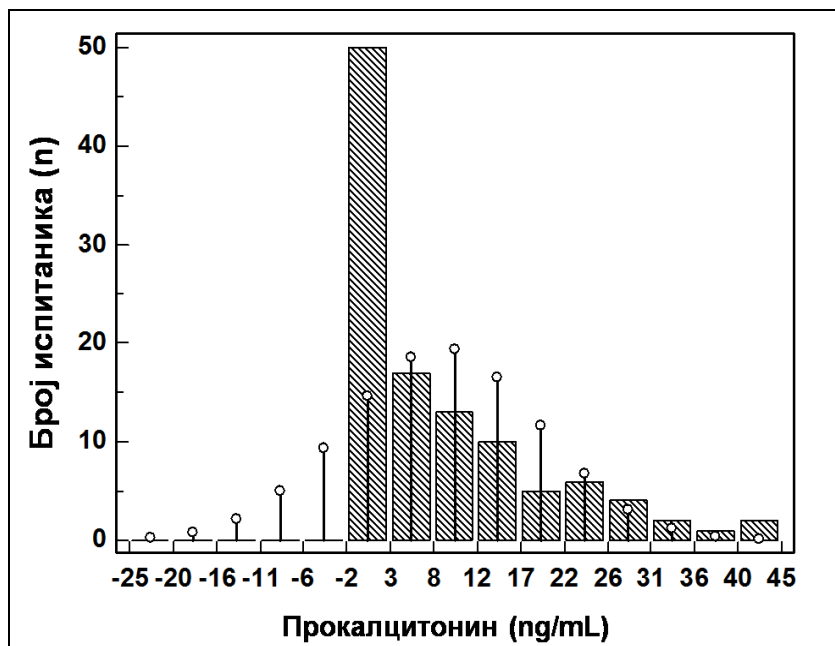


График 10. Дистрибуција прокалцитонина у серуму испитаника.

Према наводима произвођача, концентрација прокалцитонина у серуму до 0.5 ng/mL се може сматрати нормалном. У овој студији је 25 (22.7%) испитаника имало нормалну 5 85 (77.3%) испитаника је имало повишену концентрацију прокалцитонина у серуму. Учесталост повишене концентрације прокалцитонина у серуму је била статистички значајна (Chi-квадрат = 31.645; $p < 0.0001$).

Затим је, по упутству произвођача, даље извршена стратификација испитаника у односу на концентрацију прокалцитонина као биомаркера инфламације. Наиме, када је прокалцитонин ≤ 0.10 ng/mL – нема системског инфламаторног одговора; када је концентрација прокалцитонина 0.10 – 0.49 ng/mL – то указује углавном на локални инфламаторни одговор (понекад и системски), али ниског интензитета. При концентрацији прокалцитонина од 0.50 – 1.99 ng/mL сматра се да постоји умерени ризик за прогресију инфламаторног одговора ка тешкој системској инфекцији (сепси); код концентрације прокалцитонина од 2.00 – 9.99 ng/mL сматра се да постоји интензиван системски инфламаторни одговор, који највероватније указује на сепсу, а код концентрације прокалцитонина веће од 10.0 ng/mL постоји велика вероватноћа да се развије сепса или септички шок.

Од свих 110 испитаника укључених у студију, прокалцитонин до 0.10 ng/mL је имало 10 (9.1%), прокалцитонин у распону 0.10 – 0.49 ng/mL је имало 15 (13.6%) испитаника, прокалцитонин у распону 0.50 – 1.99 ng/mL је имало 19 (17.3%) испитаника, прокалцитонин у распону 2.00 – 9.99 ng/mL је имало 31 (28.2%) испитаника, док је чак 35 (31.8%) испитаника било са прокалцитонином изнад 10.0 ng/mL (График 11). Ови резултати указују да је у студији око трећине испитаника било у реалном ризику од сепсе, односно септичког шока. Разлика у дистрибуцији испитаника по ризику од интензивирања инфламаторног одговора/ризику од развоја сепсе је била статистички значајна (Chi-квадрат = 20.545; $p < 0.001$).

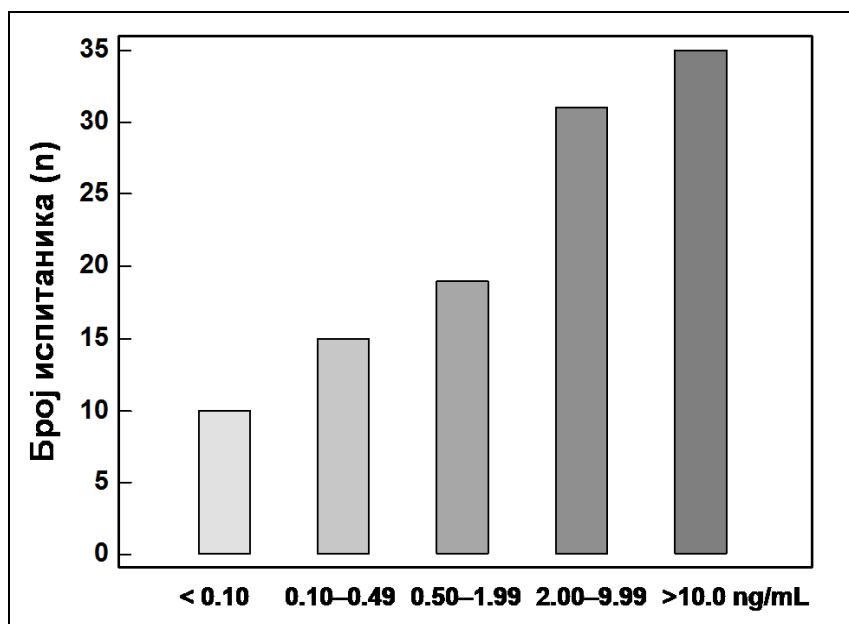


График 11. Дистрибуција испитаника по стратификованим вредностима прокалцитонина у серуму.

Табела 4. Стратификоване вредности прокалцитонина у односу на пол, старост и дентални статус испитаника

	Прокалцитонин у серуму (ng/mL)				
	< 0.10	0.10 – 0.49	0.50 – 1.99	2.00 – 9.99	≥ 10.00
Број испитаника (n)	10	15	19	31	45
Пол (М/ Ж) (n)	4/ 6	8/ 7	11/ 8	15/ 16	23/ 12
Старост (године)	66.2 ± 13.9	66.7 ± 10.5	64.8 ± 12.6	64.9 ± 10.5	59.9 ± 12.8
Дентални статус (n)	0/2/1/7	1/1/8/5	4/2/5/8	3/5/7/16	4/7/11/13

Резултати су приказани као средња вредности ± СД, или као учесћалости (n). Разлике између група су тестиране помоћу АНОВА-е и post hoc Студентовој t-тести, односно помоћу Хи-квадрат теста. Дентални статус: 1- присуство свих зуба; 2-одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба. Број пацијената у категорији 1 (прва цифра), категорији 2 (друга цифра), категорији 3 (трећа цифра) и категорији 4 (четврта цифра) денталног статуса је приказан за сваку вредност прокалцитонина.

Анализом стратификованих вредности прокалцитонина у серуму и старости испитаника уочава се да су пацијенти са вредностима прокалцитонина које упућују на повећани ризик од развоја сепсе / септичног шока били нешто млађи у односу на испитанике у осталим групама (Табела 4). Међутим, разлика у просечној старости између група испитаника стратификованих по концентрацији прокалцитонина није била статистички значајна (Φ -однос = 1.363; $p = 0.252$).

Испитиван је утицај пола и старости на концентрацију прокалцитонина у серуму. Резултати утицаја полне припадности су приказани на Графику 12, у облику логаритмованих вредности концентрације прокалцитонина у серуму испитаника.

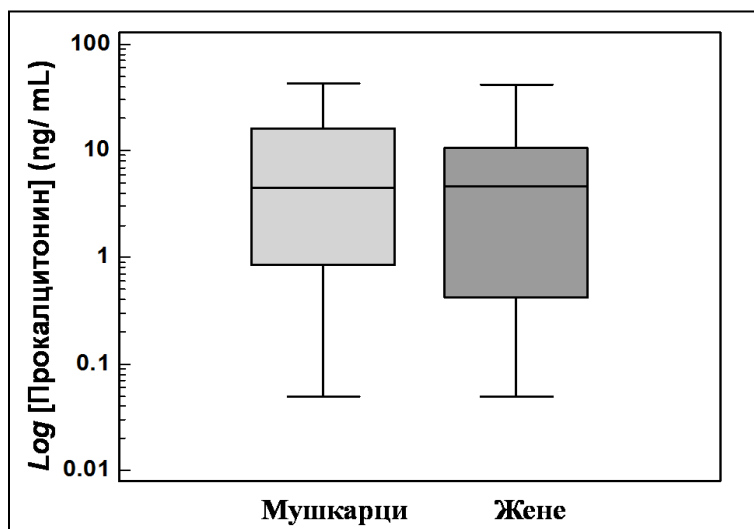


График 12. Концентрација прокалцитонина у серуму мушких и женских испитаника

У овој студији је просечна концентрација прокалцитонина у серуму била нешто већа код испитаника мушког у односу на женски пол, и била је 3.18 ng/mL (95%CI 1.94 – 5.21 ng/mL) код мушкараца, односно 2.17 ng/mL (95%CI 1.22 – 3.86 ng/mL) код жена (График 12). Разлика у просечној концентрацији прокалцитонина у серуму у односу на пол није била статистички значајна ($t=1.027$; $p= 0.313$). Такође није нађена статистички значајна разлика у односу на полну дистрибуцију ризика од интензивирања инфламатрног одговора/ризик од развоја сепсе, посматрано кроз стратификовану концентрацију прокалцитонина у серуму испитаника (Хи-квадрат = 3.158; $p =0.532$).

Испитиван је затим и утицај старости, односно година живота испитаника на концентрацију прокалцитонина у серуму. Корелационом анализом добијен је инверзан коефицијент корелације између година старости и концентрације прокалцитонина који је био статистички значајан, односно коефицијент корелације од $r = -0.194$ (95% CI: -0.368 до -0.007); $p = 0.042$. Резултати су приказани на Графику 13.

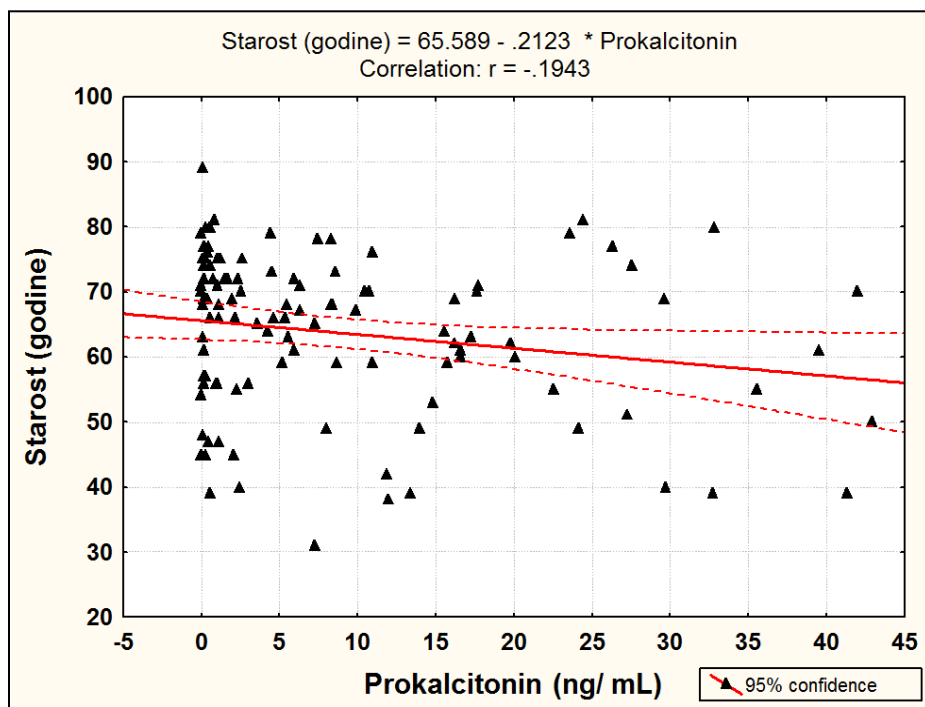


График 13. Корелациона анализа односа година старости и концентрације прокалцитонина у серуму испитаника.

5.7. Однос прокалцитонина серума и денталног статуса пацијената са ХОБП

Затим је анализиран утицај крезубости и безубости на концентрацију прокалцитонина у серуму испитаника. Резултати су приказани на Графику 14.

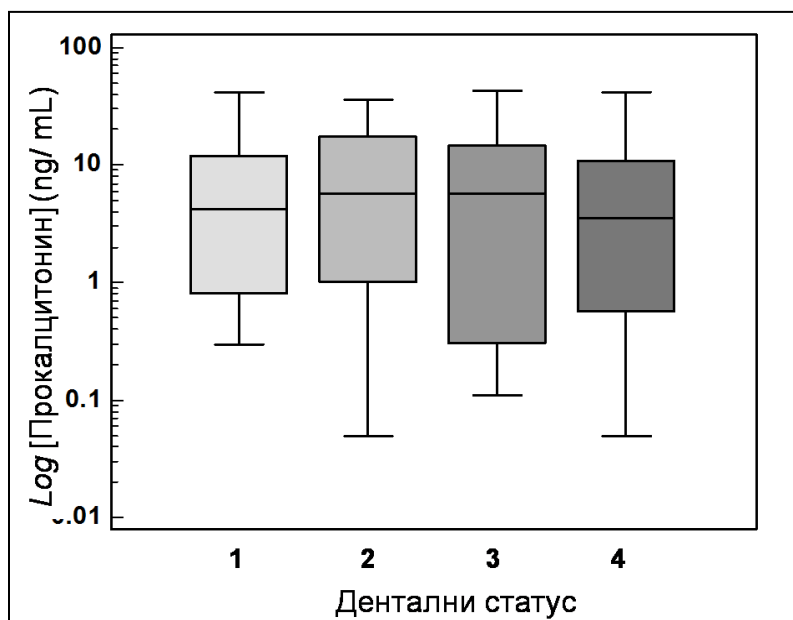


График 14. Повезаност концентрације прокалцитонина у серуму и денталног статуса испитаника са ХОБП. *Дентални статус: 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба.*

Анализом варијансе није нађена статистички значајна разлика концентрације прокалцитонина у групи пацијената ХОБП + крезубост, односно групи пацијената са ХОБП + безубост у односу на концентрацију прокалцитонина у серуму пацијената са ХОБП без дефицита зуба (Ф-однос = 0.290; $p= 0.749$).

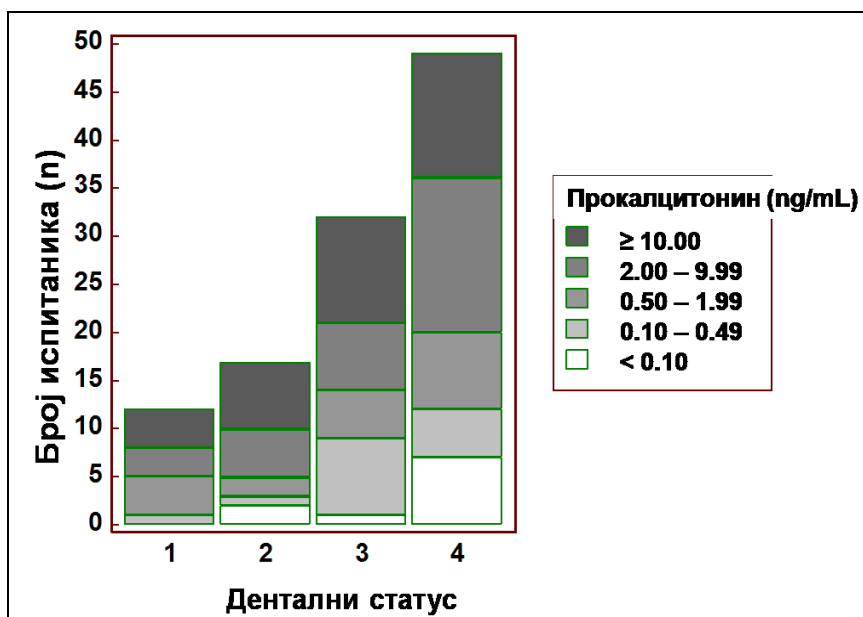


График 15. Дистрибуција испитаника стратификованих по вредности прокалцитонина у серуму у односу на дентални статус.

