



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ КЛИНИЧКЕ МЕДИЦИНЕ

# **ОРАЛНИ СТАТУС КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХРОНИЧНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор:

Проф. др Марија Бокор-Братић

Кандидат:

др Јован Мариноски

НОВИ САД, 2017. године

# УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

### КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада (дипл., маг., докт.): ВР	Докторска дисертација
Име и презиме аутора: АУ	Јован Мариноски
Ментор (титула, име, презиме, звање): МН	Проф. др Марија Бокор-Братић, редован професор
Наслов рада: НР	Орални статус код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом
Језик публикације: ЈП	српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	срп. / енг.
Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Војводина
Година: ГО	2017.
Издавач: ИЗ	ауторски репринт
Место и адреса: МА	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; Хајдук Вељкова 3, 21000 Нови Сад

Физички опис рада: ФО	број поглавља: 9/страница: 95/слика: 0/ графикона: 4/ табела: 24/референци: 199/ прилога: 1
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: НД	Стоматологија (Орална медицина)
Предметна одредница, кључне речи: ПО	хронична бубрежна инсуфицијенција; хемодијализа; орално здравље; орална слузокожа; пљувачка; уреа; креатинин; секреторни имуноглобулин А; кандида
УДК	616.31:612.313.015  616-008.843.1:616.61-008.6
Чува се: ЧУ	У библиотеци Медицинског факултета у Новом Саду
Важна напомена: ВН	Нема
Извод: ИЗ	<p><b>Увод:</b> Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ) се дефинише као структурно или функционално оштећење бубрега у трајању од најмање три месеца и/или смањење јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) испод 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>. У доступној литератури постоје различити подаци о присуству оралних манифестација код пацијената са ХБИ у квантитативном и квалитативном погледу. Стање бубрежне дисфункције праћено је променама у протоку и саставу пљувачке што је у последњој деценији допринело испитивању клиничких и лабораторијских показатеља бубрежне болести.</p> <p><b>Циљ:</b> Циљ студије је био да се испита објективно стање оралне слузокоже, вредности рН, сијалометрије, концентрације урее, креатинина и секреторног имуноглобулина А пљувачке као и орални микробиолошки статус код пацијената са ХБИ. <b>Материјал и методе:</b> Узорац је био сачињен од 50 преддијализних (31 мушкарца и 19 жена просечне старости 59,06±14,30) и 25 хемодијализних пацијената (18 мушкараца и 7 жена просечне старости 54,92±13,60) са постављеном дијагнозом ХБИ, заједно са 25 системски здравих испитаника компарибилних по полу и старости.</p>

Поред клиничког прегледа усне дупље спроведен је тест витроадхезије, одређивање интензитета саливације, рН вредности пљувачке и индекса крварења из интерденталне папиле (РВІ). На узорцима сакупљене пљувачке, уз помоћ аутоматизованог система Beckman Coulter АУ480 спроведено је лабораторијско одређивање урее и креатинина методом спектрофотометрије и секреторног имуноглобулина А методом имунотурбидиметрије. За микробиолошко испитивање коришћен је брис језика и техника оралног испирка. **Резултати:** Нису утврђене статистички значајне разлике између група према демографско-социјалним подацима. Предијализни испитаници су имали значајно веће присуство промена оралне слузокоже и оралних симптома. Просечне вредности клиренса креатинина су биле значајно мање код оболелих испитаника са бледилом оралне слузокоже, уремичним задахом, ксеростомијом и измењеним осећајем укуса у поређењу са испитаницима без наведених промена. Код предијализних су утврђене значајно смањене вредности сијалометрије према контролним групама и повећане рН вредности према групи здравих испитаника. Просечне концентрације урее и креатинина су се статистички значајно разликовале између испитиваних група. Умерена позитивна корелација је утврђена између серумских и пљувачних концентрација урее и креатинина код предијализних и креатинина код хемодијализних. Према просечним вредностима секреторног имуноглобулина А није било разлика између група. Код пацијената са ХБИ утврђено је значајно веће присуство гљива из рода *Candida* са преминацијом non-albicans *Candida* врста. **Закључак:** Резултати истраживања указују на важност утврђивања клиничких карактеристика усне дупље код предијализних пацијената. Интензитет саливације, рН вредност и пљувачне концентрације уремијских токсина могу бити поуздани маркери бубрежног оштећења. Једноставан и неинвазиван приступ приликом узорковања пљувачке и поузданост лабораторијске

	анализе треба да допринесу широј примени пљувачке као конкуритивним дијагностичким флуидом серуму. Техника оралног испирка је прецизна квантитативна метода за одређивање степена гљивичне колонизације.
Датум прихватање теме од стране Сената: ДП	12.02.2015
Датум одбране: ДО	
Чланови комисије: (име и презиме / титула / звање / назив организације / статус) КО	председник:  члан:  члан:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**MEDICAL FACULTY OF NOVI SAD**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Jovan Marinoski
Mentor: MN	Marija Bokor-Bratić DMD, PhD, full professor
Title: TI	Oral status in patients with chronic kidney disease
Language of text: LT	Serbian (Cyrillic)
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017.
Publisher: PU	author`s reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, University of Novi Sad Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Physical description: PD	number of chapters: 9/pages: 95/pictures: 0/ graphs: 4/ tables: 24/references: 199/appendices: 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Dentistry (Oral medicine)
Subject, Key words SKW	Renal Insufficiency, Chronic; Renal Dialysis; Oral Health; Mouth Mucosa; Saliva; Urea; Creatinine; Immunoglobulin A, Secretary; Candida
UC	616.31:612.313.015 616-008.843.1:616.61-008.6
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p><b>Introduction:</b> Chronic kidney disease (CKD) is defined as structural and functional kidney damage for a period of at least three months and/or reduction of glomerular filtration rate (GFR) under 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. There are different data in the available literature in term of quantitative and qualitative presence of the oral manifestation in patients with CKD. Kidney dysfunction is accompanied by changes in the salivary flow and composition, which is in the last decade contributed by examination of clinical and laboratory markers of renal disease. <b>Aim:</b> The aim of the study was to examine condition of oral mucosa, pH value, salivary flow rate, concentration of salivary urea, creatinine, secretory immunoglobulin A and oral microbiological status in patients with CKD. <b>Materials and Methods:</b> The sample was consisted of 50 predialysis (31 males and 19 females, mean age 59,06±14,30) and 25 hemodialysis patients (18 males and 7 females, mean age 54,92±13,60) with a diagnosis of CKD, along with 25 age and gender matched healthy controls. In addition of clinical examination, tongue blade adhesion test, sialometry, salivary pH test and determination of papilla bleeding index (PBI) were conducted. Saliva samples were collected for laboratory analysis performed by automated system Beckman Coulter AU480. Levels of uremic toxins (urea and creatinine) and secretory immunoglobulin A were determined by spectrophotometric and immunoturbidimetric method, respectively. Oral swab and oral rinse method were used for microbiological examination. <b>Results:</b> The sociodemographic</p>

	<p>characteristics of the patients with CKD and healthy controls showed no significant differences. Predialysis subjects had significantly higher presence of oral mucosa changes and oral symptoms. Mean values of creatinine clearance were significantly lower in patients with oral mucosa pallor, uremic fetor, xerostomia and dysgeusia, compared to patients without listed symptoms. Predialysis patients showed significantly decreased salivary flow rate compared to both control groups and significantly increased pH values compared to healthy controls. Mean concentrations of salivary urea and creatinine were statistically different between the groups. Moderate positive correlation was determined between serum and salivary levels of urea and creatinine in predialysis patients and creatinine in hemodialysis patients. Statistical analysis showed no differences between groups in mean concentration of secretory immunoglobulin A. The rate of oral fungal colonisation was significantly higher in CKD patients with predominance of non-albicans Candida species.</p> <p><b>Conclusion:</b> The results of the present study indicate the importance of determining the clinical characteristics of oral cavity in predialysis patients. Saliva flow rate, pH value and salivary concentration of uremic toxins could be reliable markers of kidney disease. Simple and non-invasive approach due to saliva sampling and reliability of laboratory test should contribute to a wider application of saliva as a competitive diagnostic fluid. Oral rinse technique is an accurate quantitative method for determining the rate of fungal colonization.</p>
Accepted on Senate on: AS	12.02.2015
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president:  member:  member:



## Садржај

1. УВОД .....	1
1.1. Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ) .....	1
1.1.1. Распрострањеност, етиологија и фактори ризика.....	2
1.1.2. Патохистолошка и клиничка слика.....	2
1.1.3. Превентивне мере и дијагностичко-терапијски приступ.....	3
1.2. Оралне манифестације код пацијената са ХБИ – преглед доступне литературе....	4
1.3. Пљувачка као дијагностички флуид.....	7
1.3.1. Клинички показатељи бубрежне болести.....	9
1.3.2. Лабораторијски показатељи бубрежне болести.....	10
1.4. Секреторни имуноглобулин А (sIgA).....	11
1.4.1. Структурна и функционална специфичност .....	11
1.4.2. Локални имунолошки одговор у условима уремије.....	12
2. ЦИЉЕВИ РАДА .....	14
3. ХИПОТЕЗЕ .....	15
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....	16
4.1. Начин избора, величина и конструкција узорка .....	16
4.2. Анкетно испитивање.....	17
4.3. Клиничко испитивање .....	18
4.3.1. Квалитативно одређивање присуства ксеростомије (тест витроадхезије).....	19
4.3.2. Одређивање интензитета саливације (сијалометрија).....	19
4.3.3. Одређивање рН вредности пљувачке.....	19
4.3.4. Одређивање индекса крварења из интерденталне папиле (Papila Bleeding Index – РВI).....	20
4.4. Лабораторијско испитивање пљувачке .....	20
4.4.1. Одређивање концентрације урее .....	21
4.4.2. Одређивање концентрације креатинина .....	21

4.4.3. Одређивање концентрације секреторног имуноглобулина А (sIgA):.....	22
4.5. Микробиолошко испитивање.....	22
4.6. Статистичка обрада података.....	23
5. РЕЗУЛТАТИ .....	25
5.1. Демографско-социјални подаци .....	25
5.2. Подаци из анамнезе и медицинске документације .....	28
5.3. Клинички подаци .....	32
5.4. Подаци клиничких и лабораторијских налаза пљувачке .....	38
5.5. Микробиолошки подаци.....	42
6. ДИСКУСИЈА .....	47
6.1. Анализа узорка .....	48
6.2. Анализа демографско-социјалних података.....	48
6.3. Анализа података из анамнезе и медицинске документације .....	50
6.4. Анализа клиничких података .....	53
6.5. Анализа клиничких и лабораторијских налаза пљувачке .....	57
6.6. Анализа микробиолошких података .....	63
6.7. Ограничења и могућности.....	65
7. ЗАКЉУЧЦИ.....	67
8. ЛИТЕРАТУРА .....	69
9. ПРИЛОЗИ.....	91

Прилог 1- Протокол истраживања

## **1. УВОД**

### **1.1. Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ)**

Према препоруци програма Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) у оквиру организације National Kidney Foundation (NKF), хронична бубрежна инсуфицијенција се дефинише као структурно или функционално оштећење бубрега у трајању од најмање три месеца и/или смањење јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) испод  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Бубрежно оштећење се у том погледу испољава патохистолошким променама или показатељима бубрежног оштећења (поремећаји у саставу крви и урина или поремећаји утврђени методама визуализације) (1). Унапређена дефиниција из 2011 године осим предходно наведених критеријума истиче и постојање уринарног односа албумин/креатинин већег од  $30 \text{ mg/g}$  (2). У условима очуваног здравља или присуства бубрежне болести, ЈГФ се сматра најбољим показатељем укупне бубрежне функције. Нормалне вредности код здравих одраслих особа припадају опсегу од  $120\text{-}130 \text{ ml/min/1.73m}^2$  и варирају у зависности од старости, пола и величине тела (3). Најпознатији и најчешће примењиван модел у савременом израчунавању вредности ЈГФ јесте коришћење CG (Cockcroft-Gault) формуле којом се утврђује клиренс креатинина на основу нивоа серумског креатинина, старости, пола и телесне масе. Функционални капацитет бубрега такође се процењује и на основу MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) формуле која не захтева податке о телесној маси (4). Дефинисана су 5 стадијума ХБИ у зависности од вредности ЈГФ:

Први стадијум:  $\text{ЈГФ} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Други стадијум:  $\text{ЈГФ}$  од  $60 - 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Трећи стадијум:  $\text{ЈГФ}$  од  $30 - 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Четврти стадијум:  $\text{ЈГФ}$  од  $15$  до  $29 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Пети стадијум:  $\text{ЈГФ} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (или дијализа) (5).

### **1.1.1. Распрострањеност, етиологија и фактори ризика**

Као глобални проблем јавног здравља ХБИ је присутна код 8-16% светске популације и рангира се на 18-том месту листе најчешћих узрочника смртних исхода у свету, углавном као последица кардиоваскуларних компликација (6). Према годишњем извештају о лечењу дијализама и трансплантацијом бубрега из 2014 године, Удружење нефролога Србије износи податак да је 4548 пацијената у нашој земљи на хемодијализној терапији (7). Хипертензија и дијабетес мелитус су прихваћени као главни узрочници и фактори ризика за настанак ХБИ у развијеном свету. Гломерулонефритис се такође наводи као важан етиолошки фактор, међутим првенствено на подручју азијског и афричког континента (8). Са становишта осталих фактора ризика истичу се гојазност, кардиоваскуларна обољења, наследне болести бубрега, узраст преко 60 година, социоекономски статус, употреба дувана и нефротоксичних лекова (6, 9, 10).

### **1.1.2. Патохистолошка и клиничка слика**

У условима пропадања бубрежне функције нормална хомеостаза се обезбеђује компензаторним, појачаним радом преосталих интактних нефрона. Са прогресијом обољења, долази до морфофункционалних промена свих структура бубрега у квантитативном и квалитативном погледу. На хистолошком нивоу наступају процеси хипертрофије гломерула, гломерулосклерозе, вакуолизације и дегенерације гломерулотубулског система са постепеном фиброзом интерстицијума (11). У току прва три стадијума обољење је најчешће асимптоматског тока са очуваном екскреторном, регулаторном и биосинтетском функцијом. Пад вредности ЈГФ испод 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> и акумулација уремијских токсина у оквиру четвртог стадијума се клинички испољава знацима умора, мучке, губитка апетита, свраба коже и поремећаја концентрације. Коначно, терминални стадијум инсуфицијенције праћен је клиничком

сликом уремије која се манифестује хипертензијом, анемијом, инфекцијама, знацима реналне остео дистрофије, гастроинтестиналним, пулмоналним и неуролошким компликацијама као и променама на кожи и слузокожи (12). У том погледу, Skorecki и сар. (13) дефинишу ово стање као уремијски или финални синдром за неколико примарних бубрежних или системских обољења чији је коначан исход потпуни губитак бубрежне функције.

### **1.1.3. Превентивне мере и дијагностичко-терапијски приступ**

Процењује се да кардиоваскуларни морталитет код пацијената у терминалном стадијуму ХБИ наступа 10 до 100 пута чешће у поређењу са здравим особама који су компатибилни по полу и старости (14). Стога, превенција је усмерена ка раној идентификацији особа са факторима ризика, спровођење контроле високог крвног притиска, дијететско-медикаментозних мера и редукција употребе дувана (15, 16, 17). Конвенционални дијагностички приступ у раној фази хроничитета обухвата: ултразвук бубрега, поновљена анализа серума у року од 7 дана од првог прегледа (одређивање вредности урее, електролита, албумина, креатинина, ЈГФ), комплетна крвна слика, CRP, седиментација еритроцита, анализа односа албумин/креатинин у урину и микроскопска анализа узорка урина (18). Најчешће примењене терапијске методе у стању манифестне уремије су дијализа (хемодијализа или перитонеална) и трансплантација бубрега. Као технолошко-техничка имитација бубрежне активности, хемодијализа или вантелесно пречишћавање крви је индиковано када су вредности ЈГФ мање од  $15 \text{ мл/мин/1.73м}^2$ , уз присуство једног од следећих фактора:

- 1) Симптоми или знаци уремије;
- 2) Немогућност контролисања запремине воде;
- 3) Немогућност контролисања високог крвног притиска;
- 4) Погоршање нутритивног статуса (19).

## **1.2. Оралне манифестације код пацијената са ХБИ – преглед доступне литературе**

Оралне манифестације код пацијената са ХБИ углавном представљају рани показатељи нарушеног здравственог стања (20). Појава оралних знакова и симптома код бубрежних болесника је повезана са малнутрицијом, рестриктивним дијетама, лошом оралном хигијеном, имуносупресијом, утицајем лекова и уремијских токсина на ткива усне дупље (21). У доступној литератури постоје различити подаци о њиховој заступљености у квантитативном и квалитативном погледу. Поједини аутори указују на присуство бар једне промене или симптома код преко 95% испитаника са бубрежном деструкцијом (22, 23). Насупрот томе, Gavalda и сар. (24) утврђују присуство клинички здраве оралне слузокоже и одсуство симптома код преко 80% пацијената на дијализи. На основу прегледа досадашњих истраживања стање уремије је углавном удружено са објективним налазом усне дупље где могу бити присутни: ксеростомија, измењени осећај укуса, уремични задах, орална кандидијаза, црвене и беле лезије оралне слузокоже, дентална и пародонтална обољења (21, 25–28).

Субјективни осећај сувоће усне дупље (ксеростомија) јесте уобичајени налаз код пацијената са узрадованом деструкцијом бубрежне функције (29). Ruospo и сар. (30) износе податак да је ксеростомија присутна код 50% бубрежних болесника у петом стадијуму ХБИ. Као одговорни механизми за настанак ксеростомије наводе се редуковани унос течности, медикаментозна терапија, емоционални стрес и неуролошки фактори (31–33). Евалуацијом оралне симптоматологије код преддијализних пацијената, De la Rosa Garcia и сар. (34) долазе до закључка да је уремични (амонијачни) задах најчешће присутан налаз. У другом истраживању код пацијената на дијализи утврђено је његово присуство код трећине испитаника као последица хидролизе пљувачне урее и ослобађања амонијачних једињења (29). Међутим, непријатан задах код пацијената са

ХБИ може бити повезан са запостављеном оралном хигијеном услед тешког стања и хроничне природе основног обољења. Као трећи најчешћи симптом, у литератури се наводи осећај измењеног укуса који настаје као резултат токсичног утицаја пљувачне урее на густативне рецепторе и пада пљувачне концентрације цинка, услед гастроинтестиналних компликација (21, 35, 36). Ипак, у патогенези овог симптома, Bolton и сар. (37) не искључују могућност утицаја уремијских токсина на централни нервни систем.

Као веома редак клинички ентитет код дуготрајних и нетретираних уремијских стања описује се уремични стоматитис (38–41). Иако етиологија овог стања није у потпуности јасна, сматра се да промене оралне слузокоже настају као резултат дуготрајног локалног утицаја амонијачних једињења у терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције (42). Laskaris (40) истиче четири типа клинички манифестних промена: улцерозни, хеморагични, псеудомембранозни и хиперкератотични стоматитис. Дијагноза стања се поставља на основу: клиничког налаза (промене слузокоже удружене са знацима и симптомима уремијског стања), хистопатолошке анализе биоптата, микробиолошког испитивања бриса промене, лабораторијске анализе урее у урину и крви (43).

Постоји јасна сагласност између аутора да је бледило оралне слузокоже најчесталији орални знак реналне анемије, карактеристичне за узнатредовалу фазу бубрежног затајивања, која је праћена смањеном синтезом еритропоетина (26, 44, 45). У том контексту, присуство неколико црвених лезија оралне слузокоже (петехије, екхимозе и хематоми) је такође повезано са редукованом еритропоезом, иако преовлађује мишљење да промене настају услед механичког оштећења еритроцита и антикоагулантног утицаја хепарина у процесу хемодијализе (46, 47). Систематским прегледом литературе уочава се спорадично присуство црвених и белих лезија оралне

слузокоже (1-2%), углавном код нелечених болесника у терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције и код трансплантираних пацијената на имуносупресивној терапији (48–51).

Расположиви подаци који се односе на резултате микробиолошког испитивања усне дупље код пацијената са ХБИ указују на преминацију гљива из рода *Candida* у односу на осталу оралну микрофлору, са утврђеним присуством асимптоматског носилаштва од 39 до 51% (52–55). Са друге стране, клинички манифестна орална кандидијаза је дијагностикована код 5 до 32% бубрежних пацијената, у облику: акутне или хроничне еритематозне кандидијазе, ангуларног хеилита, обложеног језика или инфламаторне хиперплазије непца (протетски стоматитис) (34, 56–58). Имунодефицитно стање ових пацијената настаје као последица малнутриције, рестриктивних дијета, стреса и употребе лекова, што све заједно може утицати на развој гљивичне инфекције (22). Са друге стране, лоша хигијена и ноћно ношење мобилних протеза су такође документовани локални фактори одговорни за настанак оралне кандидијазе (59, 60).

У односу на промене пародонцијума у стању уремије постоје различити ставови у литератури. Резултати неколико предходних истраживања указују да су дентални плак и инфламација гингиве значајно више заступљени код испитаника са бубрежном инсуфицијенцијом (61, 62). Thorman и сар. (63) описују значајно већи губитак периодонталног припојног епитела код пацијената у стању уремије, поређењем уремијских (предијализни и дијализни) и здравих испитаника. Ипак, поједини аутори не истичу особеност патологије потпорног апарата зуба анализом степена инфламације гингиве, присуства пародонталних цепова и конкремената (27, 48). Морфолошке промене гингиве у смислу хиперплазије као последица употребе специфичних лекова су такође неретко описане у доступној литератури (21, 64–66). У већини случајева се



односе на утицај блокатора калцијумових канала (нифедипински препарати) у терапији хипертензије и циклоспорина у оквиру имуносупресивне терапије код пацијената са трансплантираним бубрегом (67–69). Испољавање дејства лекова на гингиви примарно је последица иницијалне инфламације узроковане бактеријама, што је у складу са скорашњом класификацијом пародонталних обољења у којој се хиперплазија гингиве под утицајем лекова категоризује као плаком индуковано гингивално обољење модификовано лековима (70). Контрадикторни су и ставови из литературе у односу на процену квалитета денталног здравља ових пацијената према вредностима КЕП индекса (укупан број кариозних, екстрахованих и пломбираних зуба) (71). Иако поједини аутори утврђују значајно веће вредности индекса код оболелих (72), резултати два истраживања истог аутора указују да нема разлика без обзира на стадијум обољења, односно примењене терапије (дијализа и трансплантација) (48, 73). Постојање различитих резултата потврђују и *Marinho и сар.* (27) који поређењем са бубрежним пацијентима налазе већу заступљеност активних каријесних лезија и испуна код здравих особа, највероватније као последица антикариогеног утицаја урее (74).

### **1.3. Пљувачка као дијагностички флуид**

Паралелно са брзим напретком технолошких иновација, у последњих десетак година експоненцијално је нарасло интересовање око дијагностичког значаја пљувачке у медицини. Могућност примене различитих лабораторијских метода је омогућила мерење различитих биомолекула у пљувачки и њихово поређење са вредностима у крви. Анализа биохемијских и имунолошких компоненти пљувачке омогућава нови приступ у раној дијагностици, мониторингу тока, прогнози или ефекта терапије како оралних тако и системских обољења (75). У поређењу са крвљу, узорковање пљувачке је неинвазиван и безболан метод. Такође, чак и неквалификоване особе уз скромну

обуку могу прикупљати узорак у кућним условима. Релевантност коришћења пљувачке у дијагностичке сврхе се огледа у редуковању ризика од преноса инфекција као и једноставнији приступ када су у питању одојчад, физички онеспособљени или анксиозни пацијенти (76, 77). За разлику од серума, пљувачка је у литератури описана као течност „реалног времена“, јер због егзокрине продукције пљувачних жлезда, показује тренутно стање здравља у моменту сакупљања (78). Недостатак стандардизације референтних концентрација различитих биомолекула представља изазов новим биоаналитичким технологијама. Концентрација биохемијских компоненти оралних флуида, за разлику од серумских који су дефинисани у уском опсегу референтних вредности, показују широке варијације у квалитативном и квантитативном погледу (79). Да би се пљувачка укључила у поље лабораторијске дијагностике као потенцијално компетитивни флуид серуму, потребно је да постоји позитивна корелација између пљувачних и серумских вредности биомолекула (80). Постоје два основна механизма која пресудно утичу на састав пљувачке:

1. Исходиште биомолекула. Пљувачне жлезде могу бити или примарна исходишта продукције биомолекула или посредна места кроз која она доспевају пасивном дифузијом или активним транспортом из серума. Непостојање високе корелације између пљувачних и серумских концентрација, међутим, не значи да испитиване компоненте нису пореклом из серума, него указује на варијабилност у процесу дифузије (81).
2. Модулација састава пљувачке од стране оралне средине. Након екскреције, састав пљувачке је подложен променама различитим физиолошким или патолошким процесима који се одвијају у усној дупљи (82).