Испитиван је затим однос денталног статуса и стратификованих вредности прокалцитонина у серуму (График 15). У овој студији није било статистички значајне разлике у дистрибуцији испитаника стратификованих по вредности прокалцитонина у серуму у односу на дентални статус (Хи-квадрат= 12.373; $p = 0.416$), односно ни у једној категорији денталног статуса није било диспропорције у броју пацијената који су у неком ризику од локалне или системске инфекције.

5.8. Ц-реактивни протеин и демографске карактеристике пацијената са ХОБП

Концентрација ЦРП у серум је одређивана семиквантитативном методом имунопреципитације на плочици. По овој методи је горња гранична вредност за ЦРП у серуму до 6 mg/L. У садашњој студији је највећи број испитаника, њих 105 (95.45%), имало налаз ЦРП изнад горње граничне вредности, тако да су сви резултати категорисани на следећи начин: 1 - концентрација ЦРП до 24 mg/L; 2 – ЦРП 24 – 48 mg/L; 3 – ЦРП 48 – 100 mg/L; 4 – ЦРП преко 100 mg/L. Највећи број испитаника у студији, односно 83 (75.5%) испитаника, је имао ЦРП већи од 100 mg/L (Хи-квадрат =150.873; $p < 0.001$). Дистрибуција ЦРП-а у односу на старост, пол и дентални статус испитаника је приказана у Табели 5.

Табела 5. Дистрибуција ЦРП-а у односу на пол, старост и дентални статус испитаника

	Ц-реактивни протеин (mg/L)			
	< 24	24 – 48	49 – 100	> 100
Број испитаника (n) **	5	8	14	83
Старост (године)	44.4 ± 4.0	44.9 ± 10.8	54.8 ± 7.6*	68.1 ± 9.1*§¶
Пол (М/Ж; n)	3/ 2	5/ 3	9/ 5	44/ 39
Дентални статус (n) ***	5/0/0/0	5/3/0/0	1/10/2//1	1/4/30/48

Резултати су приказани као средња вредности ± СД, или као учесћалости (n). Разлике између група су испитиване помоћу АНОВА-е и post hoc Сидуентовој t-тести, односно помоћу Хи-квадрат теста. Дентални статус: 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба; Број пацијената у категорији 1 (прва цифра), категорији 2 (друга цифра), категорији 3 (трећа цифра) и категорији 4 (четврта цифра) денталног статуса је приказан за сваку вредност прокалционина. * $p < 0.05$ у односу на ЦРП < 24 mg/L; § $p < 0.05$ у односу на ЦРП 24 – 48 mg/L; ¶ $p < 0.05$ у односу на ЦРП 49 – 100 mg/L. **Хи-квадрат = 150.873; $p < 0.0001$. ***Хи-квадрат = 120.722; $p < 0.0001$.

Методом Хи-квадрат теста проверавана је разлика у полној дистрибуцији концентрације ЦРП. Резултати ове студије показују да не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији вредности серумског ЦРП-а (Хи-квадрат = 0.845; $p = 0.839$; и Хи-квадрат за тренд = 0.517; $p = 0.472$). Тако је од 61 мушкарца и 59 жена укључених у студију њих 3 (4.92%) мушкараца и 2 (5.13%) жена је имало ЦРП до 24 mg/L, концентрацију ЦРП-а у распону 24 – 48 mg/L је имало 5 (8.19%) мушкараца и 3 (7.32%) жена, концентрацију ЦРП-а 48 до 100 mg/L имало је 9 (14.75%) мушкараца и 5 (10.20%) жена, док је 44 мушкараца (72.13%) и 39 жена (79.59%) је имало ЦРП већи од 100mg/L. Резултати ове анализе су приказани на Графику 16.

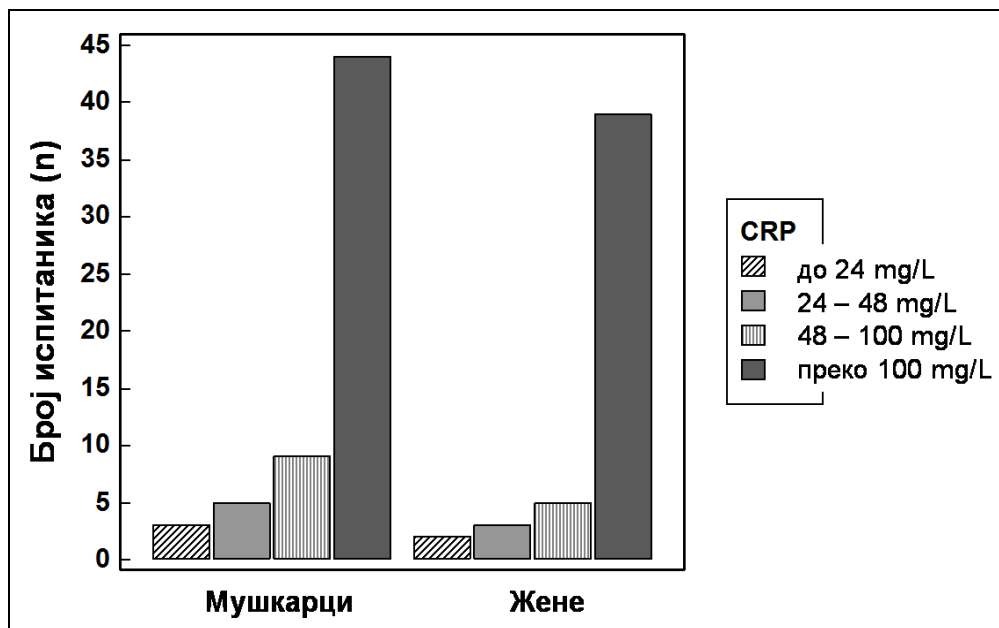


График 16. Дистрибуција концентрације ЦРП-а по полу испитаника. Код оба пола су вредности ЦРП-а биле пропорционално дистрибуисане. Хи-квадрат = 0.845; $p = 0.839$.

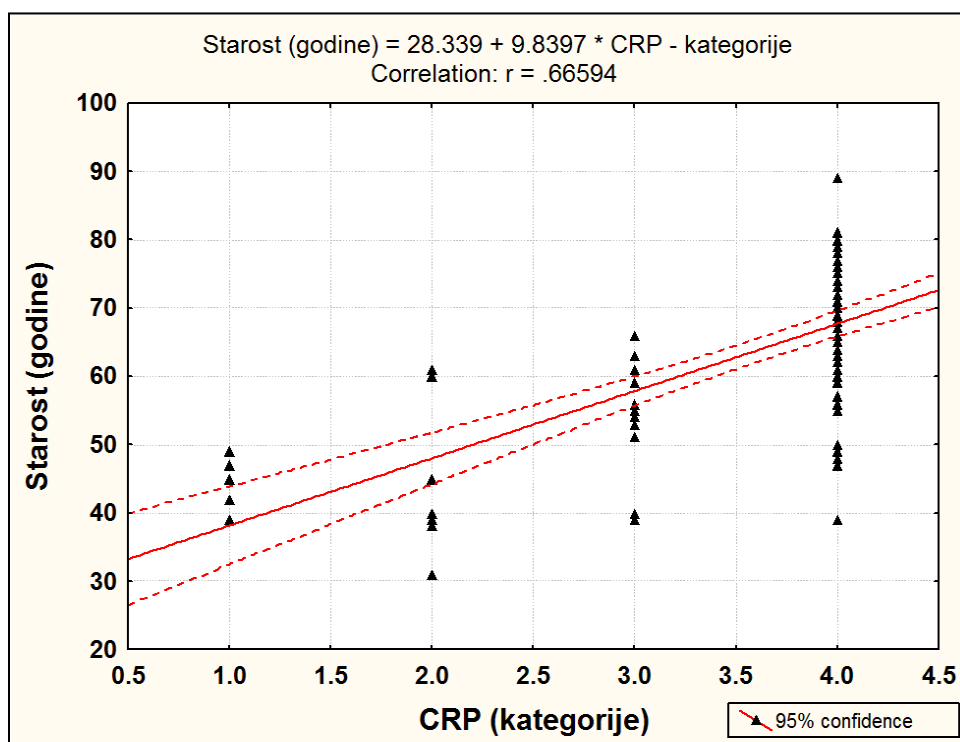


График 17. Зависност концентрације ЦРП у серуму и година старости испитаника.

Даље је методом ранг корелације испитиван утицај старости испитаника на концентрацију ЦРП-а у серуму. У овој студији је добијен статистички значајан Спирманов коефицијент ранг корелације између година старости испитаника и концентрације ЦРП-а у серуму од $r = 0.666$; $p < 0.001$. Резултати корелационе анализе показују да концентрација ЦРП-а у серуму расте пропорционално годинама старости испитаника. Резултати су приказани на Графику 17.

5.9. Однос Ц-реактивног протеина и денталног статуса испитаника

Однос концентрације ЦРП и денталног статуса испитиван је најпре Хи-квадрат тестом. Добијена је статистички значајна разлика дистрибуције концентрације ЦРП по групама са денталним статсом 1 до 4 (Хи-квадрат = 120.71; $p < 0.001$). Најмања концентрација ЦРП-а у серуму је измерена у групи са ХОБП и очуваним бројем зуба, тако да је ту доминантна вредност (мод) била у категорији ЦРП 24 – 48 mg/L. У групи са денталним статусом 2 (недостатак 1 – 5 зуба) мод био у категорији ЦРП 24 – 48 mg/L, у групи са денталним статусом 3 (недостатак 6 – 31 зуба) мод је био у категорији ЦРП > 100 mg/L, и у групи са денталним статусом 4 (безубост) мод је такође био у категорији ЦРП > 100 mg/L. Резултати су приказани на Графику 18.

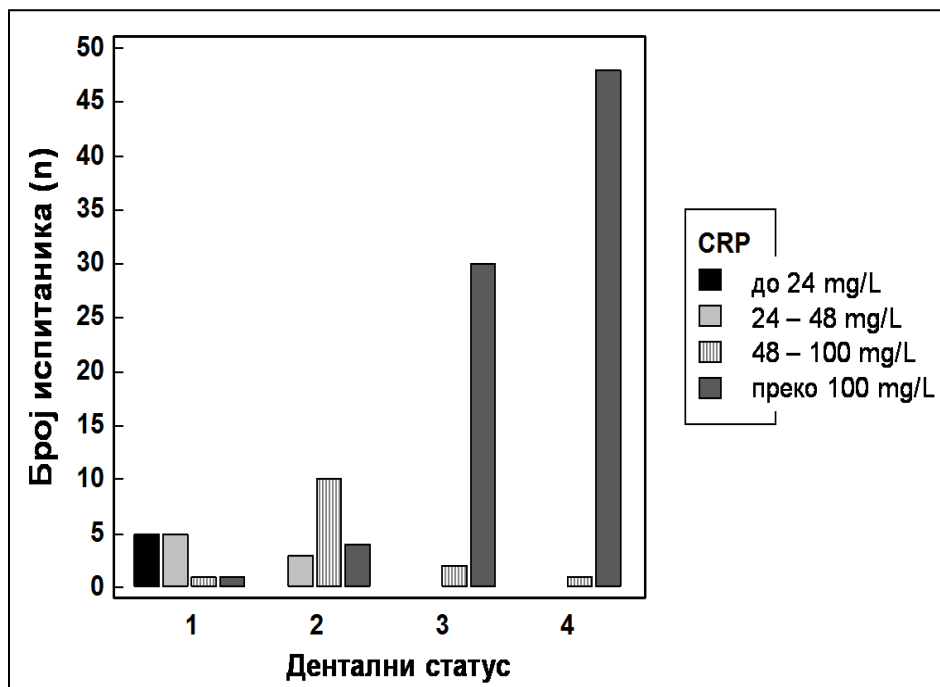


График 18. Дистрибуција учесталости концентрације ЦРП у серуму пацијената са ХОБП у односу на дентални статус. χ^2 -квадрат = 120.71; $p < 0.001$.

Ови резултати указују да је погоршан дентални статус у тесној вези са повећаном концентрацијом ЦРП-а у серуму испитаника. Укратко, највећи број безубих испитаника (дентални статус 4) имао је ЦРП у серуму већи од 100 mg/L, односно вредности ЦРП-а у серуму мање од 24 mg/L нађене су једино у групи са денталним статусом 1 (очувани сви зуби).

5.10. Бактеријска флора изолована код ХОБП и однос према демографским карактеристикама испитаника

Из спутума или трахеалног аспирата изоловано је 7 бактеријских сојева који су потенцијално повезани са патогенозом ХОБП или са њеном егзацербацијом. Тако је код 29 (26.36%) испитаника изолован *Haemophilus influenzae*, код 33 (30.00%) испитаника изолован је *Acinetobacter species*, код 13 (11.82%) испитаника изолован је *Pseudomonas aeruginosa*, код 8 (7.27%) испитаника изолована је *Klebsiella pneumoniae*, код 11 (10.00%) испитаника изолован је *Streptococcus pneumoniae*, код 7 (6.36%) испитаника изолована је *Moraxella catarrhalis*, и код 9 (8.18%) испитаника изолован је *Staphylococcus aureus*. Резултати су приказани на Графику 19. Ови резултати показују да су у односу на друге, *Haemophilus* и *Acinetobacter* били доминантни бактеријски сојеви, и били су изоловани у спутуму или трахеалном аспирату код укупно 56.4% испитаника (χ^2 -квадрат = 43.618; $p < 0.0001$).

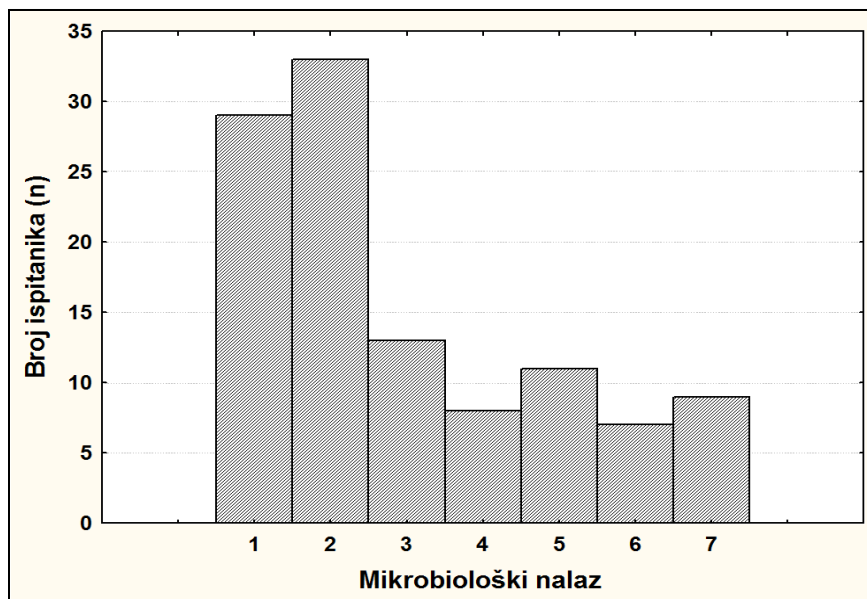


График 19. Бактериолошки налаз спутума или трахеалног лавата. 1- *Haemophilus influenzae*; 2- *Acinetobacter species*; 3- *Pseudomonas aeruginosa*; 4 - *Klebsiella pneumoniae*; 5 - *Streptococcus pneumoniae*; 6- *Moraxella catarrhalis*; 7- *Staphylococcus aureus*.