Код здравих особа се продукује од 500-1500 мл пљувачке на дан са приближном брзином протока од 0,5 мл/мин и нормалним опсегом рН вредности који се креће од

6.0-7.0 (83). На модификацију у протоку и биохемијском саставу пљувачке могу утицати неколико физиолошких (стимулација чула мириса и укуса, жвакање, старост, орална хигијена и физичка активност) или патолошких (системска обољења, психолошки и хормонални дисбаланс, емоционални стрес, употреба лекова) стања (79, 84). У истраживању Castagnola-е и сар. (85) наводи се да је укупан број протеина/пептида у пљувачки преко 2400, те сваки од њих може представљати потенцијални биомаркер, односно показатељ системског стања. Биомаркером се може назвати сваки биомолекул или карактеристика која може бити објективно измерена и евалуирана као индикатор нормалног биолошког процеса, патолошког стања или као фармаколошки одговор на одређену терапијску интервенцију (86).

### **1.3.1. Клинички показатељи бубрежне болести**

У условима бубрежне деструкције, под дејством бактеријских уреаса усне дупље долази до хидролизе азотних једињења. Резултат ове биохемијске реакције је ослобађање угљен диоксида и амонијачног јона који поседује изразит алкалирајући потенцијал (74). Поједини аутори истичу важност испитивања рН пљувачке код пацијената са ХБИ на основу утврђених значајно већих вредности у поређењу са здравим испитаницима (29, 87). У том контексту, Chuang и сар. (39) долазе до идентичног закључка, иако у контролној групи посматрају бубрежне пацијенте са дијабетес мелитусом. На основу систематског прегледа литературе уочава се да је смањен интензитет саливације такође често документован клинички налаз код оболелих од ХБИ, који се објашњава токсичним оштећењем пљувачних жлезда, повећањем нивоа ангиотензина II и психогених фактора (24, 29, 31). Са друге стране, лонгитудинална студија Vots-a и сар. (73) показује да примењена терапија код пацијената у терминалном стадијуму инсуфицијенције бубрега доприноси значајном повећању количине нестимулисане пљувачке.

### **1.3.2. Лабораторијски показатељи бубрежне болести**

Метаболитичке промене у току ХБИ најчешће захтевају биохемијско испитивање концентрација азотних материја у серуму, као златни стандард у лабораторијској дијагностици. С обзиром да су уреа и креатинин најрелевантнији и најчешће испитивани маркери бубрежне функције у свакодневном раду, њихова идентификација у пљувачки је постала нови изазов. У условима смањене гломеруларне филтрације и раста серумских концентрација штетних продуката метаболизма, уремијски токсини пасивном дифузијом из серума доспевају до пљувачних жлезда, односно пљувачке (88, 89). Xia и сар. (90) налазе висок степен позитивне корелације између серумских и пљувачних вредности урее и креатинина, како код пацијената са ХБИ тако и код здравих особа. Међутим, Davidovich и сар. (91) испитивањем наведених параметара долазе до истих резултата само код оболелих, наводећи да је неопходно постојање високе концентрације уремијских токсина у серуму како би лабораторијски налаз пљувачке био валидан. Слично истраживање спроводе Lloyd и сар. (92) и утврђују позитивну корелацију за креатинин код преддијализних, хемодијализних и пацијената након трансплантације бубрега. Са друге стране, забележено је испитивање повезаности између концентрације пљувачне урее и степена бубрежног оштећења код пацијената са умереном, тешком и терминалном инсуфицијенцијом (87). На основу објављених истраживања очигледно је да биохемијска композиција пљувачке осим од стадијума бубрежне деструкције зависи и од терапијског третмана ХБИ, првенствено дијализе. Klassen и сар. (93) закључују да процес дијализе доводи до рапидног пада пљувачних вредности урее. Слично, брзи ефекат дијализе документован је у једној студији где се пљувачна концентрација урее смањила за 60% након процеса хемодијализе (48). Могућност лабораторијског испитивања пљувачних биомаркера у циљу процене ефикасности дијализног третмана демонстрирају Dahlberg и сар. (94),

указујући на постојање константног односа између паротидне и серумске урее, пре и након дијализне терапије.

#### **1.4. Секреторни имуноглобулин А (sIgA)**

Са имунолошког становишта, најзначајнија карактеристика одбрамбеног система плувачке је квантитативна доминација sIgA, односно локална синтеза и структурна особеност овог протеина (95). Van Nieuw Amerongen и сар. (96) истичу преминацију sIgA у плувачки податком да је његова заступљеност преко 85% у односу на остале имуноглобулине (IgG и IgM). У односу на исходиште продукције sIgA, постоје две теорије. Према првој, Б-лимфоцити у околини плувачних жлезда синтетишу sIgA након стимулације антигенима који директно продиру кроз изводне канале плувачних жлезда. По другој теорији, sIgA синтетишу стимулирани Б-лимфоцити пореклом из Пајерових плоча црева након њиховог транспорта у плувачне жлезде и трансформацијом у плазма ћелије (97).

##### **1.4.1. Структурна и функционална специфичност**

Секреторни IgA (sIgA) постоји у облику две субкласе, sIgA1 и sIgA2, са преминацијом sIgA1 у плувачки од 60%. У структурном погледу sIgA плувачке је гликозирани протеин, који чине два мономера (7s) састављена од два пара тешких ( $\alpha$ ) односно лаких пептидних ланаца. Мономере (7s) повезује јота гликопептидни ланац (J-ланац) остваривањем дисулфидне везе. Након повезивања димера са секреторном компонентом (SC) ковалентном везом настаје комплетни молекул sIgA (98). Висока заступљеност ових антитела у усној дупљи резултат је кооперације између плазма ћелија који продукују полимерни облик IgA (pIgA) и епителних ћелија оралне слузокоже који поседују полимерни имуноглобулински рецептор (pIgR). Након повезивања pIgA и pIgR, долази до интрацелуларног транспорта IgA у епителне ћелије, раскидање везе са pIgR и ослобађање антитела у мукозном секрету (99). Као

најзаступљенија имунолошка компонента оралних течности, sIgA има највећи допринос у одбрани оралне слузокоже и површине глеђи од утицаја бактерија. Повезивањем са антигенима, ова антитела спречавају адхеренцију и адсорбцију патогених микроорганизама на површини оралне слузокоже, а тиме заустављају даљу дисеминацију и потенцијалну екстраоралну инфекцију. Russell и сарадници (100) овај механизам називају „имунолошко искључивање“ и описују га као доминантан начин деловања локалних антитела на мукозним површинама организма. Према подацима из литературе, код здравих особа, sIgA у пљувачки достиже нормалне вредности у току шеснаесете године живота након чега ниво остаје непромењен. У односу на пол, поједина истраживања указују да не постоје разлике у вредностима sIgA између мушких и женских особа (101, 102).

#### **1.4.2. Локални имунолошки одговор у условима уремије**

На основу систематског прегледа литературе уочава се мали број истраживања која се односе на испитивање локалног имунолошког одговора усне дупље у условима бубрежне инсуфицијенције. Иреверзибилно оштећење бубрежне функције праћено је оксидативним стресом, малнутрицијом, потрошњом протеина и стањем системске инфламације (103). Проинфламаторна реакција међутим, није праћена нормалним одговором урођеног и стећеног имунитета. Заправо, сложени механизми активације и контроле ћелија доводе до хипореактивности моноцита и неутрофила, поремећене активације Т-лимфоцита и смањеног броја Б-лимфоцита у крви (104). Ипак, резултати неколико истраживања су показали да стање уремије није праћено супресијом локалног имунолошког одговора усне дупље и поред системске хипопротеинемије. Pallos и сар. (105) утврђују повећане вредности sIgA у пљувачки код пацијената са ХБИ, а неспецифична ћелијска стимулација настала као последица примене синтетичких дијализних мембрана се сматра главним узрочником повећања пљувачне

концентрације sIgA код пацијената на дијализи (106). Међутим, није било могуће пронаћи релевантне податке који објашњавају механизам повећања нивоа sIgA у пљувачки код преддијализних пацијената, односно, не постоји довољан број истраживања која упућују на могућност коришћења sIgA као биомаркера степена бубрежне инсуфицијенције. Према тренутним сазнањима, постоје наводи да је концентрација sIgA у пљувачки условљена и природом етиолошких фактора који доводе до настанка ХБИ. Rostoker и сар. (107) закључују да долази до активације локалног мукозног лимфоидног система усне дупље и повећане продукције sIgA код пацијената са различитим типовима примарног гломерулонефритиса. Са друге стране, Oikawa и сар. (108) указују на повезаност између дијабетес мелитуса и снижене продукције sIgA у пљувачки.

У домаћој литератури није било могуће пронаћи научне радове који се односе на испитивање оралног статуса код пацијената са ХБИ. На основу расположивих података из стране литературе о значају одређивања клиничких, биохемијских и имунолошких параметара у процени оралног и бубрежног стања код ове категорије пацијената, наметнула се потреба за спровођење истраживања у оквиру наше популације.

## **2. ЦИЉЕВИ РАДА**

1. Упоредити објективно стање оралне слузокоже између предидјализних испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, хемодијализних испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (позитивна контролна група) и здравих особа (негативна контролна група) истог пола и животне доби.
2. Упоредити количину нестимулисане пљувачке, рН вредности пљувачке, концентрације урее, креатинина и секреторног имуноглобулина А пљувачке између предидјализних, хемодијализних испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (позитивна контролна група) и здравих особа истог пола и животне доби.
3. Испитати повезаност између серумских и пљувачних концентрација биохемијских параметара код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом.
4. Упоредити микробиолошки налаз у усној дупљи између испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (предидјализних и хемодијализних) и здравих особа (негативна контролна група) истог пола и животне доби.



### **3. ХИПОТЕЗЕ**

X1 Промене оралне слузокоже су значајно више заступљене код преддијализних испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом у односу на хемодијализних и здравих испитаника.

X2 У групи преддијализних испитаника значајно је смањена количина нестимулисана пљувачке и вредности секреторног имуноглобулина А пљувачке, док је значајно повећана рН вредност пљувачке, концентрација урее и креатинина пљувачке у односу на групе хемодијализних и здравих испитаника.

X3 У групи испитаника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (преддијализни и хемодијализни) заступљеност гљива и бактерија у усној дупљи је значајно већа у односу на групу здравих испитаника.

## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### **4.1. Начин избора, величина и конструкција узорка**

Истраживање је спроведено на одељењу за Оралну медицину и пародонтологију, Клинике за стоматологију Војводине, као проспективна студија клиничког типа у периоду од септембра 2014. године до децембра 2015. године.

Узорак су чинили 100 испитаника подељени у три групе:

1. Група преддијализних испитаника (ПД група) је била сачињена од 50 преддијализних пацијената са ХБИ-ом, хоспитализовани на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Војводине. Дијагноза ХБИ је била постављена од стране нефролога, на основу клиничких, лабораторијских, радиолошких анализа и биопсије бубрега.
2. Позитивна контролна група хемодијализних испитаника (КХД група) је била сачињена од 25 пацијената са дијагностикованом ХБИ, хоспитализовани на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Војводине, а који су били на редовној хемодијализној терапији.
3. Негативна контролна група здравих испитаника (КЗ група) је била сачињена од 25 системски здраве особе који су долазили на Клинику за стоматологију Војводине на редован стоматолошки преглед, без тегоба, а који се не разликују по полу и старости ( у рангу од  $\pm 1$  година) у односу на испитанике са ХБИ-ом.

Критеријуми за искључивање из истраживања:

- Пацијенти са дијабетес мелитусом;
- Пацијенти са дегенеративним обољењима пљувачних жлезда (Сјогренов синдром, саркоидоза);
- Пацијенти са малигним обољењем;
- Пацијенти са инфективним обољењима;
- Пацијенти на системској антибиотској, кортикостероидној и имunosупресивној терапији у последња три месеца;
- Пацијенти који редовно користе лекове или суплементе који могу да утичу на имунолошки и микробиолошки статус усне дупље;
- Пацијенти са дијагностикованим психијатриским обољењима.

Регрутовање преддијализних и хемодијализних пацијената је вршено на Клиници за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Војводине у јутарњим часовима (од 7 до 8h). На основу прегледа медицинске документације установљени су неопходни критеријуми за укључивање у истраживање од стране лекара који га спроводи. Након упознавања са предстојећом процедуром и добијања усмене сагласности, пацијенти су били упућени на Одељење за оралну медицину и пародонтологију, Клинике за стоматологију Војводине.

## **4.2. Анкетно испитивање**

За сваког испитаника је попуњен предходно конструисан протокол истраживања (Прилог 1) који је обухватао: демографско-социјалне податке, телесна маса и висина (на основу којих је израчунат индекс телесне масе ВМІ, а који представља однос између телесне масе и квадрата телесне висине изражене у метрима), податке о употреби дувана и алкохола, податке о учесталости посета стоматологу и одржавања

оралне хигијене, податке о системским обољењима, употреби лекова и оралним симптомима (присуство уремичног задаха утврђено је на основу потврдног одговара испитаника на питање лекара да ли задах има непријатан и оштар мирис који подсећа на мирис амонијака). У протокол истраживања су такође уношени подаци из клиничког прегледа, клиничких тестова, лабораторијске анализе пљувачке и микробиолошког испитивања усне дупље. Из медицинске документације преддијализних и хемодијализних испитаника коришћени су подаци о временском трајању ХБИ, дијализној терапији и лабораторијском налазу серума. Јачина гломеруларне филтрације (ЈГФ) оболелих испитаника израчуната је преко клиренса креатинина ( $C_{cr}$ ) на основу вредности серумског креатинина, пола и телесне масе, уз помоћ CG (Cockcroft-Gault) формуле (4).

$C_{cr} = (140 - \text{број година}) \times \text{маса (kg)} \times \text{константа}^* / \text{серумске вредности креатинина (}\mu\text{mol/l)}$

\*константа износи 1.23 за мушки пол; 1.04 за женски пол.

Информација за пацијента/испитаника у писменој форми је достављена сваком пацијенту у циљу детаљног објашњења садржаја истраживања и сврхе употребе добијених резултата. Након упознавања са детаљима, пацијенти су давали писмену сагласност путем информисаног пристанка испитаника да се укључе у истраживање.

### **4.3. Клиничко испитивање**

Код сваког испитаника је спроведен клинички преглед усне дупље на стандардан начин помоћу стоматолошког огледалца и вештачког извора светлости. Патолошке промене оралне слузокоже су биле подељене на црвене лезије (енантем, петехије, екхимозе и хематоми), беле лезије (без leukoedema и linea albe), пигментне лезије, бледило слузокоже и дефекти испод нивоа оралне слузокоже (ерозије и улцерације).

Приликом прегледа дорзалне површине језика утврђено је стање хипертрофије језичног покривача уколико је лекар инспекцијом проценио да су филиформне папиле дуже од 3 mm. Удруженост хипертрофије језичног покривача и наслага било је дефинисано као обложен језик. Спроведени су следећи клинички тестови:

#### **4.3.1. Квалитативно одређивање присуства ксеростомије (тест витроадхезије)**

Стаклени део стоматолошког огледалца је био притиснут на дорзалну површину језика а затим нагло подигнут. Позитиван налаз ксеростомије је утврђен у случају тежег одвајања огледалца са језичног покривача.

#### **4.3.2. Одређивање интензитета саливације (сијалометрија)**

Сви испитаници су били обавештени да не конзумирају храну и напитке, не одржавају оралну хигијену и не употребљавају дуван (уколико су пушачи) два часа пре почетка извођења теста. Сакупљање укупне нестимулисане пљувачке вршено је у јутарњим часовима (од 9 до 11h). Према јасно дефинисаном упутству, испитаници су у седећем положају у стоматолошкој столици са горњим делом тела нагнути према напред, сакупљали пљувачку у стерилну градуисану епрувету преко стакленог левка. Од лекара који спроводи истраживање су добили инструкције да не гутају пљувачку и не говоре у току извођења теста. Након временског периода од 10 минута измерена је количина течне компоненте пљувачке (без пене) према одговарајућој скали епрувете. Количина и време сакупљања пљувачке су коришћене за израчунавање интензитета саливације. Вредност излучене нестимулисане мешовите пљувачке  $\leq 0,1$  ml/min је сматрана хипосаливацијом (109).

#### **4.3.3. Одређивање рН вредности пљувачке**

Одређивање рН вредности пљувачке је било изведено помоћу стандардних рН папирних индикатора са осетљивошћу 0,5 (Neutralit, Merck, Darmstadt, Germany).

Сваком испитанику рН индикатор је био постављен на слузокожу пода усне дупље у трајању од 5 секунди како би пљувачка натопила папир. Промена боје индикатора је била упоређивана са скалом боја и на тај начин прочитана вредност рН пљувачке. Вредности рН од 6.5-7.0 су сматрани нормалним.

#### **4.3.4. Одређивање индекса крварења из интерденталне папиле (Papila Bleeding Index – PBI)**

Одређивање индекса крварења из интерденталне папиле изведено је помоћу Williams-ове сонде која је била апликована у гингивални сулкус на бази интерденталне папиле, на мезијалном аспекту код бочних и дисталном аспекту код фронталних зуба. Након престанка иницијалне резистенције сонда је била померена коронарно према врху интерденталне папиле. Унутар 15 секунди, посматран је индекс крварења горе десно палатинално, горе лево вестибуларно, доле лево лингвално и доле десно вестибуларно. Бодовање је било спроведено на следећи начин: 0-нема крварења, 1-појединачна дискретна крварења тачкастог изгледа, 2-неколико изолованих тачкастих крварења или појава појединачног линијског крварења, 3-интердентални троугао испуњен крвљу кратко након тестирања, 4-профузно крварење (110). Приликом обраде података, за сваког испитаника додељивана је по једна највећа вредност на основу PBI бодовања (просечна вредност PBI није израчунавана).

#### **4.4. Лабораторијско испитивање пљувачке**

За лабораторијско испитивање је коришћена нестимулисана мешовита пљувачка сакупљена у стерилну градуисану епрувету са затварачем (димензије 17x105 mm и запремина 12 ml) за време извођења теста сијалометрије. Сваки узорак пљувачке је у року од два часа транспортован до Одељења за лабораторијску дијагностику Института за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, где је одмах центрифугиран у трајању од 15 минута на 4000 обртаја/мин. Анализа биохемијских и имунолошких

маркера је вршена методом спектрофотометрије односно имунотурбидиметрије помоћу аутоматизованог система Beckman Coulter AU480. Очитане вредности концентрација урее, креатинина и секреторног имуноглобулина А су биле изражаване у mmol/l,  $\mu\text{mol/l}$  односно g/l.

#### **4.4.1. Одређивање концентрације урее**

За квантитативно одређивање урее је био коришћен кинетички UV тест (111). Анализа је спроведена на количини узорка од 2  $\mu\text{l}$  помоћу реагенса Beckman Coulter OSR6134.

Принцип: Хидролизом урее у присуству воде и ензима уреаза ослобађа се амонијум јон и угљен диоксид. Реакцијом амонијум јона, 2-оксиглутарата и никотинамид аденин динуклеотида (NADH) у присуству ензима глутамат дехидрогеназа (GLDH) настаје глутамат и  $\text{NAD}^+$ . Смањење оптичке густине NADH у јединици времена је било пропорционално концентрацији урее.

Линеарност теста је одговарала опсегу концентрација урее од 0.8 до 50 mmol/l. Прописана осетљивост анализатора је износила 0,38 mmol/l. Прецизност теста је била утврђена преко поновљивости између серија: за 1,97 mmol/l, CV=3,25%; за 9,71 mmol/l, CV=2,38%; за 37,40 mmol/l, CV=2,42%.

#### **4.4.2. Одређивање концентрације креатинина**

За квантитативно одређивање креатинина је био коришћен ензимски тест (112). Анализа је спроведена на количини узорка од 7  $\mu\text{l}$  помоћу реагенса Beckman Coulter OSR61204.

Принцип: Као последица серије сукцесивних реакција хидролизе креатинина у присуству неколико ензима (креатининаза, креатиназа, саркозин оксидаза и

пероксидаза) ослобађа се плави пигмент. Промена оптичке густине пигмента на таласној дужини од 600/700 nm је била пропорционална концентрацији креатинина.

Линеарност ензимског теста је одговарала опсегу концентрација креатинина од 4,4 до 4420  $\mu\text{mol/l}$ . Прописана осетљивост анализатора је износила 0,88  $\mu\text{mol/l}$ . Прецизност теста је била утврђена преко поновљивости између серија: за 62,1  $\mu\text{mol/l}$ , CV=2,3%; за 180,2  $\mu\text{mol/l}$ , CV=1,6%; за 908,3  $\mu\text{mol/l}$ , CV=1,5%.

#### **4.4.3. Одређивање концентрације секреторног имуноглобулина А (sIgA):**

За квантитативно одређивање sIgA коришћен је имунотурбидиметријски тест (113). Анализа је спроведена на количини узорка од 1,5  $\mu\text{l}$  помоћу реагенса Beckman Coulter OSR61171.

Принцип: Приликом мешања узорка пљувачке са R1 (Tris buffer, pH=7.2) и R2 (антисерум раствор) компонентом, хумани имуноглобулин А реагује са анти-хуманим IgA антителима стварајући нерастворљиве агрегате. Промена оптичке густине агрегата је била пропорционална концентрацији sIgA.

Линеарност теста је одговарала опсегу концентрација sIgA од 0.1 до 7.0 g/l. Прописана осетљивост анализатора је износила 0,11 g/l. Прецизност теста је била утврђена преко поновљивости између серија: за 1,02 g/l, CV=3,39%; за 2,40 g/l, CV=3,85%; 4,79 g/l, CV=4,01%.

#### **4.5. Микробиолошко испитивање**

Спроведено је у јутарњим часовима (од 9 до 11h) пре извођења клиничких тестова. За сваког испитаника материјал за миколошко и бактериолошко испитивање узет је брисом са површине језика у трајању од 10 – 15 секунди од стране лекара који спроводи истраживање. Брисеви су након тога у року од два часа транспортовани до Завода за микробиологију Института за јавно здравље Војводине у Новом Саду где су



одмах засејавани. За миколошко испитивање материјал је био засејан на Sabouraud декстрозном агару (Difco, Detroit, MI, USA) и инкубиран у аеробним условима на 37 °C током 48 h, а затим још 24 h на собној температури. За идентификацију гљива коришћен је Mackenzie тест герминације. Инокулација бактерија је изведена на крвном, MacConkey агару и тиогликолатним подлогама са декстрозом (Difco, Detroit, MI, USA) у аеробним условима на 37°C, 24/48 h. Преглед засејаних хранљивих подлога након 48 h вршен је у циљу идентификације присуства клинички значајних врста гљива и бактерија у испитиваном материјалу. Испитивање оралног носилаштва гљива из рода *Candida* спроведено је техником испирка усне дупље са физиолошким раствором (114). Након узимања бриса језика, свако од испитаника је добио стерилну пластичну посуду са затварачем (димензије 25x95 mm и запремина 30 ml) у којој се налазило 10 ml стерилног физиолошког раствора (pH=7.2). У присуству лекара који спроводи истраживање, испитаници су добили инструкције да пажљиво мућкају раствор без гутања у трајању од 60 s, а затим исти испљуну у стерилну посуду преко стерилног стакленог левка. Транспортовање оралног испирка је изведено на идентичан начин као и брис језика. Узорак од 0,01 ml је био узет помоћу стерилне езе пречника 3.26 mm, и засејан на Sabouraud декстрозном агару. Након инкубације од 48 h у аеробним условима на 37 °C, раст колонија гљива из рода *Candida* је био идентификован присуством глатких, белих или кремастих колонија. На основу броја изолованих колонија (CFU) одговарајуће подлоге, израчуната је вредност CFU/ml. за орални испирак помоћу формуле  $CFU/ml = 100 \times \text{број изолованих колонија}$ .