Испитивано је затим да ли микробиолошки налаз спутума или трахеалног аспирата зависи од полне припадности испитаника. У овој студији није постојао статистички значајан утицај пола на микробиолошки налаз испитаника (Chi-квадрат = 6.621; $p = 0.357$), и изоловане врсте бактерија су биле приближно исто дистрибуиране код мушких и женских испитаника. Резултати су приказани на Графику 20.

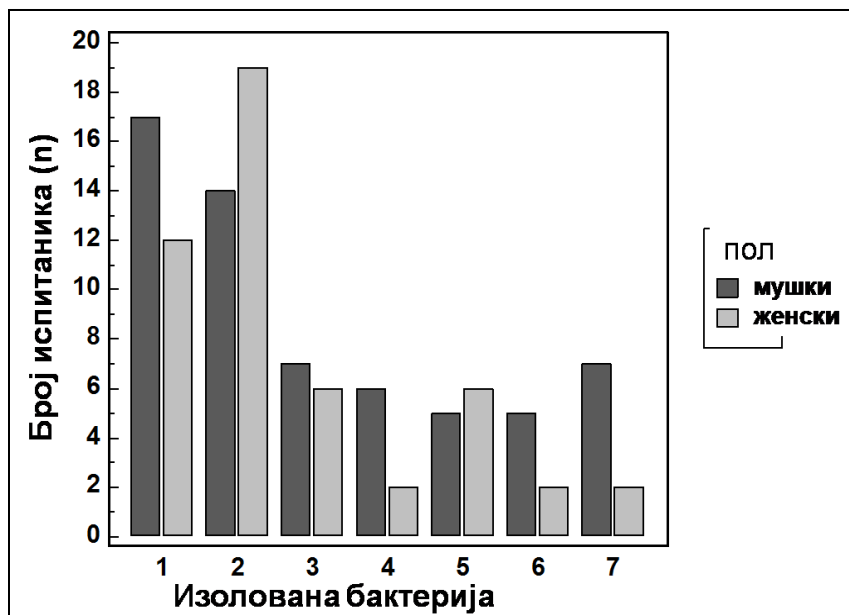


График 20. Полна дистрибуција микробиолошког налаза испитаника. 1- *Haemophilus influenzae*; 2- *Acinetobacter* species; 3- *Pseudomonas aeruginosa*; 4 - *Klebsiella pneumoniae*; 5 - *Streptococcus pneumoniae*; 6- *Moraxella catarrhalis*; 7- *Staphylococcus aureus*.

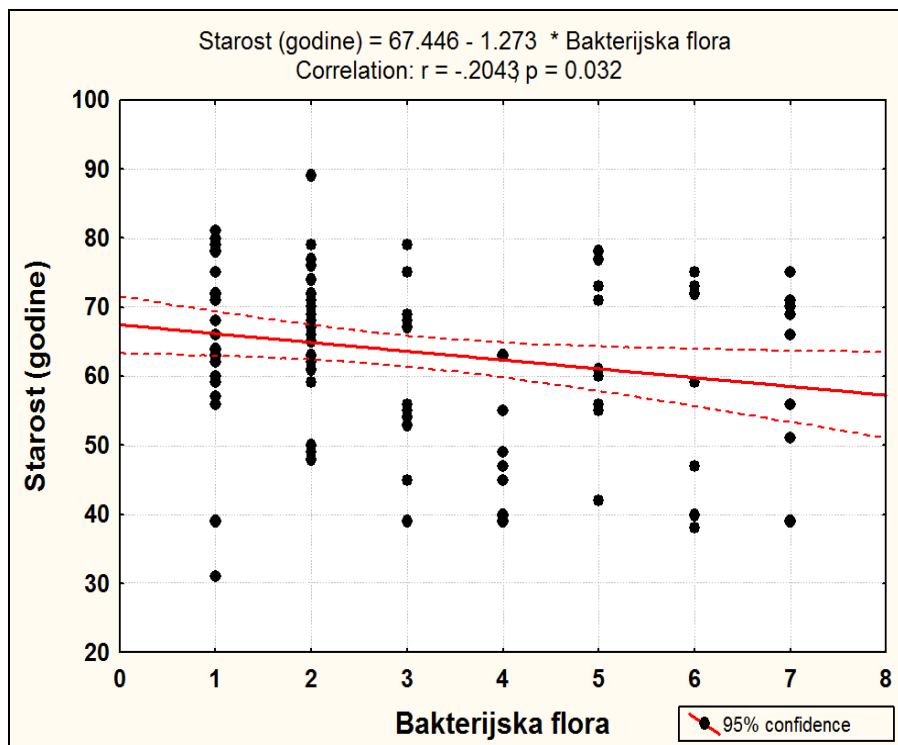


График 21. Корелациона анализа зависности микробиолошког налаза од година старости испитаника са ХОБП. 1- *Haemophilus influenzae*; 2- *Acinetobacter species*; 3- *Pseudomonas aeruginosa*; 4- *Klebsiella pneumoniae*; 5- *Streptococcus pneumoniae*; 6- *Moraxella catarrhalis*; 7- *Staphylococcus aureus*.

Корелационом анализом ранга испитивана је повезаност старости испитаника и врсте бактерија изолованих из спутума или трахеалног аспириата. У овој студији је добијена статистички значајна повезаност микробиолошког налаза и старости испитаника ($r = -0.204$; $p = 0.032$), односно резултати ове анализе показују да су у односу на млађе испитанике, код испитаника старијег животног доба нешто чешће били изоловани *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species*.

Резултати корелационе анализе утицаја старости испитаника на врсту бактерија изолованих из спутума или трахеалног аспириата су приказани на Графику 21.

5.11. Микробиолошки налаз и однос према денталном статусу испитаника

Однос денталног статуса и микробиолошког налаза спутума или трахеалног аспирата испитаника је приказан у Табели 9. Када је микробиолошки налаз упоређиван са денталним статусом, нађено је да је лошији дентални статус испитаника са ХОБП повезан са чешћим изоловањем *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species* (Табела 6). Оваква дистрибуција микробиолошког налаза по групама денталног статуса се значајно разликовала од очекиваних вредности (Chi-квадрат = 73.565; $p < 0.0001$).

Табела 6. Бактеријска флора код пацијената са ХОБП у односу на дентални статус

Изолована бактерија	Нормалан статус (n = 12)	Крезубост		Безубост (n = 49)
		Без 1 – 5 зуба (n = 17)	Без 6 – 31 зуба (n = 32)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2	13	13
<i>Acinetobacter species</i>	0	0	11	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	6	2	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	5	2	3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	1	0	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	4	4

Подаци су приказани као број случајева (n) одређеној микробиолошкој налази по групама денталног статуса.

Осим тога, испитивана је и учесталост изоловања сваког појединог патогена у односу на дентални статус испитаника. Анализирање ових односа вршено је помоћу ранг корелације, израчунавањем Спирмановог коефицијента корелације (r). Резултати корелационе анализе су приказани у Табели 7.

Табела 7. Корелациона анализа односа појединог патогена и денталног статуса

	<i>r</i>	<i>p</i>
Haemophilus influenzae	0.103	0.283
Acinetobacter species	0.373	0.0001
Pseudomonas aeruginosa	-0.145	0.129
Klebsiella pneumoniae	-0.409	<0.0001
Streptococcus pneumoniae	-0.152	0.112
Moraxella catarrhalis	-0.112	0.241
Staphylococcus aureus	0.037	0.702

Подаци су приказани као вредности Спирмановој коефицијента ране корелације (*r*) и приказујућа вероватноћа статистичке значајности (*p*). Статистички значајно односи су *болдовани*.

Резултати ове студије показују да се код лошијег денталног статуса статистички значајно чешће изолује из спутума или трахеалног аспирата *Acinetobacter species* ($r = 0.373$; $p = 0.0001$), и значајно ређе изолује *Klebsiella pneumoniae* ($r = -0.409$; $p < 0.0001$). Корелациони односи других бактерија и денталног статуса испитаника са ХОБП нису били статистички значајни. Статистички значајне корелације денталног статуса и микробиолошког налаза су приказани на Графику 22.

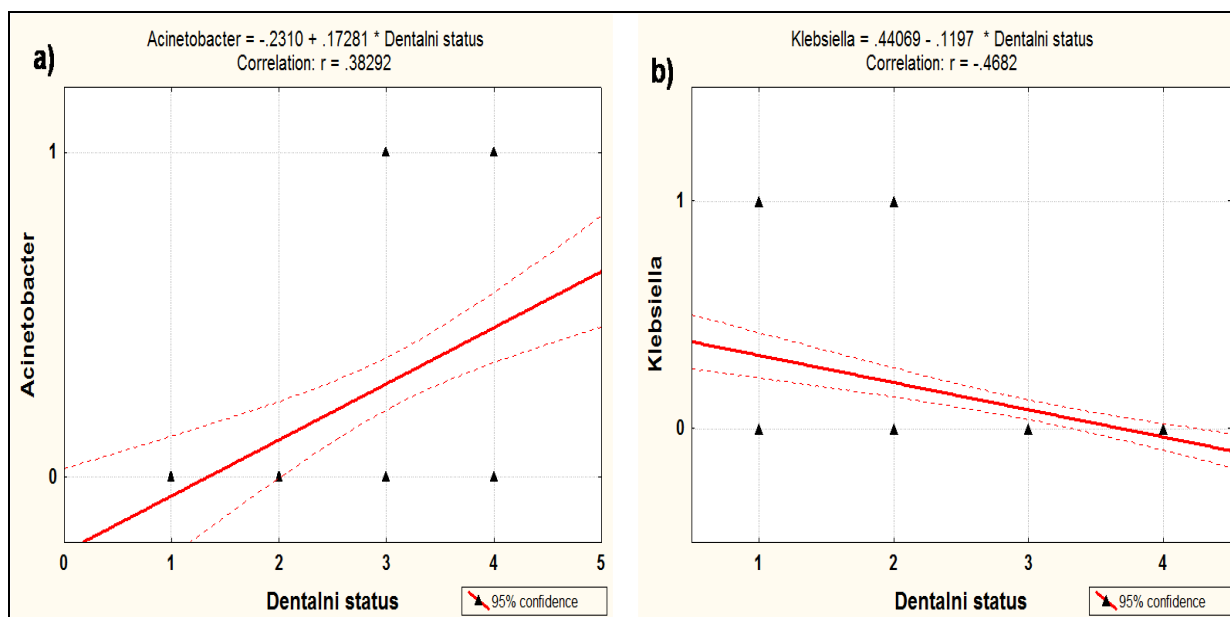


График 22. Корелациони однос денталног статуса и налаза (а) *Acinetobacter species* и (б) *Klebsiella pneumoniae* код испитаника са ХОБП.

5.12. Биомаркери инфламације и микробиолошки налаз испитаника

Испитиван је однос класичних биомаркера инфламације и налаза сваке поједине врсте бактерија изолованих из спутума или трахеалног аспирата испитаника са ХОБП. Резултати су приказани у Табели 11. У овој студији је од свих класичних биомаркера инфламације, седиментације еритроцита (СЕ), броја леукоцита и броја тромбоцита у крви, статистички значајна корелација нађена једино за однос броја леукоцита и изолације *Pseudomonas aeruginosa*, док је однос броја леукоцита и изолације бактерија соја *Acinetobacter species* био на граници статистичке значајности (Табела 8).

Испитиван је однос класичних и новијих биомаркера инфламације. Резултати су приказани у Табели 9. Статистички значајни коефицијенти корелације су нађени између брзине седиментације еритроцита и концентрације ИЛ-6 ($r = 0.228$; $p = 0.017$), седиментације еритроцита и концентрације прокалцитонина ($r = 0.298$; $p = 0.002$) и броја тромбоцита и концентрације прокалцитонина ($r = -0.236$; $p = 0.014$), док су корелације између броја леукоцита и концентрације ЦРП-а ($r = 0.176$; $p = 0.066$) и концентрације хемоглобина и ЦРП-а ($r = 0.169$; $p = 0.077$) биле на граници статистичке значајности.

Затим је испитиван однос новијих биомаркера инфламације, односно ИЛ-6, прокалцитонина и ЦРП-а, са налазом сваке поједине врсте бактерија изоловане код испитаника са ХОБП. У овој студији је нађена статистички значајна корелација за однос концентрације ЦРП и налаза *Haemophilus influenzae* ($r = 0.286$; $p = 0.003$), налаза *Acinetobacter species* и концентрације ИЛ-6 ($r = 0.327$; $p < 0.001$), налаза *Acinetobacter species* и концентрације ЦРП ($r = 0.329$; $p < 0.001$), налаза *Klebsiella pneumoniae* и концентрације ИЛ-6 ($r = 0.201$; $p = 0.036$), налаза *Klebsiella pneumoniae* и концентрације ЦРП ($r = 0.535$; $p < 0.001$), и налаза *Streptococcus pneumoniae* и концентрације ЦРП ($r = 0.230$; $p = 0.016$). Резултати су приказани у Табели 10.

Табела 8. Корелациона анализа односа класичних биомаркера инфламације и микробиолошког налаза код пацијената са ХОБП

	СЕ		Леукоцити		Тромбоцити	
	(mm/h)		$(10^9/L)$		$(10^6/L)$	
	r	p	r	p	r	p
<i>Haemophilus influenzae</i>	-0.035	0.714	0.152	0.112	0.004	0.970
<i>Acinetobacter species</i>	0.135	0.160	0.175	0.067	0.139	0.148
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-0.117	0.221	-0.281	0.003	-0.070	0.467
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-0.010	0.913	-0.041	0.670	-0.056	0.557
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-0.021	0.826	0.035	0.716	-0.129	0.179
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.016	0.869	0.028	0.774	-0.048	0.620
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0.012	0.900	-0.154	0.108	0.081	0.398

Подаци су приказани као вредности Спирмановој коефицијената ране корелације (r) и припадајућа вероватноћа статистичке значајности (p). Статистички значајно односи су болдовани.

Табела 9. Корелациони односи класичних и новијих биомаркера инфламације код испитаника са ХОБП

	ИЛ-6		Прокалцитонин		ЦРП	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
СЕ	0.228	0.017	0.298	0.002	-0.006	0.947
Леукоцити	0.110	0.249	0.021	0.823	0.176	0.066
Тромбоцити	0.013	0.889	-0.236	0.014	0.096	0.316
Хемоглобин	0.051	0.593	-0.030	0.756	0.169	0.077

Приказане су вредности Спирмановој коефицијенту ранг корелације *r*. Статистички значајни коефицијенти корелације су **болдовани**.

Табела 10. Корелациона анализа односа новијих биомаркера инфламације и микробиолошког налаза код пацијената са ХОБП

	ИЛ-6		Прокалцитонин		ЦРП	
	(pg/mL)		(ng/mL)		(mg/L)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	-0.045	0.635	-0.064	0.506	0.286	0.003
<i>Acinetobacter species</i>	0.327	<0.001	0.054	0.573	0.329	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-0.053	0.582	0.001	0.996	-0.099	0.299
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.201	0.036	-0.103	0.284	0.535	<0.001
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-0.094	0.329	0.062	0.517	0.230	0.016
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-0.139	0.147	0.011	0.907	0.096	0.314
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.005	0.957	0.032	0.739	0.049	0.613

Приказане су вредности Спирмановог коефицијента ранг корелације ρ_r . Статистички значајни коефицијенти корелације су **болдовани**.