#### **4.6. Статистичка обрада података**

На основу прикупљених података креирана је база података која је за потребе статистичке анализе обрађена статистичким пакетом SPSS 14.0 за оперативни систем Windows. Резултати истраживања приказани су табеларно и графички. У складу са

типом података, атрибутивна обележја су приказана у облику учесталости (фреквенција) и релативних односа (процента), а нумеричка путем средњих вредности (аритметичка средина), опсега (минимум и максимум) и мера варијабилитета (стандардна девијација). У раду је испитивано постојање статистички значајних разлика у прикупљеним показатељима између група испитаника, облика и јачине повезаности између показатеља. Утврђивање статистички значајних разлика између група испитаника је за атрибутивна обележја спроведено помоћу  $\chi^2$ - теста или Fisher-овог теста, док су код нумеричких обележја употребљени Студентов т-тест, Анализа варијансе (ANOVA) и Мултиваријатна анализа варијансе (MANOVA). Регресиона анализа употребљена је за утврђивање повезаности између концентрације секреторног IgA и релевантних независних варијабли. Јачина линеарне повезаности између пљувачних и серумских вредности биохемијских параметара утврђена је помоћу Pearson-овог коефицијента корелације. Логистичка регресија употребљена је за утврђивање зависности позитивног миколошког налаза од релевантних независних варијабли. За праг статистичке значајности узета је вероватноћа 5%.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Демографско-социјални подаци

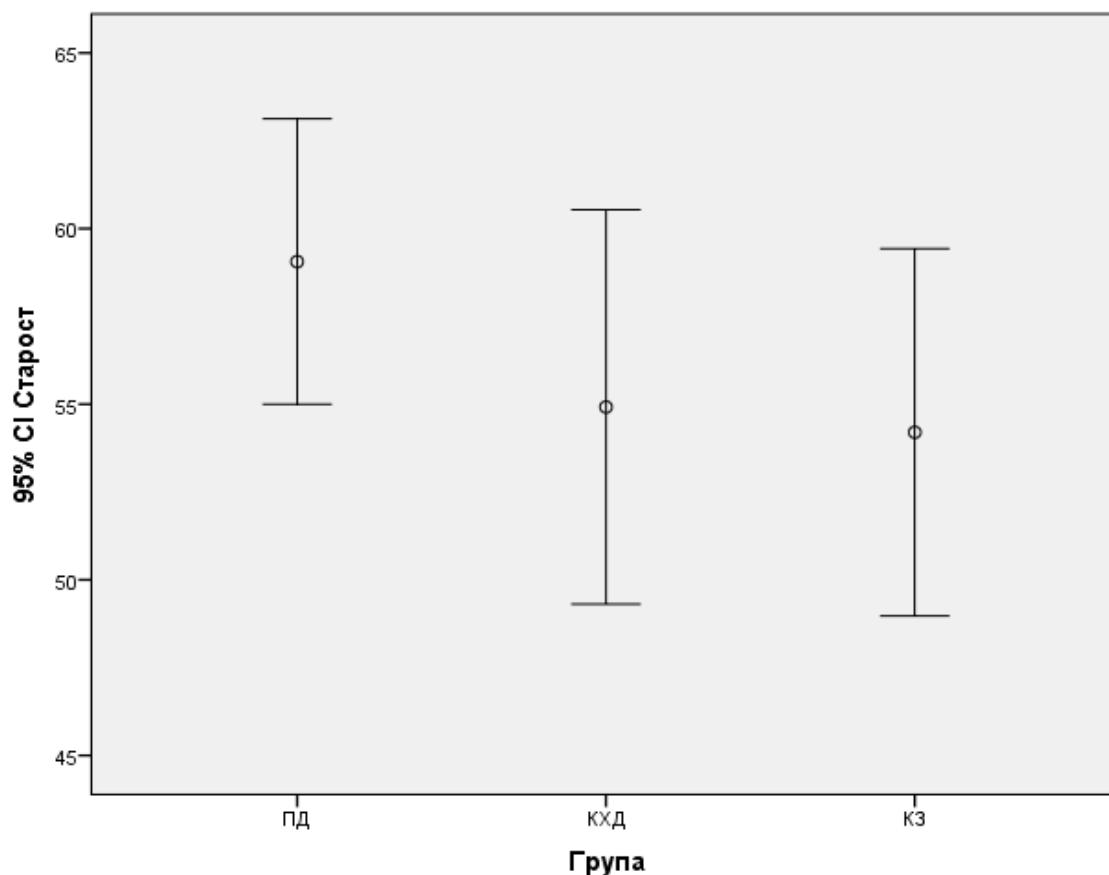
Од укупног броја оболелих било је 65,3% особа мушког и 34,7% женског пола. ПД група је била сачињена од 31 (62%) мушкарца и 19 (38%) жена. Број испитаника мушког и женског пола на хемодијализној терапији је био 18 (72%) односно 7 (28%). КЗ групу су чинили 16 (64%) мушкараца и 9 (36%) жена (Табела 1). Није утврђена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на пол ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=0,747$ ).

Табела 1 Расподела испитаника према полу

Пол		Група			Укупно
		ПД	КХД	КЗ	
Мушки	N	31	18	16	65
	%	62,0%	72,0%	64,0%	65,0%
Женски	N	19	7	9	35
	%	38,0%	28,0%	36,0%	35,0%
Укупно	N	50	25	25	100
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Предијализни испитаници су били просечне старости  $59,06 \pm 14,30$  година, најмлађи је имао 18 а најстарији 82 године. Посматрано у контролним групама, просечна старост хемодијализних и здравих је износила  $54,92 \pm 13,60$  односно  $54,20 \pm 12,67$  године. Најмлађи испитаник на дијализној терапији је био старости 28 година, а најстарији 80. У КЗ групи, најмлађи и најстарији испитаник су имали 34 односно 79 година. Анализа варијансе није потврдила значајне разлике између посматраних група у односу на просечну старост ( $p > 0,05$ ;  $F=1,359$ ) (Графикон 1).

Графикон 1 Расподела испитаника према старости



У укупном узорку утврђено је присуство једног необразованог преддијализног испитаника и одсуство високообразованих пацијената на хемодијализи. Поређењем између група, установљен је приближно подједнак број испитаника са основном, средњом и вишом школом. Уочава се већи проценат здравих особа са високим (16%) и постдипломским (12%) образовањем у односу на преддијализне испитанике где је та заступљеност 3 односно 2%. (Табела 2). Није утврђена значајна разлика према степену образовања између посматраних група ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=12,065$ ).

Табела 2 Расподела испитаника према степену образовања

Степен образовања		Група			Укупно	р вредност
		ПД	КХД	КЗ		
Необразован	N	1	0	0	1	> 0,05
	%	2,0%	0,0%	0,0%	1,0%	
Основни	N	10	6	4	20	> 0,05
	%	20,0%	24,0%	16,0%	20,0%	
Средњи	N	33	17	13	63	> 0,05
	%	66,0%	68,0%	52,0%	63,0%	
Виши	N	1	2	1	4	> 0,05
	%	2,0%	8,0%	4,0%	4,0%	
Високи	N	3	0	4	7	> 0,05
	%	6,0%	0,0%	16,0%	7,0%	
Постдипломски	N	2	0	3	5	> 0,05
	%	4,0%	0,0%	12,0%	5,0%	
Укупно	N	50	25	25	100	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Статистичка анализа је показала да је незапосленост чешће присутна код испитаника на хемодијализи 9 (36%) у односу на преддијализне 13 (26%) и здраве 7 (28%). У поређењу са испитаницима ПД и КХД групе, било је више запослених здравих испитаника. Преко 50% оболелих од ХБИ су били пензионери (Табела 3). Не постоји значајна разлика између посматраних група у односу на запосленост ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=5,204$ ).

Табела 3 Расподела испитаника према запослености

Запослен		Група			Укупно
		ПД	КХД	КЗ	
Да	N	13	9	7	29
	%	26,0%	36,0%	28,0%	29,0%
Не	N	10	3	9	22
	%	20,0%	12,0%	36,0%	22,0%
Пензионер	N	27	13	9	49
	%	54,0%	52,0%	36,0%	49,0%
Укупно	N	50	25	25	100
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## 5.2. Подаци из анамнезе и медицинске документације

Просечна вредност индекса телесне масе (BMI) у ПД групи је била 25,75 kg/m<sup>2</sup>, са утврђеним опсегом од 15,43 kg/m<sup>2</sup> до 40,68 kg/m<sup>2</sup>. Посматрањем контролних група уочавају се приближно подједнаке просечне вредности индекса у износу од 26,68 kg/m<sup>2</sup> код хемодијализних и 26,66 kg/m<sup>2</sup> код здравих (Табела 4). Висина просечних вредности BMI све три групе одговара прекомерној ухрањеношћу, односно предгојазним стањем. Нису утврђене статистички значајне разлике између група у односу на просечне вредности индекса телесне масе (Фишеров тест,  $p > 0,05$ ).

Табела 4 Расподела испитаника према просечним вредностима индекса телесне масе (BMI)

Група	N	X	SD	Минималне вредности	Максималне вредности
ПД	50	257,498	5,18	15,43	40,68
КХД	25	266,754	5,25	18,29	36,33
КЗ	25	266,562	4,62	20,28	39,18
Укупно	100	262,078	5,03	15,43	40,68

У ПД групи било је 11 (22%) пушача, 35 (70%) непушача и 4 (8%) бивших пушача. Обе контролне групе су имале по 4 (16%) пушача. Број здравих и хемодијализних испитаника који никада нису употребљавали дуван је био 20 (80%) односно 16 (64%). Једна здрава особа (4%) и 5 (20%) пацијената на хемодијализи су престали да пуше (Табела 5). Не постоји значајна разлика између група ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=4,538$ ) у односу на употребу дувана.

**Табела 5** Заступљеност употребе дувана у испитиваним групама

Употреба дувана		Група			Укупно
		ПД	КХД	КЗ	
Не	N	35	16	20	71
	%	70,0%	64,0%	80,0%	71,0%
Да	N	11	4	4	19
	%	22,0%	16,0%	16,0%	19,0%
Престао	N	4	5	1	10
	%	8,0%	20,0%	4,0%	10,0%
Укупно	N	50	25	25	100
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Укупно 98% испитаника укључених у истраживање је негирало употребу алкохола. Само 2 (4%) предиајализних испитаника је навело да повремено пије. Не постоји разлика између посматраних група према употреби алкохола ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=2,041$ ).

Према протеклом временском периоду од задње посете стоматолога (Табела 6) не постоји статистички значајна разлика између појединих група ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=13,236$ ). Уколико обе групе оболелих посматрамо заједно, анализа показује да су здраве особе знатно чешће посећивали стоматолога унутар 2 године од спровођења истраживања ( $p < 0,05$ ).

**Табела 6** Расподела испитаника према временском периоду од задње посете стоматолога

Задња посета стоматолога		Група			Укупно
		ПД	КХД	КЗ	
Мање од 2 год	N	21	9	17	47
	%	42,0%	36,0%	68,0%	47,0%
Више од 2 год	N	29	16	8	53
	%	58,0%	64,0%	32,0%	53,0%
Укупно	N	50	25	25	100
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Статистичка анализа је показала да 30-40% испитаника сваке групе оджава оралну хигијену једном или два пута на дан. Уочава се идентична заступљеност повремених одржавања оралне хигијене између група у износу од 4 %. Одсуство одржавања оралне хигијене је навело 15 (30%) преддијализних, 4 (16%) хемодијализних и 2 (8%) здрава испитаника (Табела 7). Нема значајних разлика између група у односу на степен одржавања оралне хигијене ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=6,467$ ).

Табела 7 Расподела испитаника према степену одржавања оралне хигијене

Степен одржавања оралне хигијене		Група			Укупно
		ПД	КХД	КЗ	
Два пута	N	15	8	12	35
	%	30,0%	32,0%	48,0%	35,0%
Једном	N	18	12	10	40
	%	36,0%	48,0%	40,0%	40,0%
Повремено	N	2	1	1	4
	%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
Не одржава	N	15	4	2	21
	%	30,0%	16,0%	8,0%	21,0%
Укупно	N	50	25	25	100
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Просечне концентрације урее у серуму код испитаника ПД и КХД групе су износиле  $26,67 \pm 12,78$  односно  $25,51 \pm 10,10$  mmol/l. Статистичка анализа није потврдила постојање значајних разлика између група оболелих према просечним вредностима серумске урее ( $t = 0,939$ ,  $p = 0,351$ ). Са друге стране, анализа t – теста је показала да су утврђене просечне вредности серумског креатинина у оквиру КХД групе ( $931,40 \pm 392,83$   $\mu\text{mol/l}$ ) биле значајно веће у поређењу са вредностима у ПД групи ( $464,12 \pm 249,86$   $\mu\text{mol/l}$ ), ( $t = 5,424$ ,  $p < 0,001$ ) (Табела 8). Према израчунатим вредностима јачине гломеруларне филтрације није било оболелих у првом стадијуму ХБИ. Посматрањем ПД групе уочава се заступљеност четвртог и петог стадијума код



39 (78%) испитаника. Са друге стране, 2 (8%) испитаника на дијализи је одговарало четвртом стадијуму ХБИ (Табела 9).

**Табела 8 Приказ просечних концентрација урее и креатинина у серуму код пацијената са ХБИ**

Серумска концентрација	Група								p- вредност t теста ПД / КХД
	ПД				КХД				
	X	SD	Min	Max	X	SD	Min	Max	
Уреа (mmol/l)	<b>26,67</b>	12,78	4.20	36.00	<b>25,51</b>	11,42	10.10	49.20	0,351
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>464,12</b>	249,86	78.00	1055,00	<b>931,40</b>	392,83	364,00	2066,00	<b>&lt; 0,001</b>

**Табела 9 Расподела оболелих испитаника према стадијуму ХБИ**

ЈГФ ( $\text{ml/min/1.73m}^2$ )	Стадијум ХБИ	Група				Укупно	
		ПД		КХД			
		N	%	N	%	N	%
$\geq 90$	Први	0	0	0	0	0	0
60-89	Други	3	6	0	0	3	4
30-59	Трећи	8	16	0	0	8	10,7
15-29	Четврти	17	34	2	8	19	25,3
<15	Пети	22	44	23	92	45	60
Укупно		50	100	25	100	75	100

Лекове за хипертензију је користило 34 (68%) испитаника ПД групе, 16 (64%) КХД групе и 6 (24%) КЗ групе. Утврђене су статистичке значајне разлике између (ПД+КХД) и КЗ групе (Фишеров тест,  $p < 0,05$ ). Према подацима из медицинске документације оболелих од ХБИ, утврђено је да су хипертензија (74% ПД; 64% КХД), кардиоваскуларна обољења (44% ПД; 36% КХД) и анемија (34% ПД; 64% КХД) најчешће присутна стања. Анализа је показала да се ПД и КХД групе статистички не разликују према заступљености обољења приказани у Табели 10 (Фишеров тест,  $p < 0,05$ ).

**Табела 10** Заступљеност системских обољења код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом

Системска обољења		ПД (n=50)	КХД (n=25)	ПД+КХД (n=75)	р вредност
Хипертензија	N	37	16	53	> 0,05
	%	74%	64%	71%	
Кардиоваскуларна обољења	N	22	9	31	> 0,05
	%	44%	36%	41%	
Анемија	N	17	16	33	> 0,05
	%	34%	64%	44%	
Обољења дигестивног тракта	N	4	10	14	> 0,05
	%	22%	40%	19%	
Нефроангиосклероза	N	4	3	7	> 0,05
	%	8%	12%	9%	
Гломерулонефритис	N	2	1	3	> 0,05
	%	4%	4%	4%	

### 5.3. Клинички подаци

Промене оралне слузокоже су биле заступљене код 23 (46%) испитаника ПД, 6 (24%) КХД и 3 (12%) КЗ групе. Утврђена је значајна разлика између група у односу на присуство промена оралне слузокоже ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=9,835$ ). Поређењем ПД са контролним групама уочава се већа заступљеност промена код предидијализних са реализованим ризиком грешке  $p = 0,054$  према КХД, и  $p < 0,05$  према КЗ групи. Упркос постојању значајних разлика у односу на заступљеност белих лезија ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=6,383$ ), истиче се одсуство белих лезија у контролним групама. Слични су подаци анализе укупног броја црвених лезија где се поред разлике између група ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=9,656$ ) уочава њихово присуство код само 3 (12%) КХД односно 2 (8%) КЗ испитаника. Најчешћа промена утврђена код 50% испитаника ПД групе је била бледило оралне слузокоже на нивоу значајности  $p < 0,05$  у односу на контролне. Од осталих промена једино су ерозије биле више заступљене код исте категорије испитаника,  $p < 0,05$  (Табела 11).

Табела 11 Заступљеност промена оралне слузокоже у испитиваним групама

Испитиване промене			Група			Укупно	р-вредност $\chi^2$ тест ПД / КХД / КЗ	р-вредност Fisher тест ПД / КХД	р-вредност Fisher тест ПД / КЗ
			ПД	КХД	КЗ				
Беле лезије	Да	N	6	0	0	6	<b>0.041</b>	0.17	0.17
		%	12.00%	0.00%	0.00%	6.00%			
	Не	N	44	25	25	94			
		%	88.00%	100.00%	100.00%	94.00%			
Црвене лезије	Да	N	12	3	2	17	<b>0.008</b>	<b>0.025</b>	<b>0.008</b>
		%	24.00%	12.00%	8.00%	17.00%			
	Не	N	32	22	23	83			
		%	76.00%	88.00%	92.00%	83.00%			
Енантем	Да	N	9	2	2	13	0.331	0.214	0.318
		%	18.00%	8.00%	8.00%	13.00%			
	Не	N	41	23	23	87			
		%	82.00%	92.00%	92.00%	87.00%			
Петехије	Да	N	5	0	0	5	0.072	0.123	0.162
		%	10.00%	0.00%	0.00%	5.00%			
	Не	N	45	25	25	95			
		%	90.00%	100.00%	100.00%	95.00%			
Екхимозе	Да	N	0	1	0	1	0.22	0.333	/
		%	0.00%	4.00%	0.00%	1.00%			
	Не	N	50	24	25	99			
		%	100.00%	96.00%	100.00%	99.00%			
Хематоми	Да	N	1	1	0	2	0.6	0.559	0.667
		%	2.00%	4.00%	0.00%	2.00%			
	Не	N	49	24	25	98			
		%	98.00%	96.00%	100.00%	98.00%			
Пигментације	Да	N	3	1	0	4	0.458	0.593	0.546
		%	6.00%	4.00%	0.00%	4.00%			
	Не	N	47	24	25	96			
		%	94.00%	96.00%	100.00%	96.00%			
Бледило слузокоже	Да	N	25	6	1	32	<b>0.0002</b>	<b>0.027</b>	<b>&lt;0.001</b>
		%	50.00%	24.00%	4.00%	32.00%			
	Не	N	25	19	24	68			
		%	50.00%	76.00%	96.00%	68.00%			
Ерозије	Да	N	11	0	0	11	0.002	0.008	0.008
		%	22.00%	0.00%	0.00%	11.00%			
	Не	N	39	25	25	89			
		%	78.00%	100.00%	100.00%	89.00%			
Улцерације	Да	N	0	1	0	1	0.22	0.333	/
		%	0.00%	4.00%	0.00%	1.00%			
	Не	N	50	24	25	99			
		%	100.00%	96.00%	100.00%	99.00%			

Анализом укупног броја испитиваних промена на језику није утврђена статистички значајна разлика између група ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2=4,889$ ). У односу на заступљеност географског језика, фисура на језику, ромбоидног глоситиса, импресија, сапетог и увећаног језика нису утврђене разлике ( $p > 0,05$ ). У Табели 12 приказане су само појединачне промене где је резултат  $\chi^2$  теста био значајан ( $p < 0,05$ ). Додатним поређењем са КХД групом резултати Фишеровог теста су показали да је значајно већи број предидијаљних испитаника имао обложен језик у средњој и увећане филиформне папиле и задњој трећини ( $p < 0,05$ ), док је гранична значајност утврђена у односу на присуство обложеног језика у задњој ( $p=0,057$ ) и увећаних филиформних папила у средњој трећини ( $p=0,051$ ). Према истим променама укључујући и губитак филиформних папила анализа је показала постојање значајне разлике у односу на КЗ групу ( $p < 0,05$ ).

**Табела 12 Заступљеност промена на језику према којих је утврђена значајна разлика између испитиваних група**

Испитиване промене			Група			Укупно	p- вредност $\chi^2$ тест ПД / КХД / КЗ	p- вредност Fisher тест ПД/ КХД	p- вредност Fisher тест ПД / КЗ
			ПД	КХД	КЗ				
Обложен језик, задња 1/3	Да	N	25	7	4	36	<b>0.01</b>	0.057	<b>0.004</b>
		%	50.00%	28.00%	16.00%	36.00%			
	Не	N	25	18	21	64			
		%	50.00%	72.00%	84.00%	64.00%			
Обложен језик, средња 1/3	Да	N	18	3	0	21	<b>0.001</b>	<b>0.025</b>	<b>&lt;0.001</b>
		%	36.00%	12.00%	0.00%	21.00%			
	Не	N	32	22	25	79			
		%	64.00%	88.00%	100.00%	79.00%			
Филиформне папиле >3mm, задња 1/3	Да	N	24	6	4	34	<b>0.011</b>	<b>0.038</b>	<b>0.006</b>
		%	48.00%	24.00%	16.00%	34.00%			
	Не	N	26	19	21	66			
		%	52.00%	76.00%	84.00%	66.00%			
Филиформне папиле >3mm, средња 1/3	Да	N	16	3	0	19	<b>0.002</b>	0.051	<b>0.001</b>
		%	32.00%	12.00%	0.00%	19.00%			
	Не	N	34	22	25	81			
		%	68.00%	88.00%	100.00%	81.00%			
Губитак филиформних папила	Да	N	8	1	0	9	<b>0.044</b>	0.127	<b>0.032</b>
		%	16.00%	4.00%	0.00%	9.00%			
	Не	N	42	24	25	91			
		%	84.00%	96.00%	100.00%	91.00%			

Према одговарајућем бодовању индекса крварења из интерденталне папиле РВІ (Papilla bleeding index) приказан у Табели 13, статистичка анализа истиче значајне разлике између група само у односу на стање без крварења гингиве ( $p < 0.001$ ). С обзиром да између ПД и КХД групе није било разлика ( $p > 0,05$ ) спроведено је поређење између оболелих и здравих. Утврђено је да код већег броја здравих особа није било крварења из интерденталне папиле ( $p < 0.001$ ).

**Табела 13** Расподела испитаника према бодовању индекса крварења из интерденталне папиле РВІ (Papilla bleeding index)

РВІ	Бод	Група			Укупно	р- вредност $\chi^2$ тест ПД / КХД / КЗ	р- вредност Fisher тест ПД / КХД	р- вредност Fisher тест ПД+КХД / КЗ	
		ПД	КХД	КЗ					
Не може да се утврди	/	N	22	8	5	35	/	/	/
		%	44%	32%	20%	35%			
Нема крварења	0	N	4	5	16	25	<b>&lt;0.001</b>	0.13	<b>&lt;0.001</b>
		%	8%	20%	64%	25%			
Појединачна тачкаста крварења	1	N	12	7	2	21	0.169	0.456	0.053
		%	24%	28%	8%	21%			
Неколико тачкастих/линијско крварење	2	N	8	3	1	12	0.321	0.466	0.141
		%	16%	12%	4%	12%			
Крварење интерденталног троугла	3	N	3	1	1	5	0.9	0.593	0.633
		%	6%	4%	4%	5%			
Профузно крварење	4	N	1	1	0	2	0.6	0.559	0.561
		%	2%	4%	0%	2%			

Сличне просечне вредности КЕП индекса су утврђене код обе групе оболелих од ХБИ и ниже у КЗ групи (Табела 14). Иако резултат анализе варијансе упућује на граничну значајност ( $p = 0.062$ ), не може се сматрати да постоје статистички значајне разлике између група с обзиром на величину узорка ( $p > 0,05$ ;  $F=2,857$ ).