Запажено је да микробиолошки налаз *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus* у спутуму или трахеалном аспирану пацијената са ХОБП није имао статистички значајне

корелације ни са класичним (Табела 8) али ни са новијим биомаркерима инфламације (Табела 10), као ни са денталним статусом испитаника (Табела 7).

5.13. Предикторске варијабле концентрације ИЛ-6 у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса

Употребом мултипле регресионе анализе са модом “Enter” испитивана је зависност појединих нових биомаркера инфламације, односно ИЛ-6 и прокалцитонина, у односу на дентални статус, тежину ХОБП, дефинсану кроз ГОЛД стандард, и у односу на рутинске биомаркере инфламације. Резултати су приказани у Табели 11.

Табела 11. Мултипла регресиона анализа за концентрацију ИЛ-6 у серуму код ХБОП

	β	SE β	t	p
Константа (B)	0.699			
Старост (године)	-0.002	0.004	-0.646	0.520
Дентални статус (1, 2, 3, или 4)	0.122	0.043	2.825	0.006
ГОЛД (1 или 2)	0.088	0.063	1.397	0.165
Пол (м=1; ж=2)	-0.011	0.061	-0.183	0.855
Хемоглобин (g/L)	0.000	0.002	0.041	0.967
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	0.003	0.005	0.673	0.503
СЕ (mm/ h)	0.003	0.001	2.879	0.005
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	0.000	0.000	-0.874	0.384

Значајне повезаности клиничког и лабораторијског налаза са концентрацијом ИЛ-6 у крви су болдоване. Φ -однос = 3.231; $p = 0.003$.

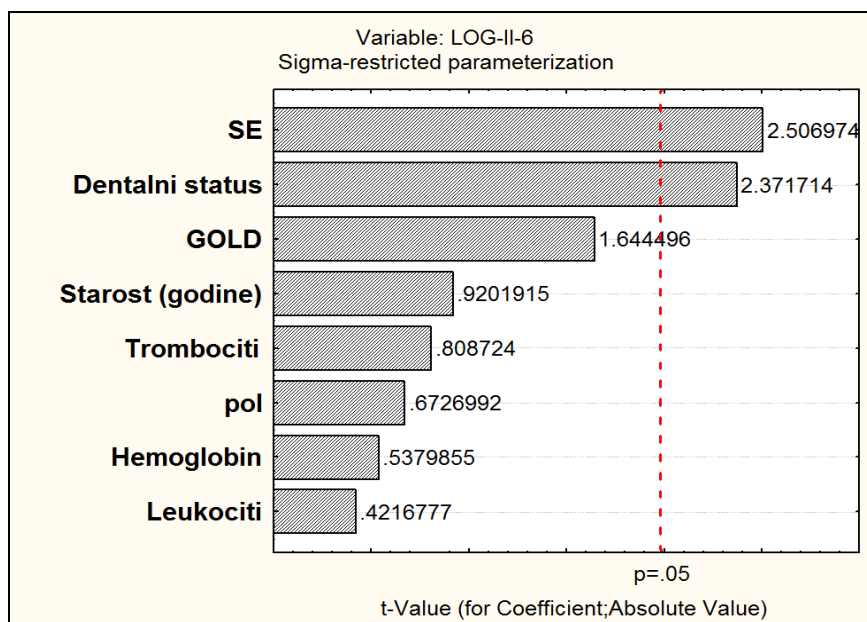


График 19. Однос појединих предиктора и концентрације ИЛ-6 у серуму испитаника.

У мултиплој регресионој анализи су зависне варијабле биле: логаритам концентрације ИЛ-6, односно концентрација прокалцитонина. Независне (предикторске) варијабле су биле: пол, старост, дентални статус (дефинисан као 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба), ГОЛД стандард (дефинисан као 1 –за ГОЛД 1-2, и као 2-за ГОЛД 3-4), као и класични биомаркери инфламације, односно концентрација хемоглобина у крви, број леукоцита, број тромбоцита и седиментација еритроцита.

Резултати мултипле регресионе анализе за ИЛ-6 као зависном варијаблом су приказани у Табели 11. Од свих наведених варијабли, као статистички значајне предикторске варијабле концентрације ИЛ-6 у серуму пацијената са ХОБП издвојили су се: дентални статус ($t = 2.825$; $p = 0.006$) и седиментација еритроцита ($t=2.879$; $p= 0.005$), док се остале варијабле нису показале као статистички значајни предиктори. Поновљеном мултиплом регресионом анализом употребом “*Stepwise*” мода (Φ -однос = 6.984; $p = 0.001$), повезаност денталног статуса и концентрације ИЛ-6 је постала значајнија ($t=3.113$; $p=0.002$).

На Графику 19 приказане су апсолутне вредности t -теста мултипле регресионе анализе за зависност концентрације ИЛ-6 у крви код испитаника. На Паретовом дијаграму уочава се да су од посматраних независних варијабли, једино седиментација еритроцита и дентални статус статистички значајни предиктори концентрације ИЛ-6 у серуму пацијената са ХОБП (График 19).

5.14. Предикторске варијабле концентрације прокалцитонина у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса

Мултипла регресиона анализа, у “*Enter*” моду употребљена је и за анализу предикторских варијабли, узимајући концентрацију прокалцитонина у серуму као зависну варијаблу. Независне варијабле су биле: пол, старост, дентални статус (дефинисан као 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба), ГОЛД стандард (дефинисан као 1 –за ГОЛД 1-2, и као 2-за ГОЛД 3-4), као и класични биомаркери инфламације, односно концентрација хемоглобина у крви, број леукоцита, број тромбоцита и седиментација еритроцита.

Мултипла регресиона анализа је показала да су статистички значајни независни предиктори концентрације прокалцитонина у серуму пацијената са ХОБП следећи: године старости ($t=-2.259$; $p=0.026$), ГОЛД критеријум ($t= 2.575$; $p=0.012$), седиментација еритроцита ($t= 2.868$; $p= 0.005$) и концентрација тромбоцита у крви ($t=-2.844$; $p= 0.005$). Резултати мултипле регресионе анализе са концентрацијом прокалцитонина у серуму као зависном варијаблом су приказани у Табели 12.

Затим је поновљена мултипла регресиона анализа у “*Stepwise*” моду. Добијена је значајна укупна повезаност предикторских и зависне варијабле (Φ -однос = 10.573; $p < 0.001$), елиминисана је повезаност концентрације прокалцитонина у серуму и старости као статистички значајна, али је зато ојачана повезаност прокалцитонина у серуму и ГОЛД критеријума ($t= 2.711$; $p= 0.007$), прокалцитонина и броја тромбоцита ($t= -3.961$; $p<0.001$), као и прокалцитонина и брзине седиментације еритроцита ($t= 3.384$; $p=0.001$). У моду “*Enter*”, као ни у моду “*Stepwise*” утицај денталног статуса на концентрацију прокалцитонина у серуму пацијената са ХОБП није био статистички значајан.

Табела 12. Мултипла регресиона анализа за концентрацију прокалцитонина у серуму код ХБОП

	β	SE β	t	p
Константа (B)	19.655			
Старост (године)	-0.262	0.116	-2.232	0.026
Дентални статус (1, 2, 3, или 4)	1.630	1.358	1.177	0.233
ГОЛД (1 или 2)	5.155	2.002	2.586	0.012
Пол (м=1; ж=2)	0.604	1.926	0.274	0.755
Хемоглобин (g/L)	-0.039	0.055	-0.734	0.474
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	-0.179	0.146	-1.235	0.222
СЕ (mm/ h)	0.085	0.030	2.805	0.005
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	-0.023	0.008	-2.730	0.005

Значајне повезаности клиничкој и лабораторијској налаза са концентрацијом ИЛ-6 у крви су болдоване. Φ -однос = 4.308; $p < 0.001$.

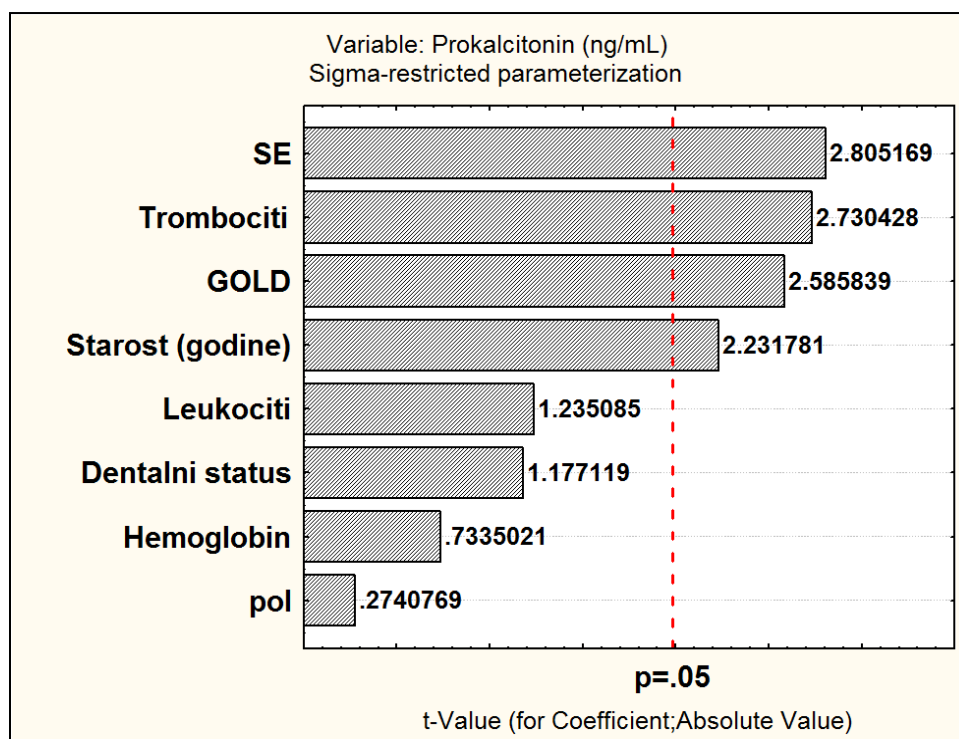


График 20. Предиктори концентрације прокалцитонина у серуму испитаника.

Резултати мултипле регресионе анализе за концентрацију прокалцитонина у серуму испитаника са ХОБП приказани су и на Паретовом дијаграму. Приказане су апсолутни износи t -вредности, у односу на вредност од $p = 0.05$, која је узета као гранична вредност значајности теста (График 20).

5.15. Предикторске варијабле концентрације ЦРП у серуму испитаника са ХОБП и улога денталног статуса

На исти начин као у случају ИЛ-6 и прокалцитонина испитиван је и однос појединих предиктора и концентрације ЦРП-а у серуму испитаника. Као независне варијабле узет су: пол, старост, дентални статус (дефинисан као 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба), ГОЛД стандард (дефинисан као 1 –за ГОЛД 1-2, и као 2-за ГОЛД 3-4), концентрација хемоглобина у крви, број леукоцита, број тромбоцита и седиментација еритроцита. Резултати мултипле регресионе анализе су приказани у Табели 13 и Графику 21.

Табела 13. Мултипла регресиона анализа за концентрацију ЦРП-а у серуму код ХБОП

	β	SE β	t	p
Константа (B)	0.5645			
Старост (године)	0.013	0.006	2.122	0.043
Дентални статус (1, 2, 3, или 4)	0.491	0.073	6.665	< 0.001
ГОЛД (1 или 2)	0.139	0.108	1.441	0.202
Пол (м=1; ж=2)	-0.095	0.104	-1.073	0.361
Хемоглобин (g/L)	0.005	0.003	1.500	0.119
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	0.007	0.008	0.798	0.402
СЕ (mm/ h)	-0.000	0.002	-0.436	0.776
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	0.000	0.000	0.440	0.852

Значајне повезаности клиничкој и лабораторијској налаза са концентрацијом ИЛ-6 у крви су болдоване. F -однос = 4.308; $p < 0.001$.

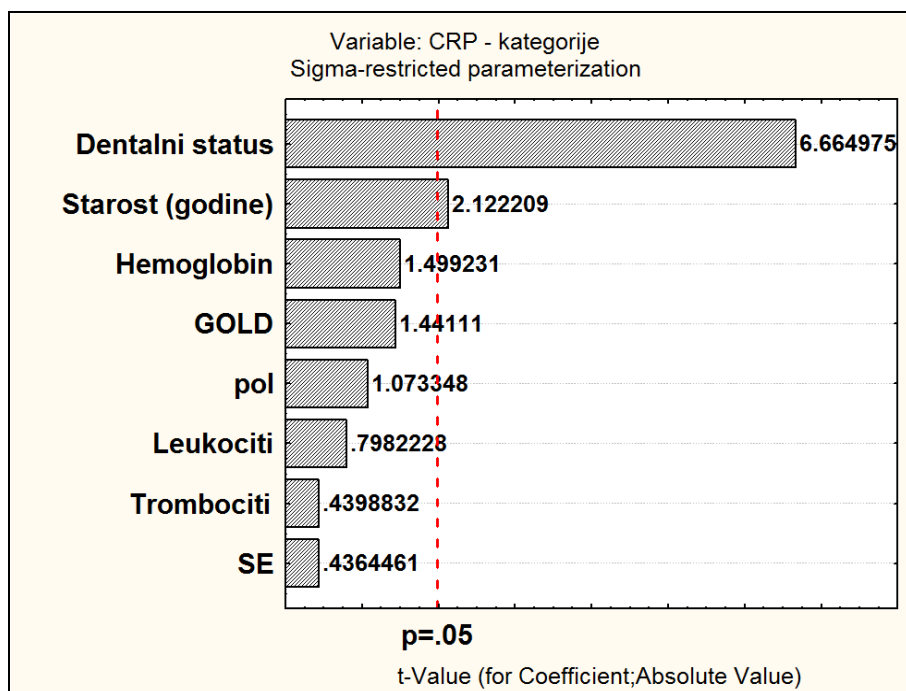


График 21. Предиктори концентрације ЦРП-а у серуму испитаника.

Мултипла регресиона анализа у моду „Enter“ (Табела 8; График 21), је показала да су од свих укључених варијабли једино дентални статус ($t = 6.665$; $p < 0.001$) и старост испитаника ($t = 2.122$; $p = 0.043$) статистички значајни предиктори концентрације ЦРП-а у серуму пацијената са ХОБП (F -однос = 23.093; $p < 0.001$). У поновљеном анализирању података употребом мода „Stepwise“ као статистички значајни предикторски концентрације ЦРП-а у серуму пацијената са ХОБП добијене су следеће варијабле: дентални статус ($t=12.791$; $p<0.0001$) и концентрација хемоглобина у крви ($t = 2.477$; $p = 0.014$), док је варијабла „старост“ остала искључена из модела (F -однос = 87.852; $p < 0.0001$).

5.16. Биомаркери инфламације као предиктори тежине болести и денталног статуса пацијената са ХОБП

Испитиван је значај старих и нових биомаркера инфламације као предиктора тежине болести код пацијената са ХОБП и са различитим денталним статусом. Коришћена је метода мултипле регресионе анализе, у „Enter” моду. Зависна варијабли је била „ГОЛД“ класификација пацијената са ХОБП, дефинисан као 1 –за ГОЛД 1-2, и као 2 - за ГОЛД 3-4. Независне (предикторске) варијабле су биле: брзина седиментација еритроцита (СЕ), број леукоцита, број тромбоцита, концентрација хемоглобина, концентрација ИЛ-6, концентрација прокалцитонина, концентрација ЦРП и микробиолошки налаз спутума или трахеалног аспирата. Микробиолошки налаз је дефинисан као: 1- *Haemophilus influenzae*; 2- *Acinetobacter species*; 3- *Pseudomonas aeruginosa*; 4 - *Klebsiella pneumoniae*; 5 - *Streptococcus pneumoniae*; 6- *Moraxella catarrhalis*; 7- *Staphylococcus aureus*. Резултати су приказани у Табели 14.