Табела 14 Заступљеност просечних вредности КЕП индекса у испитиваним групама

Група	N	X	SD	Минималне вредности	Максималне вредности
ПД	50	21.52	9.197	3	32
КХД	25	20.8	8.761	6	32
КЗ	25	16.24	9.671	0	32
Укупно	100	20.02	9.383	0	32

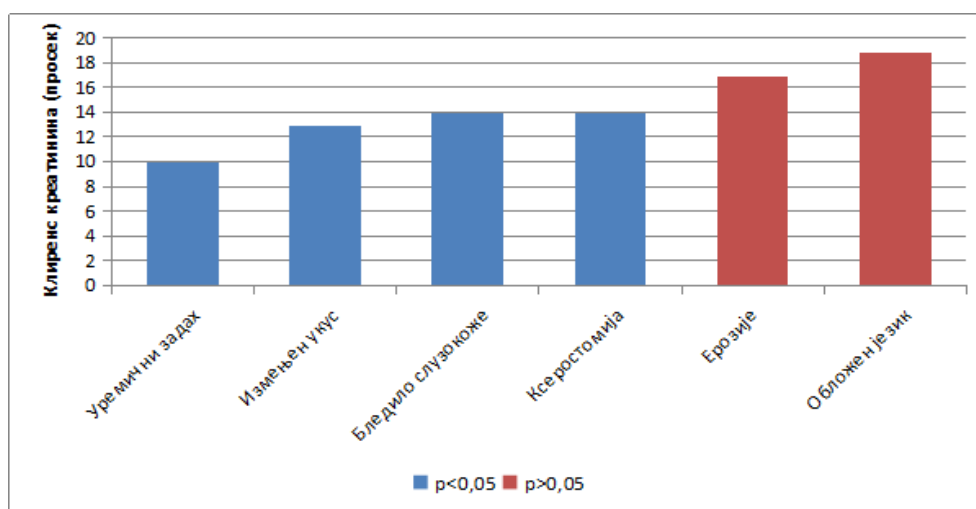
Присуство ксеростомије навело је 40 (80%) предидјализних и 15 (60%) хемодијализних испитаника, иако је тестом витроадхезије овај симптом утврђен код 10 (20%) ПД и 3 (12%) КХД испитаника. Анализа је показала постојање значајне разлике између група у односу на ксеростомију, измењен осећај укуса и уремични задах ( $p < 0,001$ ). С обзиром да су само две здраве особе навеле по један симптом, спроведено је поређење између група оболелих. Знатно већи број испитаника ПД групе је навело осећај измењеног укуса ( $p < 0,05$ ), док је у погледу ксеростомије постојала гранична значајност ( $p = 0.060$ ). Није било разлика у односу на уремични задах ( $p > 0,05$ ) између ПД и КХД групе (Табела 15).

Посматрањем само оболелих испитаника (ПД+КХД), испитана је повезаност између функције бубрега и статистички значајних клиничких налаза. Анализа t-теста је показала да су просечне вредности клиренса креатинина код испитаника са бледилом оралне слузокоже, уремичним задахом, ксеростомијом и измењеним укусом значајно мање ( $p < 0,05$ ) у поређењу са вредностима утврђеним код испитаника без наведених промена. У односу на ерозије и обложен језик нису утврђене значајне разлике према вредностима просечног клиренса креатинина ( $p > 0,05$ ) (Графикон 2).

Табела 15 Заступљеност оралних симптома у испитиваним групама

Испитивани симптоми		Група				Укупно	p-вредност $\chi^2$ тест ПД / КХД / КЗ	p- вредност Fisher тест ПД / КХД	p- вредност Fisher тест ПД / КЗ
		ПД	КХД	КЗ					
Печење	Да	N	4	0	1	5	0.314	0.189	0.659
		%	8.00%	0.00%	4.00%	5.00%			
	Не	N	46	25	24	95			
		%	92.00%	100.00%	96.00%	95.00%			
Жарење	Да	N	1	0	0	1	0.603	0.667	0.999
		%	2.00%	0.00%	0.00%	1.00%			
	Не	N	49	25	25	99			
		%	98.00%	100.00%	100.00%	99.00%			
Измењен укус	Да	N	30	9	1	40	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.043</b>	<b>&lt;0.001</b>
		%	60.00%	36.00%	4.00%	40.00%			
	Не	N	20	16	24	60			
		%	40.00%	64.00%	96.00%	60.00%			
Ксеростомија	Да	N	40	15	0	55	<b>&lt;0.001</b>	0.06	<b>&lt;0.001</b>
		%	80.00%	60.00%	0.00%	55.00%			
	Не	N	10	10	25	45			
		%	20.00%	40.00%	100.00%	45.00%			
Уремични задах	Да	N	16	6	0	22	<b>&lt;0.001</b>	0.452	<b>&lt;0.001</b>
		%	32.00%	24.00%	0.00%	22.00%			
	Не	N	34	17	25	76			
		%	68.00%	76.00%	100.00%	76.00%			
Отежано гутање / говор	Да	N	7	2	0	9	0.133	0.365	0.088
		%	14.00%	8.00%	0.00%	9.00%			
	Не	N	43	23	25	91			
		%	86.00%	92.00%	100.00%	91.00%			

Графикон 2 Однос бубрежне функције и значајних клиничких манифестација утврђених код оболелих испитаника



#### 5.4. Подаци клиничких и лабораторијских налаза пљувачке

Хипосаливација је била утврђена код 14 (28%) испитаника ПД и 4 (16%) КХД групе. Сви испитаници КЗ групе су имали нормалне вредности интензитета саливације. Статистичка анализа је показала постојање значајних разлика између посматраних група у односу на присуство хипосаливације ( $p < 0,05$ ). У поређењу са КЗ групом, уочава се значајно већи број предиајализних са утврђеним вредностима  $\leq 0,1$  ml/min (Фишеров тест,  $p < 0,05$ ). Према наведене граничне вредности испитаници ПД и КХД групе се нису значајно разликовали (Фишеров тест,  $p > 0,05$ ) (Табела 16).

С обзиром да је хипосаливација утврђена само код пацијената са ХБИ, спроведено је поређење оболелих испитаника (ПД+КХД) са и без смањеног лучења пљувачке према налазима клиничког и микробиолошког испитивања. Фишеровим тестом није потврђена значајна разлика у односу на ксеростомију ( $p > 0,05$ ), измењен осећај укуса ( $p > 0,05$ ), уремични задах ( $p > 0,05$ ), бледило слузокоже ( $p > 0,05$ ) и обложен језик ( $p > 0,05$ ). Код значајно већег броја испитаника са хипосаливацијом утврђен је позитиван миколошки налаз са реализованим ризиком грешке,  $p = 0,062$ .

Табела 16 Расподела испитаника према граничне вредности за хипосаливацију

Интензитет саливације (ml/min)		Група			Укупно	p- вредност $\chi^2$ тест ПД / КХД / КЗ	p- вредност Fisher тест ПД/ КХД	p - вредност Fisher тест ПД / КЗ	
		ПД	КХД	КЗ					
$\leq 0,1$	Да	N	14	4	0	<b>0.011</b>	0.390	<b>0.003</b>	
		%	28%	16%	0%				18%
	Не	N	36	21	25				82
		%	72%	84%	100%				82%



Мултиваријантна анализа варијансе (MANOVA) је спроведена у циљу поређења испитиваних пљувачних параметара (сијалометрија, рН пљувачке, концентрације урее, креатинина и секреторног IgA) између све три групе. Статистика теста  $F = 14,592$  и придружена  $p$  вредност ( $p < 0,001$ ) показују постојање значајне разлике у пљувачним параметрима између ПД, КХД и КЗ групе. Поређењем појединачних параметара између група, униваријантна анализа варијансе је показала постојање статистички значајне разлике у односу на просечне вредности сијалометрије, рН пљувачке, концентрације урее и креатинина ( $p < 0,001$ ). Према просечних вредности секреторног IgA није било значајних разлика ( $p > 0,05$ ) (Табела 17).

**Табела 17 Просечне вредности пљувачних параметара у испитиваним групама**

Пљувачне вредности	Група												P
	ПД				КХД				КЗ				
	X	SD	Min	Max	X	SD	Min	Max	X	SD	Min	Max	
Сијалометрија (ml/min)	<b>0.21</b>	0.14	0.01	0.68	<b>0.30</b>	0.16	0.1	0.66	<b>0.51</b>	0.19	0.2	0.9	<b>&lt;0.001</b>
рН	<b>7.11</b>	0.57	6.00	8.00	<b>6.88</b>	0.22	6.5	7	<b>6.52</b>	0.49	5.5	7.5	<b>&lt;0.001</b>
Уреа (mmol/l)	<b>18.75</b>	9.63	1.70	36.00	<b>18.53</b>	8.14	0.8	43	<b>4.65</b>	2.08	2.8	10.3	<b>&lt;0.001</b>
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>38.32</b>	33.71	4.40	135.56	<b>74.48</b>	60.14	4.8	252.08	<b>4.60</b>	1.64	4.6	11.8	<b>&lt;0.001</b>
IgA (g/l)	<b>0.20</b>	0.15	0.04	0.78	<b>0.23</b>	0.14	0.11	0.68	<b>0.15</b>	0.07	0.12	0.38	0.081

У циљу поређења пљувачних параметара између ПД и контролних група спроведена је *post hoc* анализа (Табела 18). Предијализни испитаници су имали значајно смањен интензитет саливације у односу на испитанике КХД и КЗ групе (LSD тест,  $p < 0,05$ ). Поређењем вредности рН пљувачке Games-Howell-им тестом истичу се значајно веће вредности у односу на здраве ( $p < 0,05$ ) и сличне у односу на КХД групу ( $p > 0,05$ ). Истим тестом анализирани су биохемијски параметри и утврђено је да у односу на КХД групу предијализни испитаници имају већу концентрацију урее ( $p >$

0,05) и мању концентрацију креатинина ( $p < 0,05$ ). У поређењу са здравим, испитаници ПД групе су имали значајно веће вредности и урее ( $p < 0,05$ ) и креатинина ( $p < 0,05$ ). Нису утврђене значајне разлике између ПД и контролних група према концентрацији секреторног IgA ( $p > 0,05$ ).