Табела 14. Стари и нови биомаркери инфламације као предиктори тежине ХОБП

	β	SE β	t	p
Константа (B)	-0.5106			
СЕ (mm/ h)	0.000	0.001	0.151	0.880
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	0.007	0.007	0.980	0.329
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	0.000	0.000	1.503	0.136
Хемоглобин (g/L)	0.011	0.002	4.285	<0.0001
ИЛ-6 (pg/ mL)	0.003	0.002	1.550	0.124
Прокалцитонин ng/ mL)	0.012	0.004	2.769	0.006
ЦРП (mg/ L)	0.079	0.058	1.355	0.179
Микробиолошки налаз	0.026	0.024	1.096	0.276

Значајне повезаности ГОЛД критеријума тежине ХОБП и биомаркера инфламације су болдоване. Φ -однос = 5.181; $p < 0.001$.

Резултати ове студије показују да су од свих биомаркера инфламације укључених у модел, једино концентрација хемоглобина у крви ($t = 4.285$; $p < 0.001$) и концентрација прокалцитонина у серуму ($t = 2.769$; $p = 0.006$) статистички значајни предиктори тежине ХОБП, процењено кроз ГОЛД критеријум.

Извршена је и процена значаја старих и нових биомаркера инфламације као предиктора денталног статуса пацијената са ХОБП. И овде је коришћена метода мултипле регресионе анализе, у моду „Enter”. Зависна варијабли је био денталин статус, дефинисан као: 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба. Предикторске варијабли су биле: брзина седиментација еритроцита (СЕ), број леукоцита, број тромбоцита, концентрација хемоглобина, концентрација ИЛ-6, концентрација прокалцитонина, и концентрација ЦРП и микробиолошки налаз спутума или трахеалног аспириата. Микробиолошки налаз је дефинисан као: 1- *Haemophilus influenzae*; 2- *Acinetobacter species*; 3- *Pseudomonas aeruginosa*; 4 - *Klebsiella pneumoniae*; 5 - *Streptococcus pneumoniae*; 6- *Moraxella catarrhalis*; 7- *Staphylococcus aureus*. Резултати ове анализе су приказани у Табели 15.

Табела 15. Стари и нови биомаркери инфламације као предиктори денталног статуса

	β	SE β	t	p
Константа (B)	0.2536			
СЕ (mm/ h)	-0.002	0.002	-0.688	0.493
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	-0.004	0.010	-0.453	0.651
Тромбоцити ($\times 10^6/L$)	0.000	0.000	-0.001	0.999
Хемоглобин (g/L)	-0.005	0.004	-1.347	0.181
ИЛ-6 (pg/ mL)	0.007	0.003	2.280	0.025
Прокалцитонин ng/ mL)	-0.005	0.006	-0.766	0.445
ЦРП (mg/ L)	0.956	0.085	11.188	<0.0001
Микробиолошки налаз	-0.002	0.035	-0.070	0.944

Значајне повезаности денталног статуса и биомаркера инфламације су болдоване. Ф-однос = 21.561; $p < 0.001$.

Резултати приказани у Табели 15 показују да су од свих старих и нових биомаркера инфламације укључених у модел, једино концентрација ИЛ-6 у серуму ($t = 2.280$; $p = 0.025$) и концентрација ЦРП у серуму ($t = 11.188$; $p < 0.001$) статистички значајни предиктори денталног статуса пацијената са ХОБП.

5.17. Вредности скорова и квалитет живота испитаника са ХОБП

У циљу испитивања квалитета живота сви наши испитаници су испунили (дали одговоре) St. George респираторни упитник који се састојао од 70 питања.

Просечно остварени скорови у групи ГОЛД I-II износили су: Симптоми 53,8 , Активности 46,6 , утицај 31,2 а просечно остварени укупни скор је износио 37,8.

Вредности ових скорова у групи ГОЛД III-IV били су знатно вечи и износили су : симптоми 71,7, активности 65,1, утицај 46,8 а просечна вредност тоталног скорa износила је 49,1.

Студентовим *t testom* поређењем свих скорова постојала је статистички значајна разлика у остварењу скорова и износила је $p < 0,001$, што је указивало на лошији квалитет живота пацијената из ГОЛД III-IV групе.

Tabela 16. Prosečno ostvareni skorovi ispitivanih grupa

	GOLD I/II	GOLD III/IV	p
Ukupni skor	37.8+/-7.09	49.1+/-10.8	<0.001
Simptomi	53.8+/-10.2	71.7+/-11.2	<0.001
Aktivnosti	46.6+/-9.2	65.1+/-18.1	<0.001
Uticaji	31.2+/-7.67	46.8+/-11.2	<0.001

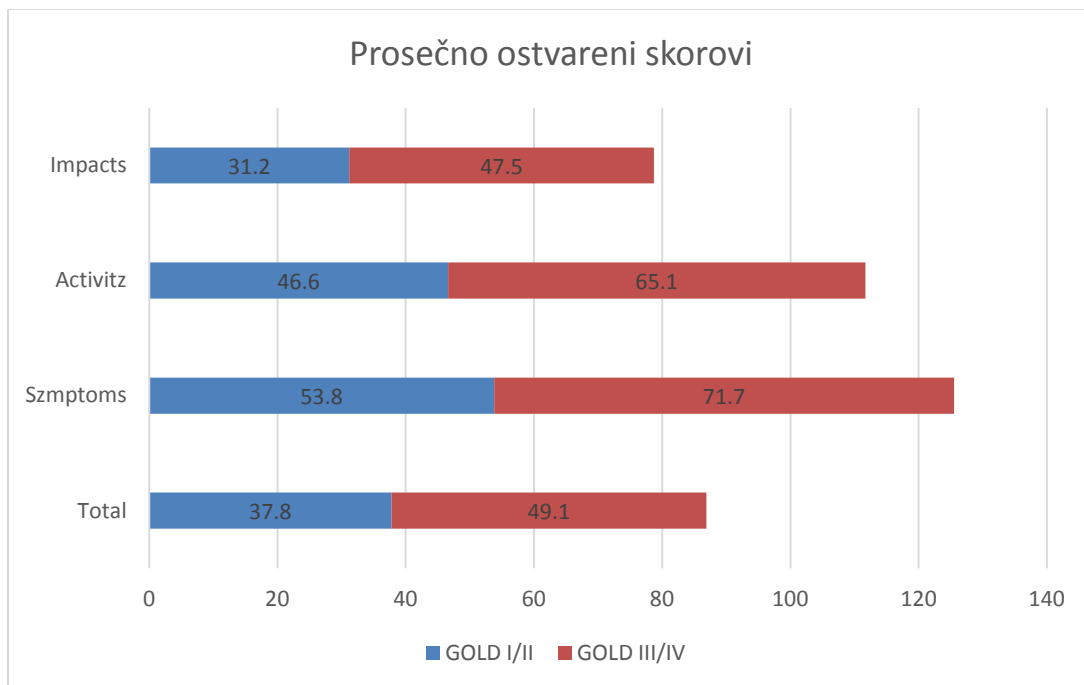


График 22. Просечно остварени скорови испитиваних група.

6. ДИСКУСИЈА

Хронична опструктивна болест плућа је водећи узрок морбидитета и морталитета у свету и представља значајан и растући социјални и економски проблем друштва. Преваленција, морбидитет и морталитет од ХОБП значајно варирају од земље до земље, чак и међу различитим групама становништва унутар једне земље, али су уопште у директној корелацији са преваленцијом пушења. Према подацима Светске здравствене организације, данас су ХОБП пети водећи узрок смрти у свету, а очекује се да ће до 2030. године постати четврти водећи узрок морталитета и седми узрок глобалног оптерећења болестима [109].

Бројни истраживачи препознају корелацију између пародонтопатије и ХОБП, тј. болесници са ХОБП имају пародонтитис а они са тежим пародонтисом имају тежу форму ХОБП. Особе са ХОБП су обично актуелни или бивши пушачи и углавном имају и пародонтопатију. Пушење је главни фактор који доприноси прогресији обе болести а тиме се могу објаснити само неке од варијабилности у квалитету живота болесника са ХОБ. И поред бројних доказа, остаје нејасно да ли је пародонтопатија прави и озбиљан фактор ризика за ХОБП[110].

Постоје бројни докази који указују на могућу везу између пародонтопатија и ХОБП. Код 4 од 19 студија које су испитивале могућу везу између респираторних болести и оралног здравља, резултати указују на везу између лошег оралног здравља (укључујући губитак алвеоларне кости, губитак зуба, индекс оралне хигијене и колонизацију оралног плака) и ХОБП. Две контролисане студије су недавно такође доказале да је лоше пародонтално здравље повезано са већим ризиком за ХОБП. Подаци истраживања указују на значајну повезаност претходне ХОБП и безубости. Ово истраживање добро корелира са студијом која је резултирала идентификацијом различитих микроба, укључујући и респираторне патогене на површинама протеза [111,112]. Међутим, остаје нејасно (због недовољног броја података) да ли и у којој мери пародонтално здравље има утицај на квалитет живота болесника са ХОБП.

Међу показатељима рефлексije оралног здравља, број природних зуба је интегрисан као брз и једноставан индекс за клиничку употребу и праксу. Код 3089 особа старијих од 40 година, урађено је спирометријско испитивање (испитиван је однос између броја природних зуба и опструкције протока ваздуха у плућима). Спирометријски налаз је класификован као нормалан, рестриктивни или опструктивни поремећај вентилације. Укупан број и парови зуба су рачунати након искључивања трећег молара. Добијени резултати су показали да су испитаници мушког пола са регистрованој опструкцијом у дисајним путевима имали сигнификантно мањи број природних зуба у односу на оне без опструкције. Међутим, није било сигнификантне повезаности између укупног броја зуба и опструкције у дисајним путевима код испитаница женског пола [113].

Резултати нашег испитивања такође указују на тежу опструкцију у дисајним путевима код испитаника који су имали већи губитак зуба.

Поред везе са инфламаторним одговором у самим плућима, ХОБП је повезана и са ситемском инфламацијом, укључујући системски оксидативни стресс, активацијом циркулишућих инфламаторних ћелија и повећањем нивоа инфламаторних цитокина. Нивои инфламацијских биомаркера попут ЦРП-а, ИЛ6 су повишени у ХОБП [114]. Инфламаторни процес, као што је наведено, може довести до егзацербације ХОБП, односно изазвати теже симптоме ХОБП који потом могу резултирати и вишим SGRQ индексом који указује на лош квалитет живота болесника са ХОБП.

ХОБП је неспецифична инфламација која захвата дисајне путеве, паренхим плућа и крвне судове. У току инфламаторног процеса долази до ослобађања бројних медијатора инфламације попут ИЛ6, ИЛ8, TNF. Иако су прецизни механизми непознати, постоји неколико потенцијалних објашњења везе лошег оралног статуса и тежине ХОБП.

Ова веза може бити објашњена колонизацијом респираторних патогена у денталном плаку (или протезама) или ослобађањем маркера који промовишу инфламацију у дисајним путевима и доводе до егзацербације. Велики број инфламаторних стимулуса континуирано се ослобађа из пародонталних лезија и моноклеарних ћелија и индукује оштрији инфламаторни одговор. Ензими пљувачке који се повезују са периодонталним обољењем могу да модификују мукозне површине које постају

подложније адхезији и колонизацији респираторних патогена, који се затиум аспирирају у плућа. Такође, ензими пљувачке који се повезују са периодонталним обољењем могу да униште пљувачне пеликуле на патогеним бактеријама и тако спрече њихово уклањање са мукозне површине. Цитокини из периодонталног ткива могу тако да измене респираторни епител да он постане подложнији инфекцији респираторним патогенима.

У циљу одређивања присуства и интензитета инфламацијског процеса код свих наших испитаника узимана је крв за анализу основних хематолошких параметара повезаних са инфламацијом и молекуларних биомаркера инфламације. У ту сврху је одређивана брзина седиментације еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита и концентрација хемоглобина у крви. Анализом варијансе није утврђена статистички значајна разлика између група, ни по једном од посматраних параметара.

Концентрација молекуларних биомаркера инфламације у крви испитаника са ХОБП и присуством свих, односно делимичним или потпуним одсуством зуба приказани су у Табели 3. У поређењу са концентрацијом ЦРП у серуму испитаника са ХОБП и без дефицита зуба, концентрација ЦРП-а у серуму групе ХОБП + крезубост као и групе ХОБП + безубост је била већа, односно била је статистички значајно већа заступљеност случајева са концентрацијом ЦРП већом од 100 mg/L (Chi-квадрат = 84.603; $p < 0.001$). Концентрација ИЛ-6 у серуму је такође била значајно већа у групи ХОБП+ безубост у односу на групу ХОБП, као и у односу на групу ХОБП + крезубост (Φ -однос=5.245; $p=0.007$). За разлику од тога, концентрација прокалцитонина у серуму се није статистички значајно разликовала између група ХОБП, ХОБП + крезубост, ХОБП + безубост (Φ -однос=0.354; $p=0.703$).

Извршена је и процена значаја старих и нових биомаркера инфламације као предиктора денталног статуса пацијената са ХОБП. И овде је коришћена метода мултипле регресионе анализе, у моду „Enter”. Зависна варијабла је био дентални статус, дефинисан као: 1- присуство свих зуба; 2- одсуство 1 – 5 зуба; 3- одсуство 6 – 31 зуба; 4- одсуство свих зуба. Предикторске варијабле су биле: брзина седиментација еритроцита (СЕ), број леукоцита, број тромбоцита, концентрација хемоглобина, концентрација ИЛ-6, концентрација прокалцитонина, и концентрација ЦРП и микробиолошки налаз спутума

или трахеалног аспирата. Добијени резултати показују да су од свих старих и нових биомаркера инфламације укључених у модел, **јединоконцентрација ИЛ-6 у серуму** ($t = 2.280$; $p = 0.025$) и **концентрација ЦРП у серуму** ($t = 11.188$; $p < 0.001$) **статистички значајни предиктори денталног статуса пацијената са ХОБП.**

Студија *Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients* Tanaffos [115]. је имала за циљ регистровање нивоа ИЛ6, ЦРП-а и албумина код ХОБП болесника, пушача без ХОБП и здравих испитаника. За анализу је коришћена ELISA метода. Укупно 180 мушкараца је подељено у три једнаке групе. Прву групу су чинили испитаници са ХОБП, другу групу пушачи без ХОБП и трећу испитаници непушачи и без ХОБП. 5 ml венске крви је узимано за анализу биомаркера. Спирометрија је урађена према стандардима ATS. Средња вредност ИЛ 6 је износила 83,2 у првој групи, у другој 54,9 и 46,9 у трећој групи. Средња вредност концентрације ЦРП-а износила је 28,9 у првој групи, 19,9 у другој и 4,2 mg/dl у трећој групи. У овој студији је доказано да постоји статистички значајан (инверзан однос) између серумске концентрације ИЛ6 и FEV₁ као и ИЛ6 и FEV₁/FVC.

Према резултатима студије *Number of teeth, C-reactive protein, fibrinogen and cardiovascular mortality: a 15-year follow-up study in a Finnish cohort*. губитак зуба или ређе прање зуба био је повезан са повећаним нивоом ЦРП-а [116].

Neil Patel, John Balcer, Gary Thrpei et all. су у раду *Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters* [117]., испитивали могућност одређивања ЦРП-а, прокалцитонина и неутрофилне еластазе у неиндукованом спутуму (и поређење са серумским концентрацијама ових биомаркера) код 143 испитаника (20 непушача, 25 пушача са нормалним спирометријским вредностима и 98 ХОБП пацијената класификованих од ГОЛД I- ГОЛД IV). За компарацију са серумским вредностима ових биомаркера узета је крв 22 насумично изабрана испитаника. Сва три биомаркера су била повећана у егзацербацији ХОБП. Код ХОБП пацијената ЦРП и ПЦТ били су у корелацији са плућном функцијом. Сва три биомаркера се могу поуздано и репродуцибилно мерити у спутуму пружајући релевантне клиничке информације о ХОБП

и у доброј су корелацији са серумским концентрацијама ових биомаркера. Ови резултати обезбеђују добру концептуалну основу за праћење биомаркера успутуму болесника са акутном егзацербацијом ХОБП.

У студији *:A Cohort Study of the Impact of Tooth Loss and Periodontal Disease on Respiratory Events among COPD Subjects: Modulatory Role of Systemic Biomarkers of Inflammation.*[118].анализирани су ефекти безубости, пародонтозе и системских биомаркера инфламације на фаталне и нефаталне догађаје код 15792 испитаника старости 45-64 година са ХОБП. Безубост је дефинисана као одсуство природних зуба или имплантаната а групе су затим стратификоване према ГОЛД критеријумима од I-IV стадијума. Статистички значајна повезаност утврђена је између оралног здравља и нефаталних догађаја као што су хипертензија, пушење и дијабетес. Безуби испитаници са ХОБП били су под већим ризиком од обољевања и догађаја као што су хоспитализација или смрт у односу на пацијенте који су имали зубе и бољи парадонтални статус. Коначно у студији је доказано да појединци који су имали повишене нивое серумског ИЛ6 имали су и повећани ризик за ХОБП повезане догађаје.

Веза између оралне инфекције и различитих респираторних болести у фокусу је неколико студија [119,120].као и веза између оралног и системског здравља односно квалитета живота.Такође резултати још неколико студија указују на значајну повезаност између ХОБП и безубости [121,122].

Анализом података Националног фонда за здравствено осигурање Тајвана идентификовано је 22332 пацијената са ХОБП који су новодијагностиковани у периоду од 2000. до 2010. године. Инциденца парадонталних болести била је 1,19 пута већа код ХОБП испитаника у односу на групу без ХОБП. Такође, добијени су подаци који указују да је ризик од пародонтопатије био значајно већи код болесника који су третирани инхалационим и ситемским кортикостероидима , као и код оних који су чешће посећивали хитну медицинску помоћ. Дакле, закључак је да је ризик од пародентозе пропорционалан контроли ХОБП [123].

У студији :*A Cohort Study of the Impact of Tooth Loss and Periodontal Disease on Respiratory Events among COPD Subjects: Modulatory Role of Systemic Biomarkers of Inflammation* [118]. доказано је да безуби пацијенти који су имали високе нивое серумског ИЛ6 имају већи ризик за ХОБП повезане догађаје. Постоји велики број потенцијалних механизма који могу довести до ових догађаја. ХОБП је повезана са абнормалним инфламаторним одговором паренхима плућа на инхалационе загађиваче и гасове. Једно од хипотетичких објашњења за постојање системске инфламације код ових пацијента је да се системска инфламација “ прелива” у плућа , али за ову хипотезу је потребно још доказа.

Један од закључка из ове студије је да безубост може довести до погоршања ХОБП . 97% учесника ове студије који су изгубили зубе имају протезе, а познато је да се биофилму који се формира на површини протеза могу колонизовати микроорганизми који могу довести до јачег инфламаторног процеса у оралним ткивима и плућима. Познато је да за разлику од стоматолошког биофилма, биофилм који се формира на материјалу протезе крије много већи број микроорганизма (бактерија, гљивица) који удржено изазивају патолошке ефекте.

Повећање инфламаторних биомаркера ИЛ6 и ЦРП који су у корелацији са тежином ХОБП говоре у прилог присуства системског запаљења у ХОБП и такође сугеришу да је безубост релевантан фактор у морбидитету ХОБП. Могући разлог већем губитку зуба може се потражити у томе да се каријес и пародонтопатија повећава са годинама .

Бољим разумевањем асоцијације ових обољења, третманом пародонталних обољења, потенцијално може доћи до смањења учесталости ХОБП, што би имало значајно јавно здравствену импликацију, па смо се зато у овој студији фокусирали на анализу ефекта безубости и системских биомаркера инфламације на квалитет живота болесника са ХОБП.

Пацијенти са пародонтопатијом имају већи ризик за развој пнеумонија, аспирацијом бактерија из усне дупље. Особе са респираторним обољењима имају смањене одбрамбене механизме, што отежава елиминацију бактерија из плућа[124].

У последњих неколико година Didilescu указује да дентални плак у болесника са ХОБП често служи као резервоар бактерија које изазивају нозокомијалне пнеумоније . Зубни плак садржи респираторне патогене одговорне за развој болничких инфекција које могу довести до фаталних аспирационих пнеумонија код ових особа [125]. Систематском анализом везе између пародонтопатије и аспирационих пнеумонија и ХОБП, утврђено је да већи ризик постоји код пацијента са пролонгираном хоспитализацијом и високоризичних болесника. Недавна студија старије јапанске популације показала је да је смртност због упале плућа била 3,9 пута већа код особа са 10 или више зуба са пародонталним џеповима (>4м) у односу на оне без пародонталних џепова [126].

Усна дупља је јединствени простор (амбијент) погодан за развој биофилма, изузетног комплексног матрикса где су микроорганизми високорезистентни на конвенционалну антимикробну и антибиотску терапију као и на одбрамбене механизме домаћина [127].

Резултати нашег истраживања указују да је из спутума или трахеалног аспирата изоловано 7 бактеријских сојева који су потенцијално повезани са патогенезом ХОБП или са њеном егзацербацијом. Тако је код 29 (26.36%) испитаника изолован *Haemophilus influenzae*, код 33 (30.00%) испитаника изолован је *Acinetobacter species*, код 13 (11.82%) испитаника изолован је *Pseudomonas aeruginosa*, код 8 (7.27%) испитаника изолована је *Klebsiella pneumoniae*, код 11 (10.00%) испитаника изолован је *Streptococcus pneumoniae*, код 7 (6.36%) испитаника изолована је *Moraxella catarrhalis*, и код 9 (8.18%) испитаника изолован је *Staphylococcus aureus*.. Ови резултати показују да су у односу на друге, *Haemophilus* и *Acinetobacter* били доминантни бактеријски сојеви, и били су изоловани у спутуму или трахеалном аспирату код укупно 56.4% испитаника (Chi-квадрат = 43.618; $p < 0.0001$).

Корелационом анализом ранга испитивана је повезаност старости испитаника и врсте бактерија изолованих из спутума или трахеалног аспирата. У овој студији је добијена статистички значајна повезаност микробиолошког налаза и старости испитаника ($r = -0.204$; $p = 0.032$), односно резултати ове анализе показују да су у односу на млађе

испитанике, код испитаника старијег животног доба нешто чешће били изоловани *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species*.

Када је микробиолошки налаз упоређиван са денталним статусом, нађено је да је лошији дентални статус испитаника са ХОБП повезан са чешћим изоловањем *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species*. Резултати ове студије показују да се код лошијег денталног статуса статистички значајно чешће изолује из спутума или трахеалног аспирата *Acinetobacter species* ($r = 0.373$; $p = 0.0001$), и значајно ређе изолује *Klebsiella pneumoniae* ($r = -0.409$; $p < 0.0001$). Корелциони односи других бактерија и денталног статуса испитаника са ХОБП нису били статистички значајни.

У раду *Evaluation of microbial flora found in previously worn prostheses from the Northeast and Southwest regions of the United States*, [128] који је за циљ имао идентификацију микроорганизама на протезама у два региона САД анализирано је 51 протеза, које су узете асептично у стерилним пластичним кесама . Протезе су фрагментисане а материјал затим инкубиран на $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Микроорганизми (бактерије и гљивице) су идентификоване коришћењем стандардних лабораторијских процедура а фрагменти протеза су даље анализирани електронском микроскопијом.

Добијено је укупно 916 изолата од чега 711 су биле анаеробне бактерије, 67 аеробне, 125 гљивице и 13 амебе. Микроорганизми су пронађени на површинама протеза и пукотинама (протезне поре). Електронска микроскопија потврдила је суштинску порозност протезног материјала са пенетрацијом микроба и формирањем “ биофилма” унутар пора. Такође у овом раду су пријављене регионалне разлике у микробиолошкој флори.

Већ смо навели да је веза између оралног здравља и пнеумоније била предмет неколико студија, нарочито код хоспитализованих и испитаника у геронтолошким центрима. У Студији LEMONAD (*Longitudinal Evaluation of Multi-phasic, Odontological and Nutritional Associations in Dentists*) група јапанских стоматолога, чланова јапанске стоматолошке асоцијације, истраживала је везу између губитка зуба и смртности од пнеумоније у општој популацији. У периоду од 9,5 година праћено је 19775 испитаника. Током тог периода документовано је 68 смртних случајева због пнеумоније. Испитаници

код којих је регистрована безубост на старту студије, имали су значајно већи ризик од смртог исхода због упале плућа. Такође, испитаници са губитком 15-27 зуба имали су већи ризик од смртог исхода због пнеумоније у односу на испитанике са губитком 0-14 зуба. Генерални закључак студије је да велики број изгубљених зуба може указивати на повећан ризик од смртности због упале плућа код опште популације (ванболнички испитаници) [129].

Неколико скорашњих студија пружа доказе да патолошки процеси у усној дупљи могу иницирати или довести до прогресије плућних болести попут пнеумоније и ХОБП. Истраживања су показала да лоша орална хигијена и парадонтопатија може да подстакне колонизацију респираторних патогена у орофарингеалном региону нарочито код пацијената у хоспиталним условима или у геронтолошким центрима.

Системски преглед литературе је имао за циљ да утврди, између осталог, да ли интервенције које побољшавају оралну хигијену могу смањити стопу пнеумоније у популацији високог ризика и да ли пародонталне болести или други показатељи лошег оралног здравља могу утицати на појаву или прогресију упале плућа или других плућних болести.

Претрагом MEDLINE базе тражене су студије које су проучавале односе повезане са упалом плућа, ХОБП и пародонтопатије. Анализаране су студије објављене на енглеском језику у периоду од 1996 до 2002 године. Од иницијално 1688 студија детаљно су анализиране 36 које су задовољиле критеријуме. Резултати ових студија показују следеће:

а. Орална колонизација респираторним патогенима условљена лошом оралном хигијеном и пародентозом су повезане са нозокомијалним пнеумонијама,

б. Различите оралне интервенције које доводе до унапређења оралне хигијене (путем механичког и/или хемијске дезинфекције или антибиотицима осмањује инциденце нозокомијалне пнеумоније о у просеку за 40%,

ц. Неколико студија показало је потенцијалну везу између пародонтопатије и ХОБП

Потребне су додатне рандомизоване контролне студије у циљу обезбеђивања додатних доказа за ове тврдње.

Квалитет живота се све више сматра идеалом модерне медицине са аспекта биопсихосоцијалног становишта јер омогућава етички напредак у методама клиничке евалуације. Нема сумње да је увођење квалитета живота као својственог ентитета хуманизовало медицинску науку јер у свом суштинском приступу болесника уважава као комплетну особу и не дозвољава одвајање болесниковаог тела од нејгове личности.

Спирометријски параметри плућне функције користе се у последњих неколико деценија као показатељ тежине болести или за процену ефикасности лечења. Међутим, мерење плућне функције не одражава степен неспособности пацијената. Опште прихваћени став је да циљ лечења ових болесника не би требао да буде само побољшање физиолошког и функционалног статуса већ и смањење утицаја болести на квалитет живота пацијента. Због тога се у последње време у медицинској терминологији све више користи синтагма “ ишоди симптома које саопштава болесник” који обухватају симптоме и знаке болести с једне стране, те задовољство болесника у вези са лечењем и здравствени статус и квалитет живота с друге. Ишоди болести које саопштава болесник представљају мерење било којег аспекта здравственог стања болесника које долази директно од болесника , без интерпретације његових одговора од стране лекара или било кога другог..

Циљ испитивања квалитета живота је био да сазнамо да ли наши испитаници имају лошији квалитет живота и ако је то тако, у којој мери измењен дентални статус доприноси овом умањењу. Генерално, ХОБП пацијенти испитивани у нашој студији, имали су умерено тешку и тешку болест по ГОЛД критеријумима са смањеним квалитетом живота процененим СГРQ упитником.

Просечно остварени скорови у групи ГОЛД I-II износили су: Симптоми 53,8 , Активности 46,6 , Утицај 31,2 а просечно остварени укупни скор је износио 37,8. Вредности ових скорова у групи ГОЛД III-IV били су знатно већи и износили су : Симптоми 71,7, Активности 65,1, Утицај 46,8 а просечна вредност тоталног скорa износила је 49,1.

Поређењем свих скорова постојала је статистички значајна разлика у остварењу скорова и износила је $p < 0,001$, што је указивало на лошији квалитет живота пацијената из ГОЛД III-IV групе. Наши резултати су нешто слабији у поређењу са два велика ХОБП испитивања, где је било укључено преко 12000 пацијената, али су пацијенти испитивани у овим студијама углавном били у ГОЛД II стадијуму, односно имали $FEV_1 > 50\%$.

У студији која је процењивала асоцијацију пародонталног здравља и квалитета живота код ХОБП пацијената, нађена је позитивна корелација између губитка зуба и свих резултата SGRQ (осим резултата утицаја и корелације индекса плака са резултатима симптома и активности) [130].

Scannapieco је анализирао податке из националног здравственог центра и доказао да особе са потврђеним хроничним болестима имају знатно лошију оралну хигијену (ОХИ) од нормалних особа (особа без хроничних респираторних болести). Код особа које су имале максималне вредности ОХИ, 4,5 пута је било учесталије присуство хроничних респираторних болести у односу на особе код којих је ОХИ имао вредност нула [131].

Резултати студије: *Katancik JA, Kritčevsky S, Weyant RJ, Corby P, Bretz W, Crapo RO, et al. Periodontitis and airway obstruction* [132]. указују да висок индекс плака и тежак (велики) недостатак зуба могу бити пародонтални показатељи одржавања ниског квалитета живота у болесника са ХОБП. *Katancik* је код 860 старијих пацијената потврдио везу између лошег пародонталног здравља и ХОБП. Иако прецизни механизми нису познати, постоји неколико потенцијалних објашњења за повезаност између лошег пародонталног статуса и тежине ХОБП.

Пародонтопатија може бити повезана са ХОБП преко микробних чинилаца, било стимулацијом колонизације респираторних патогена у денталном плаку или преко пародонталних патогена који могу промовисати инфламацију дисајних путева и довести до егзацербације ХОБП.

У студији Brook-а и сарадника регистровани су повишени нивои антитела на *Fusino bacterium nucleatum* и *Prevotella intermedia*, два важна пародонтална патогена) у спутуму болесника у акутном погоршању ХОБП [133].

Parvord[134] је предложио да коегзистенција више инфламаторних стимулуса доводи до погоршања плућне болести. Велики број инфламаторних фактора, континуирано ослобођених из пародонталних лезија и периферних мононуклеарних ћелија, доводе до интензивнијег инфламаторног одговора. Пародонтални инфламаторни стимулус може изазвати теже симптоме код ХОБП болесника, који касније могу резултирати већим SGRQ скором који указује на лош квалитет живота болесника са ХОБП.

Испитивањем квалитета живота код наших испитаника смо показали да је недостатак зуба значајно повезан са симптомима, активностима и утицајима, (са свим параметрима SGRQ скором), односно постојање везе између лошег оралног здравља (недостатка зуба) и нижег квалитета живота који се огледа у већим резултатима SGRQ код пацијената са ХОБП. Наша студија је доказала да недостатак зуба може бити озбиљан пародонтални индикатор који одражава нижи квалитет живота код ХОБП пацијената.

7. ЗАКЉУЧАК

1. Испитивањем основних хематолошких параметара, брзина седиментације еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита и концентрација хемоглобина у крви, није утврђена статистички значајна разлика између група, ни по једном од испитиваних параметара.
2. Концентрација ИЛ-6 у серуму и концентрација ЦРП-а у серуму су статистички значајни предиктори денталног статуса пацијената са ХОБП.
3. Погоршан дентални статус је у вези са повећаном концентрацијом ЦРП-а у серуму испитаника. Највећи број безубих испитаника (дентални статус 4) имао је ЦРП у серуму већи од 100 mg/L, односно вредности ЦРП-а у серуму мање од 24 mg/L нађене су једино у групи са денталним статусом 1 (очувани сви зуби). Резултати корелационе анализе показују да концентрација ЦРП-а у серуму расте пропорционално годинама старости испитаника.
4. *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species* су били доминантни бактеријски сојеви изоловани у спутуму или трахеалном аспирату испитаника.
5. Дентални статус испитаника са ХОБП повезан је са чешћим изоловањем *Haemophilus influenzae* и *Acinetobacter species*. Резултати ове студије показују да се код лошијег денталног статуса статистички значајно чешће изолује из спутума или трахеалног аспирата *Acinetobacter species* а значајно ређе изолује *Klebsiella pneumoniae*. Кореалциони односи других бактерија и денталног статуса испитаника са ХОБП нису били статистички значајни.
6. Поређењем свих скорова добијених анализом SGRQ постојала је статистички значајна разлика у остварењу скорова, што је указивало на лошији квалитет живота пацијената са већим губитком зуба и ГОЛД III-IV стадијума.

7. Повећање инфламаторних биомаркера ИЛ-6 и ЦРП-а који су у корелацији са тежином ХОБП говоре у прилог присуства системског запаљења у ХОБП и такође сугеришу да је безубост релевантан фактор у морбидитету ХОБП.

8. ПРИЛОГ

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА (SGRQ)

Овај упитник је састављен да би нам помогао да сазнамо више о томе на који начин Вас Ваше тешкоће са дисањем ометају и на који начин утичу на Ваш живот. Примењујемо га да бисмо сазнали који Вам аспекти Ваше болести причињавају највише проблема, а не који су Ваши проблеми по мишљењу лекара и медицинских сестара.

Молимо Вас да пажљиво прочитате упутство за свако питање и да затражите објашњење уколико нешто не разумете.

Немојте предуго да одлучујете које ћете одговоре означити.

Пре попуњавања остатка упитника:

Молимо означите (X) једно поље испод одговора којим бисте описали своје тренутно здравље:

Веома добро

Добро

Солидно

Лоше

Врло лоше

Copyright reserved
P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine,
St. George's, University of London,
Jenner Wing,
Cranmer Terrace,
London SW17 ORE, UK.
5955

Tel: +44 (0) 20 8725 5371
Faks: +44 (0) 20 8725

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 1

Питања о томе колико често сте током претходне 4 недеље имали тешкоћа са дисањем

Молимо означите (X) по једно поље као одговор на свако питање:

	Већину дана у недељи	Неколико дана у недељи	Неколико дана у месецу	Само приликом дисајне инфекције	Никада
1. Током претходне 4 недеље сам кашљао/ла:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Током претходне 4 недеље сам искашљавао/ла (шлајм):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Током претходне 4 недеље осећао/ла сам недостатак даха:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Током претходне 4 недеље имао/ла сам нападе звиждања у грудима:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Колико сте тешких или веома непријатних напада тешкоћа са дисањем имали током претходне 4 недеље:					

Молимо означите (X) једно поље:

- Више од 3 напада
- 3 напада
- 2 напада
- 1 напад
- Ниједан напад

6. Колико дуго је трајао најтежи напад тешкоћа са дисањем?
(Уколико нисте имали тешке нападе, пређите на питање 7)

Молимо означите (X) једно поље:

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| Неколико дана или
дуже | <input type="checkbox"/> |
| 3 или више дана | <input type="checkbox"/> |
| 1 или 2 дана | <input type="checkbox"/> |
| Краће од једног
дана | <input type="checkbox"/> |

7. Колико сте, током претходне 4 недеље, имали у просеку недељно добрих дана (са мало тешкоћа са дисањем)?

Молимо означите (X) једно поље:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| Није било добрих
дана | <input type="checkbox"/> |
| 1 или 2 добра дана | <input type="checkbox"/> |
| 3 или 4 добра дана | <input type="checkbox"/> |
| Скоро сваки дан је
био добар | <input type="checkbox"/> |
| Сваки дан је био
добар | <input type="checkbox"/> |

8. Уколико сте имали звиждање у грудима, да ли је оно било интензивније ујутро?

Молимо означите (X) једно поље:

- | | |
|----|--------------------------|
| Не | <input type="checkbox"/> |
| Да | <input type="checkbox"/> |

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 2

Одељак 1

Како бисте описали своје тешкоће са дисањем?

Молимо означите (X) једно поље:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| То је мој највећи проблем | <input type="checkbox"/> |
| Оне ми стварају много проблема | <input type="checkbox"/> |
| Оне ми стварају извесне проблеме | <input type="checkbox"/> |
| Оне ми не стварају проблеме | <input type="checkbox"/> |

Ако сте икада радили за плату

Молимо означите (X) једно поље:

- | | |
|--|--------------------------|
| Због тешкоћа са дисањем био/била сам присиљен/на да престанем да радим | <input type="checkbox"/> |
| Тешкоће са дисањем ометају мој рад на послу или су ме прислиле да променим посао | <input type="checkbox"/> |
| Тешкоће са дисањем не утичу на мој посао | <input type="checkbox"/> |

Одељак 2

Питања о активностима при којима у последње време обично осећате недостатак даха.

Молимо означите (X) поље испод сваког одговора који се односи на Вас у **последње време**:

	Тачно	Нетачно
Мирно седење или лежање	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Умивање или облачење	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кретање по кући	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кретање ван куће по равном тлу	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Пењање уз низ степеница	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Пењање узбрдо	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Бављење спортом или играма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 2

Одељак 3

Још нека питања о Вашем кашљу и осећају недостатка даха који су присутни у **последње време**:

Молимо означите (X) **поље** испод сваког одговора који се односи на Вас у **последње време**:

	Тачно	Нетачно
Мој кашаљ је болан	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кашаљ ме умара	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Губим дах када говорим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Губим дах када се сагнем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кашаљ или тешкоће са дисањем ми ометају сан	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Брзо се исцрпљујем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Одељак 4

Питања о другим начинима на које Ваше тешкоће са дисањем можда утичу на Вас у **последње време**:

Молимо означите (X) **поље** испод сваког одговора који се односи на Вас у **последње време**:

	Тачно	Нетачно
Непријатно ми је када пред другим људима кашљем и тешко дишем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моје тешкоће са дисањем су непријатне за моју породицу, пријатеље или суседе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Уплашим се или успаничим када не могу да дођем до даха	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Осећам да не могу да контролишем своје тешкоће са дисањем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не очекујем да ми се тешкоће са дисањем уопште смање	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Постао/ла сам слаб/а или инвалид због својих тешкоћа са дисањем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Физичко вежбање за мене није безбедно	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чини ми се да ми све представља превелики напор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 2

Одељак 5

Питања о Вашим лековима; уколико не узимате лекове, пређите на Одељак 6

Молимо означите (X) поље испод сваког одговора који се односи на Вас у **последње време**:

	Тачно	Нетачно
Лек ми не помаже много	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Непријатно ми је када узимам лек пред другима	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Лек ми ствара непријатне споредне ефекте	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Лек ми у великој мери омета живот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 2

Одељак 6

Ово су питања о томе на који начин Ваше тешкоће са дисањем можда утичу на Ваше активности.

Молимо означите (X) поље испод сваког одговора који се односи на Вас због Ваших тешкоћа са дисањем:

	Тачно	Нетачно
За умивање или облачење ми треба пуно времена	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не могу да се окупам или истуширам, или ми за то треба пуно времена	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ходам спорије од других људи или застајем да се одморим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Требба ми пуно времена за кућне и сличне послове, или морам да их прекинем да се одморим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Када се пењем уз низ степеница, морам да идем полако или да застанем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Када журим или брзо ходам, морам да станем или успорим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моје тешкоће са дисањем отежавају ми бављење активностима као што су ходање узбрдо, ношење терета уз степенице, лакши баштенски радови (плевљење), плесање, куглање или играње голфа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моје тешкоће са дисањем отежавају ми бављење активностима као што су ношење тешког терета, окопавање баште, чишћење снега лопатом, трчање или ходање брзином од 8km/h, играње тениса или пливање	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Моје тешкоће са дисањем отежавају ми бављење активностима као што су врло тежак физички рад, трчање, вожња бицикла, брзо пливање или бављење такмичарским спортовима	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

ДЕО 2

Одељак 7

Желели бисмо да сазнамо на који начин Ваше тешкоће са дисањем **обично** утичу на Ваш свакодневни живот.

Молимо означите (X) **поље** испод сваког одговора који се односи на Вас **због Ваших тешкоћа са дисањем**:

	Тачно	Нетачно
Не могу да се бавим спортом или играма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не могу да одлазим да се забавим или рекреирам	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не могу да изађем из куће ради куповине	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не могу да обављам кућне послове	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Не могу да одем далеко од кревета или столице	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

УПИТНИК БОЛНИЦЕ „СВЕТИ ЂОРЂЕ“ О РЕСПИРАТОРНИМ ТЕШКОЋАМА

Овде су наведене још неке активности чије обављање могу спречавати Ваше тешкоће са дисањем.

(Њих не морате да означите, оне Вас само подсећају на то како Ваш осећај недостатка даха може да Вас омета):

Издазак у шетњу или шетање пса

Обављање послова у кући или башти

Сексуални однос

Одлазак у цркву, кафану, неки клуб или друго место за забаву

Издазак из куће по лошем времену или улазак у задимљену просторију

Посећивање родбине или пријатеља или играње са децом

Молимо Вас да упишете и све друге значајне активности у чијем обављању Вас можда спречавају тешкоће са дисањем:

.....
.....
.....
.....

Означите поље (само једно) поред одговора који, по Вашем мишљењу, најбоље описује начин на који Ваше тешкоће са дисањем утичу на Вас:

- | | |
|--|--------------------------|
| Не спречавају ме да радим било шта што бих желео/ла | <input type="checkbox"/> |
| Спречавају ме да обавим само понешто што бих желео/ла | <input type="checkbox"/> |
| Спречавају ме да обавим већину послова које бих желео/ла | <input type="checkbox"/> |
| Спречавају ме да обавим све што бих желео/ла | <input type="checkbox"/> |

Хвала Вам што сте испунили овај упитник. Молимо Вас да, пре него што завршите, проверите да ли сте одговорили на сва питања.

9. СКРАЋЕНИЦЕ

АДА American Dental Assotiation

АЕ акутна егзацербација

ВЦ витални капацитет

ГОЛД Глобална иницијатива за опструктивне болести плућа (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases)

DPH Dental Public Health

EBV Epstein Barr virus

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

ИЛ-1 Интерлеукин 1

ИЛ-6 Интерлеукин 6

ИЛ-8 Интерлеукин 8

ИЛ-1 β Интерлеукин 1 бета

ИНФ- γ Интерферон гама

ИТГВ интратораксни гасни волумен

ЛПС липополисахарид

МЕФ50 форсирани експираторни проток при 50% виталног капацитета

ММП матрикс металопротеиназа

ПГЕ 2 Простагландин Е2

ПЕФ вршни експиријумски проток

PВ резидуални волумен

PВ/ТЛЦ однос резидуалног волумена и тоталног капацитета плућа

САД Сједињене Америчке Државе

SGRQ TheSt George's Respiratory Qestionnaire

СЕ седиментације еритроцита

СЗО Светска здравствена организација

ТЛЦ тотални капацитет плућа

ТНФ- α Тумор некрозис фактор алфа

ФЕВ1 форсирани експиријумски волумену првој секунди

ФЕВ1/ВЦ однос форсираног експиријумског волумена у првој секунди виталног капацитета – Тифноов индекс

ФРЦ функционални резидуални капацитет

ХИВ вирус хумане имунодефицијенције

ХОБП - хроничне опструктивне болести плућа

Xcv1 Xanthomonas compestris pv. vesivatoria

CV Коефицијент варијације

CDC Center for Disease Control and Prevention

CMV Citomegalovirus

ЦРП Ц реактивни протеин

10. ЛИТЕРАТУРА:

1. Cerović O, Ljušković B, Kovačević V. Povezanost parodontopatije sa nekim sistemskim oboljenjima; Serbian Dental J. 2003; 50:197-201
2. Williams RC, Offenbacher S. Periodontalmedicine: the emergence of a new branchof periodontology. Periodontol 2000. 2000;23: 13-18.).
3. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007;370:797–799).
4. Bulletin of the World Health Organization Volume 86, Number 5, May 2008, 321-41)
5. Winslow CEA. A Definition of Public Health. (cited 2015, September). Available from: http://www.clintoncountygov.com/departments/health/print_page/aboutus.pdf.
6. WHO. Public Health. (cited 2015, September). Available from: <http://www.who.int/trade/glossary/story076/en/>.
7. ADA. Orientation module: Dental Public Health. (cited 2015, September). Available from: <http://aaphd.org/docs/whydentalpublichealth2.pdf>.
8. FDI. Leading the World to Optimal Oral Health. Optimal Oral Health Trough Inter-Professional Education and Collaborative Practice. [cited: October 2015]. Available from: http://www.fdiworldental.org/media/70740/collaborative-practice_digital.pdf
9. Office of Disease Prevention and Haelth Promotion. Healthy People. (cited 2015, September)Avaliable from URL: <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/overview.aspx?topicid=35>.
10. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. Oral health in America: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: National Institutes of Health, National Institute of Dental and Craniofacial Research; 2000, p. 33-59.
11. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. Oral health in America: A report of the Surgeon General. Rockville, MD: National Institutes of Health, National Institute of Dental and Craniofacial Research; 2000, p. 155-88.
12. Hobdel M, Petersen PE, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020. International Dental Journal, 2003; 53:285-88.

13. FDI. Worldental COMMUNIQUÉ ISSUE 5/2008. (cited 2015, October). Available from URL: www.dental-tribune.com/.../de01dd4048069d445617.
14. WHO. Oral health Fact sheet N°318, April 2012. (cited 2015, October). Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>.
15. WHO. Oral Health. Tokyo Declaration on Dental care and oral health for healthy longevity. (cited 2015, October). Available from URL: http://www.who.int/oral_health/en/.
16. CDC. Oral Health for Adults. (cited 2015, October). Available from URL: http://www.cdc.gov/oralhealth/publications/factsheets/adult_oral_health/adults.htm.
17. Beestra S, Derksen D, Ro M, Powell W, Fry DE, Kaufman A. A "health commons" approach to oral health for low-income populations in a rural state. *American Journal of Public Health*, 2002; 92:12-13.
18. Niessen LC, Gibson G. Aging and oral health for the 21st century. *General Dentistry*, 2000; 48:544-549.
19. Petersen PE. Global policy for improvement of oral health in the 21st century – implications to oral health research of World Health Assembly 2007, WorldHealth Organization. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2009; 37:1–8.
20. Sheiham A, Alexander D, Cohen L, Marinho V, Moyses S, Pertersen PE, et al. Global oral health inequalities: task group-implementation and delivery of oral health strategies. *Adv Dent Res*, 2011; 23:259–67.
21. Beaglehole R, Benzian H, Crail J, Mackay J. *The Oral Health Atlas. Mapping a neglected global health issue*. Geneva: FDI World Dental Foundation, 2009.
22. Petersen PE, Kwan S. Equity, social determinants and public health programmes – the case of oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2011; 39:481-487.
23. US Department of Health and Human Services. *Healthy people 2010* (DHHS Publication No. HE 20.2:P 39/3/Vol.2). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
24. Steele J, Sanders A, Slade G, Allen D, Lahti S, Nuttall N, et al. How do age and tooth loss affect oral health impacts and quality of life? A study comparing two national samples. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2004; 32:107-114.
25. William Murray Thomson. Epidemiology of oral health conditions in older people. *Gerodontology*, 2014; 31(Suppl. 1):9–16.
26. WHO. *Global oral health data bank*. Geneva: World Health Organization 2004.

27. WHO. WHO oral health country/area profile. Geneva: World Health Organization; (cited 2015, August). Available from URL: <http://www.whocollab.od.mah.se/index.html>.
28. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Zdravlje stanovnika Republike Srbije 2006. Beograd: Ministarstvo zdravlja, 2007. Dostupno na URL: <http://www.batut.rs>.
29. Leković V. Razvoj stomatološke zaštite i zdravstveni sistem. Srpska akademija nauka i umetnosti. Dostupno na URL: <http://www.sanu.ac.rs/Inicijative/006-Vojislav%20Lekovic%20.pdf>.
30. Vlada Republike Srbije. Zakon o javnom zdravlju. Promocija zdravlja i prevencija bolesti, član 7, Službeni glasnik RS, br.15/2016.
31. Liu H, Maida CA, Spolsky VW, Shen J, Li H, Zhou X, et al. Calibration of self-reported oral health to clinically determined standards. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2010; 38(6):527–539
32. Östberg AL, Eriksson B, Lindblad U, Halling A. Epidemiological dental indices and self-perceived oral health in adolescents: ecological aspects. *Acta Odontol Scand*, 2003; 61:19–24.
33. WHO. Oral health surveys: basic methods-5th edition. World Health Organization 2013. (cited 2016, March). Available from URL: http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/.
34. 50. Holm-Pedersen P, Schultz-Larsen K, Christiansen N, Avlund K. Tooth Loss and Subsequent Disability and Mortality in Old Age. *Journal of American Geriatrics Society*, 2008; 56:429-35.
35. Denton M, Walters V. Gender differences in structural and behavioral determinants of health: an analysis of the social production of health. *Social Science and Medicine*, 1999; 48:1221–35.
36. Murphy M, Glaser K, Grundy E. Marital status and long-term illness in Great Britain. *J Marriage Fam*, 1997; 59:156-64.
37. WHO. Putting our own house in order: examples of health-system action on socially determined health inequalities. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2010.
38. Vlada Republike Srbije. Strategija za smanjenje siromaštva u Srbiji. Beograd, 2003.
39. 67. Van Doorslaer E, Koolman X. Explaining the differences in income-related health inequalities across European countries, E City II Project Working Paper # 6. Rotterdam: Erasmus University, 2002.

40. Ghorbani Z, Peres KG. Is the association between socioeconomic status and nonreplaced extracted teeth mediated by dental care behaviours in adults? *Community Dent Oral Epidemiol*, 2015; 43:532–539.
41. Janković J. Analiza socijalno-ekonomskih odrednica nejednakosti u zdravlju na osnovu ispitivanja zdravstvenog stanja stanovništva. Magistarska teza. Univerzitet u Beogradu. Medicinski fakultet. Beograd, 2008.
42. Tomić–Koludrović I, Leburić A. Sociologija životnog stila. Naklada Jesenski i Turk. Hrvatsko sociološko društvo. Zagreb, 2002.
43. Kassirer-Shniffer B. Smoking and your oral health. College of Dental Hygienists of Ontario. (cited 2016, March).
Available from URL: http://www.cdho.org/publicbrochures/oralhealthmatters_smoking.pdf.
44. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160:894-899.
45. 88. Hanioka T, Ojima M, Tanaka M, Aoyama H. Association of total tooth loss with smoking, drinking alcohol and nutrition in elderly Japanese: analysis of national database. *Gerodontology*, 2007; 24:87–92.
46. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2011.
47. Anttila SS, Knuuttila ML, Sakki TK. Relationship of depressive symptoms to edentulousness, dental health, and dental health behavior. *Acta Odontol Scand*, 2001; 59:406–12.
48. Al-Omiri MK, Karasneh JA, Lynch E, Lamey PJ, Clifford TJ. Impacts of missing upper anterior teeth on daily living. *Int Dent J*, 2009; 59:127-132.
49. Haffajee AD, Scoransky SS. Microbial etiologic agents of destructive periodontal disease. *Periodontology 2000* 1994;5:78-111.
50. Popović V, Lukić V, Perović J, Đukanović D, Gvozdrenović Simović V, Beloica D, Vulović M, Dovijanić P, Leković V, Lekić P, Dimitrijević D. Bolesti usta i zuba u stanovništva Beograda. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Beograd. 1987.
51. Brown LJ, Löe H. Prevalence, extent severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* 1993; 2:57-71.
52. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems.

Journal of Periodontology. 1967 1967/11/01; 38(6):610-6.

53. Page RC, Schroeder HE. Periodontitis in Man and Other Animals. Basel,Switzerland: S. Karger Publishers; 1982.
54. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology* 1998; 3(1): 108-120.
55. Đajić D., Đukanović D., Stanić S., Kovačević K. 2001. Bolesti usta parodontologijaatlas.
56. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 1997;14:112-143.
57. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanism of connective tissue destruction. Importance of the balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue destruction for human periodontitis and its treatment. *Periodontology* 2000 1997;14:144-157.
58. Soder PO, Neuerman JH, Jogstrand T, Nowak J, Soder B Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J PeriodontalRes* 2008;44:452-8.
59. Joseph P Mizgerd, *N Engl J*, 2008: 358. 716-727
60. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:522–525
61. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165-1185.
62. Jovan Matijašević. Interleukin 6 kao prognostički faktor u lečenju vanbolnički stečenih pneumonija, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 2013
63. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships Between Periodontal Disease and Bacterial Pneumonia. *JPeriodontol.* 1996;67 (suppl): 1114-1122
64. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships Between Periodontal Disease and Bacterial Pneumonia. *JPeriodontol.* 1996;67 (suppl): 1114-1122
65. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Dominguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis.* 1993;16(suppl): S314-S316).
66. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, Bass JA. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. *J Infect Dis.* 1981; 143: 784-790.

67. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res.* 1996; 31: 393-407
68. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health And Nutritional Examination Survey III. *J Periodontol.* 2001; 72: 50-56.
69. Nord CE, Heindahl A. Impact of orally administered antimicrobial agents on human oropharyngeal and colonic microflora. *J Antimicrob Ther.* 1986; 18: 159-164.
70. Qaseem A, Wilt TJ, Wienberger SE et al. Diagnosis and management of stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-191.
71. Agusti A, Calverley PM, Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE Cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
72. Ghobadi A, Fouladi N, Beukaghazadeh K. et al. Association of high sensitive CRP level and COPD assessment Test scores with clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Tanaffos* 2015; 14(1): 34-41.
73. Cavailles A, Brinchault RG, Dixmier A, Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454-475.
74. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2016. Available from: www.goldcopd.com.
75. Burney P, Jithoo A, Koto B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty—a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5): 465-473.
76. Rycroft CF, Heyer A, Lanza L, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron obstruct Pulmon Dis* 2012; 7 : 457-494.
77. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Tolos LB. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. *COPD* 2009; 6 (5) : 369-379.
78. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, et al. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population based study. *Arch Intern Med* 2010; 170(6): 560-565.
79. Sundeep Salvi. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 17-27

80. Lewis DR, Clegg LX, Johnson NJ. Lung disease mortality in the United States: thenational longitudinal mortality study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(8):1008–1014.
81. Tamimi A, Serdarević Dz, Hanania N. The effects of cigarette smoking on airwayinflammation in astma and copd: therapeutic implications. *Respiratory medicine* 2012;106: 319-328
82. Yoshida T, Tuder RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonarydisease.*Physiol Rev* 2007; 87(3): 1047-82.
83. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17(3) :395-401.
84. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke.*Environ Res* 2005; 99:93-98.
85. Celli B, Decramer M, Jadwiga A et al. An Official American Thoracic Society/EuropeanRespiratory Society Statement: Research Questions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:7.
86. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standard for the diagnosis and treatment of patientswith COPD: a summary of the ATS/ERSn position paper. *Eur Respir J* 2001;23:932-946
87. GOLD. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2011. Available from:www.goldcopd.com.
88. Chetta A, Oliveiri D. The COPD assessment test in the evaluation of Chronic obstructivePulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Resp Med* 2012; 6(4):373-5.
89. Bourbeau J. Activities of life: the COPD patient. *COPD* 2012; 6(3):192-200.
90. Choudhury G, Rabinovich R, Macnee W. Comorbidities and Systemic Effects of ChronicObstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):101-130.
91. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
92. Fabbri L, Luppi F, Beghe B. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-212.
93. Maclay JD, MacNee W, Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143(3): 798-807.
94. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension andcardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.

95. Sin DD. Is COPD really a cardiovascular disease? *Chest* 2009; 136:329-330.
96. Kim HC, Moffarati M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2008; 3(4):637-58.
97. Mirrakhimov A. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism. *CardiovascDiabetol* 2012; 11 (132).
98. Biskobing DM. COPD and Osteoporosis. *Chest* 2002; 121:609-620.
99. Graat-Verboom I, Spruit M, Van den Borne B, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimate systemic component. *Respire Med* 2009;103(8):1143-1151.
100. Lehouck A, Boonen S, Decramer M. COPD, Bone metabolism and osteoporosis. *Chest* 2011; 139(3):648-57.
101. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *Southern Medical Journal* 2009; 102 (3): 277-82.
102. Schmidt SAJ, Johansen MB, Olsen M, et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e006720.
103. Hoogendoorn M, Feenstra T, Hoogenveen R, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.2010; 5:435-444.
104. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009;103(3):373-8.
105. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2011; CD005305.
106. Ivana Ilić, Ivona Milić i Mirjana Arandelović. Procena kvaliteta života- sadašnji pristupi. *Acta Medica Medianae* 2010, Vol 49 (4)
107. Schields A, Gwaltney C, Paty J, Shiffman S, Distinguishing among symptom vs health related quality of life PRO concepts: Developing a conceptual framework. Pittsburgh, PA: PRO Consulting White paper, 2006. (www.patientreported.com)
108. Branislav Gvozdrenović, Saša Matić, Vladimir Žugić, Aleksandar Gvozdrenović, Nada Lazović i Slavica Plavšić. Odnos između stepena dispneje i kvaliteta života u vezi sa zdravljem

bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo , 135(2007) 9-10, p.547-553.2.

109. GOLD Workshop Report, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease , NHLBI (update 2011) www.goldcopd.com

110. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A , systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1): 54-69.

111. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of national health and nutrition examination survey III. *J Periodontol*. 2001;72(1):50–56

112. 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(1):257–2615. Didilescu AC, Skaug N, Marica C,

113. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006;77(9):1465e82

114. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E (2008) The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 19: 104–108. Sin DD, Man SF (2008) Interleukin-6: a red herring or a real catch in COPD? *Chest* 133: 4–610-12

115. Mohammad Emami Ardestani and Omid Zaerin Role of Serum Interleukin 6, Albumin and C-Reactive Protein in COPD Patients *Tanaffos*. 2015; 14(2): 134–140.)

116. Janket SJ1, Baird AE, Jones JA, Jackson EA, Surakka M, Tao W, Meurman JH, Van Dyke TE. Number of teeth, C-reactive protein, fibrinogen and cardiovascular mortality: a 15-year follow-up study in a Finnish cohort. *J Clin Periodontol*. 2014 Feb;41(2):131-40. doi: 10.1111/jcpe.12192. Epub 2013 Dec 10

117. Neil Patel, John Balcher, Gary Thrpei et all . Neasurement of C- reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters

118. Barros SP, Suruki R, Loewy ZG, Beck JD, Offenbacher S (2013) A Cohort Study of the Impact of Tooth Loss and Periodontal Disease on Respiratory Events among COPD Subjects:

Modulatory Role of Systemic Biomarkers of Inflammation. PLoS ONE 8(8): e68592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068592>

119. Azarpazhooh A, Leake JL (2006) Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 77: 1465–1482.

120. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003) Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 54–69(76)

121. Preshaw PM, Walls AW, Jakubovics NS, Moynihan PJ, Jepson NJ, et al. (2011) Association of removable partial denture use with oral and systemic health. *J Dent* 39: 711–719.

122. Barros SP, Al-Tarawneh SK, Bencharit S, Loewy Z, Gendreau L, et al. (2012) Salivary Cytokines and *C. albicans* levels in Denture Stomatitis: an Exploratory Case-Control study. *OJST*.

123. Shen TC¹, Chang PY, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, Hsu WH, Sung FC, Kao CH. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2047

124. Scannapieco FA¹, Bush RB, Paju S., Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease.

A systematic review.

Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(46):e2047. doi:10.1097/MD.0000000000002047.

125. Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig*. 2005;9(3):141–7

126. Awano S, Ansai T, Takata Y, et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res*. 2008; 87(4): 334-9.

127. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*. 2006;77(9):1465–1482

128. Evaluation of microbial flora found in previously worn prostheses from the Northeast and Southwest regions of the United States

129. Suma S, Naito M, Wakai K, Naito T, Kojima M, Umemura O, et al. (2018) Tooth loss and pneumonia mortality: A cohort study of Japanese dentists. *PLoS ONE* 13(4): e0195813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195813>

130. Xuan Zhou a, Zuomin Wang a,d, Yiqing Song b, Jing Zhang a, Chen Wang: Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* (2011) 105, 67-73
131. Scannapieco FA,, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2047.)
132. Katancik JA, Kritchevsky S, Weyant RJ, Corby P, Bretz W, Crapo RO, et al. Periodontitis and airway obstruction. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl.):2161e7
133. Brook I, Frazier HE. Immune response to fusobacterium nucleatum and prevotella intermedia in the sputum of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 2003;124(3):832e3.
134. Pavord ID, Birring SS, Berry M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur Respir J* 2006;27(5):884e8

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани Јокић Даниела

број индекса 93 2012/13

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**СИСТЕМСКИ БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА
БЕЗУБИХ И КРЕЗУБИХ ПАЦИЈЕНТА СА ХРОНИЧНОМ
ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Косовској Митровици, 29.03.2019.

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Даниела Јокић

Број индекса 93 2012/13

Студијски програм Стоматологија

Наслов рада **СИСТЕМСКИ БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ И
КВАЛИТЕТ ЖИВОТА БЕЗУБИХ И КРЕЗУБИХ ПАЦИЈЕНТА СА
ХРОНИЧНОМ ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА**

Ментор Проф. др Татјана Пушкар

Потписани/а _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

У Косовској Митровици, 29.03.2019.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

СИСТЕМСКИ БИОМАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА БЕЗУБИХ И КРЕЗУБИХ ПАЦИЈЕНТА СА ХРОНИЧНОМ ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

Јокић Даниела

У Косовској Митровици, 02,04,2019.

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.