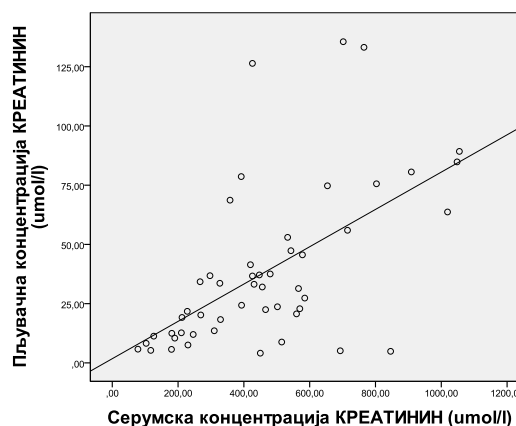
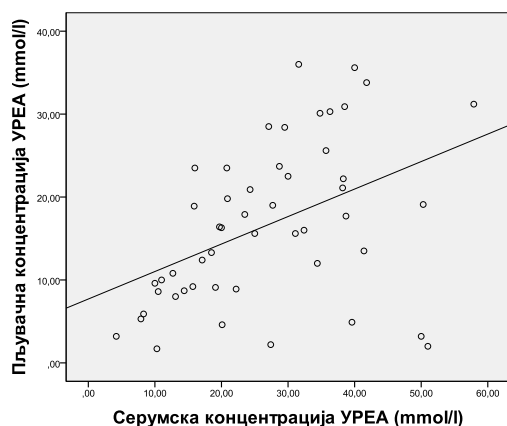
**Табела 18 Приказ утврђених статистичких разлика у вредностима пљувачних параметара између ПД и контролних група**

Пљувачне вредности	Група I	Група II	Разлика просечних вредности (I-II)	Стандардна грешка	P-вредност	Статистички тест за поређење између група
Сијалометрија (ml/min)	ПД	КХД	-0.0976	0.03878	<b>0.013</b>	LSD
		КЗ	-0.3048	0.03878	<b>0.000</b>	
pH	ПД	КХД	0.05	0.09183	0.82	Games-Howell
		КЗ	0.41	0.12754	<b>0.04</b>	
Уреа (mmol/l)	ПД	КХД	0.218	2.12282	0.62	Games-Howell
		КЗ	11.896	1.42467	<b>0.000</b>	
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	ПД	КХД	-36.1692	12.93779	<b>0.023</b>	Games-Howell
		КЗ	33.7176	4.77785	<b>0.000</b>	
IgA (g/l)	ПД	КХД	-0.0322	0.03425	0.618	Games-Howell
		КЗ	0.0502	0.02526	0.123	

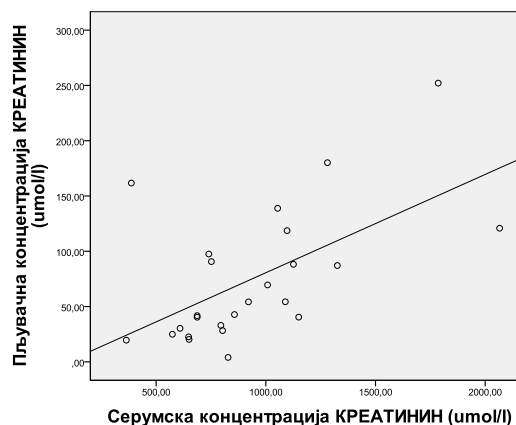
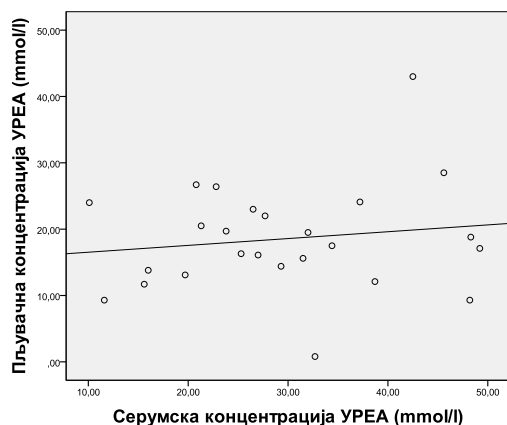
За све испитанике са ХБИ-ом спроведено је испитивање степена линеарне повезаности између пљувачних и серумских концентрација уремијских токсина. Унутар ПД групе постојала је значајна позитивна корелација за уреу ( $r = 0,440$ ;  $p < 0,05$ ) и креатинин ( $r = 0,584$ ;  $p < 0,05$ ). Код испитаника КХД групе такође је постојала значајна повезаност за креатинин ( $r = 0,581$ ;  $p < 0,05$ ), међутим није утврђен линеаран однос између пљувачних и серумских вредности урее ( $r = 0,145$ ;  $p > 0,05$ ) (Графикон 3).

**Графикон 3 Повезаност између плувачних и серумских вредности уреје односно креатинина код обе групе оболелих од ХБИ**

Предијализни испитаници



Хемодијализни испитаници



С обзиром да су у оквиру ПД и КХД групе утврђене веће просечне вредности секреторног IgA (g/l) према КЗ групи, покушано је да се испита од којих фактора зависи плувачна концентрација овог протеина код оболелих испитаника. Фактори предикције односно независне варијабле у моделу су приказане у Табели 19. У оквиру ПД групе коефицијент детерминације  $R^2$  објашњава 44,7% варијација у концентрацији секреторног IgA (g/l). Анализом варијансе потврђена је статистичка значајност линеарног модела између концентрације IgA и испитиваних фактора ( $F = 4,85$ ;  $p < 0,001$ ). Резултати t- теста показују да су једино сијалометрија ( $p < 0,001$ ) и концентрација уреје (mmol/l) ( $p = 0,048$ ) у домену статистичке значајности. Под претпоставком да вредност осталих фактора остане непромењена, бета коефицијент (B)

модела указује да уколико се концентрација уреје увећа за 1 mmol/l, концентрација секреторног IgA се у просеку увећава за 0,005 g/l, односно уколико се вредност сијалометрије повећа за 1 ml/min, концентрација секреторног IgA се у просеку смањује за 0,585 g/l. За КХД групу коефицијент детерминације  $R^2$  објашњава 19,3% варијација у концентрацији секреторног IgA (g/l), међутим модел није значајан ( $F = 0,58$ ;  $p > 0,05$ ).

**Табела 19** Анализа фактора који могу утицати на промену концентрације секреторног IgA пљувачке код обе групе оболелих од ХБИ

Група	Фактори предикције за конц. IgA	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент	t- тест	P	Anova	P	R <sup>2</sup>
		B	Стандардна грешка	Beta					
ПД	Пол	0.021	0.039	0.07	0.537	0.594	4.850	<b>0.000</b>	0.447
	Старост	-0.001	0.001	-0.135	-1.045	0.302			
	<b>Уреа (mmol/l)</b>	<b>0.005</b>	0.002	0.324	2.035	<b>0.048</b>			
	Креатинин (umol/l)	0.001	0.001	0.215	1.378	0.176			
	Позитиван налаз Candida	-0.008	0.037	-0.029	-0.228	0.821			
	Дужина трајања ХБИ	0.003	0.002	0.195	1.547	0.129			
	<b>Сијалометрија (ml/min)</b>	<b>-0.585</b>	0.146	-0.55	-4.016	<b>0.000</b>			
КХД	Пол	0.003	0.078	0.009	0.034	0.973	0.580	0.763	0.193
	Старост	0.003	0.003	0.306	1.036	0.315			
	Уреа (mmol/l)	-0.005	0.005	-0.288	-1.057	0.305			
	Креатинин (umol/l)	0	0.001	0.169	0.493	0.628			
	Позитиван налаз Candida	-0.085	0.069	-0.311	-1.229	0.236			
	Дужина трајања ХБИ	0.001	0.003	0.125	0.539	0.597			
	Сијалометрија (ml/min)	-0.032	0.208	-0.038	-0.154	0.879			

## 5.5. Микробиолошки подаци

Орална кандидијаза је била утврђена код 9 (18%) преддијализних, 3 (12%) хемодијализних и код 2 (8%) здравих испитаника где је позитиван миколошки налаз био удружен са обложеним језиком. Позитиван микробиолошки налаз бриса језика је био утврђен код 26 (52%) преддијализних, 12 (48%) хемодијализних и 6 (24%) здравих испитаника (Табела 20). Посматрањем миколошког налаза код пацијената оболелих од ХБИ уочава се мала заступљеност гљиве *Candida albicans* утврђена само код 3 (6%) испитаника ПД групе. Са друге стране, истиче се доминација гљива *non-albicans*

*Candida* врсте, изоловане код 21 (42%) испитаника ПД и 11 (44%) КХД групе. Анализа КЗ групе указује на већу заступљеност позитивног налаза гљиве *Candida albicans* у износу од 5 (20%), док су *non-albicans Candida* врсте биле изоловане само код једног здравог испитаника. Позитиван бактериолошки налаз је био утврђен само код оболелих од ХБИ у приближно истом проценту у ПД (14%) и КХД (16%) групи. Статистичка анализа је показала да не постоје значајне разлике између ПД и КХД групе у односу на позитиван микробиолошки налаз бриса језика (Фишеров тест,  $p > 0,05$ ). Међутим, поређењем са КЗ групом, гљиве и бактерије су биле значајно више заступљене код пацијената оболелих од ХБИ (Фишеров тест,  $p < 0,05$ ).

Табела 20 Приказ микробиолошког налаза бриса језика у испитиваним групама

Микробиолошки налаз бриса језика	Група											
	ПД				КХД				КЗ			
	У малом броју		У великом броју		У малом броју		У великом броју		У малом броју		У великом броју	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	-	0%	3	6%	-	0%	-	0%	5	20%	-	0%
<i>Candida spp</i>	11	22%	10	20%	4	16%	7	28%	1	4%	-	0%
Бактерије	5	10%	2	4%	3	12%	1	4%	-	0%	-	0%

Применом бинарне логистичке регресије покушано је да се испита који фактори могу утицати на позитиван миколошки налаз код обе групе оболелих посматрани заједно. Nagelkerke коефицијент детерминације показује 15,9% варијација у миколошком налазу протумачено варијацијама у полу, старости, употребе дувана, сијалометрији и присуству мобилне протезе. На основу  $p$  – вредности приказане у Табели 21, може се закључити да једино вредности сијалометрије утичу на присуство гљива ( $p < 0,05$ ). Обрадом података, статистички програм је за  $B$  коефицијент доделио негативан предзнак јер је утврђено да повећање интензитета саливације за 1 ml/min

смањује вероватноћу да испитаник има позитиван миколошки налаз за 97,2% (1-0,028), под претпоставком да остали параметри остану непромењени. Међутим, да би испитали у којој мери пад интензитета саливације (статистички потврђен код оболелих испитаника) утиче на присуство гљива у усној дупљи, утврђен је количник вероватноће за позитивне вредности В коефицијента,  $\exp(+3,564)=35,304$ . Анализа показује да са смањењем интензитета саливације за 1 ml/min, вероватноћа да испитаник има позитиван миколошки налаз се повећава 35 пута.

**Табела 21** Анализа фактора ризика за присуство гљива код испитаника са ХБИ

Фактори ризика	В	Стандардна грешка	Wald	Df	p-вредност	Количник вероватноће $\text{Exp}(В)$	95% интервал поверења за $\text{Exp}(В)$	
							Горњи	Доњи
Пол	-0.632	0.531	1.416	1	0.234	0.532	0.188	1.505
Старост	0.005	0.021	0.054	1	0.816	1.005	0.965	1.046
Употреба дувана	-1.089	0.677	2.585	1	0.108	0.337	0.089	1.269
<b>Сијалометрија (ml/min)</b>	<b>-3.564</b>	<b>1.805</b>	<b>3.899</b>	<b>1</b>	<b>0.048</b>	<b>0.028</b>	<b>0.001</b>	<b>0.974</b>
Мобилна протеза	0.397	0.585	0.460	1	0.498	1.487	0.472	4.683

Испитивањем носилаштва гљива из рода *Candida* утврђене су просечне вредности броја колонија (CFU/ml) у оралном испирку код све три групе испитаника (Табела 22). Уочава се значајно већи број колонија код обе групе оболелих од ХБИ, између којих није утврђена значајна статистичка разлика ( $p > 0,05$ ;  $t = 0,686$ ). Студентов t-тест показује да је код оболелих од ХБИ изолован значајно већи број гљивичних колонија у односу на здраве ( $p < 0,05$ ;  $t = 74,262$ ).

**Табела 22 Заступљеност просечних вредности броја гљивичних колонија (CFU/ml) у оралном испирку код све три групе испитаника**

Група	N	X	Стандардна девијација	Стандардна грешка	р-вредност t-тест ПД / КХД	р-вредност t-тест (ПД +КХД) / КЗ
ПД	50	<b>3012,00</b>	9,306,716	1,316,168	0,495	<b>0,012</b>
КХД	25	<b>1620,00</b>	5,671,420	1,134,284		
КЗ	25	<b>88,00</b>	200,666	40,133		
Укупно	100	4720,00	15,178,802	2,490,585		

На основу миколошког налаза бриса језика и оралног испирка, на два начина је спроведено испитивање међусобне повезаности обе методе у циљу објективнијег приказа асимптоматског носилаштва код свих испитаника. За граничне вредности између малог и великог броја колонија оралног испирка су узети статистичка медијана у износу од 950 CFU/ml (Табела 23), односно вредност 400 CFU/ml предложена у литератури (115) (Табела 24). Према одговарајућим поделама,  $\chi^2$ - тестом је у оба случаја утврђена статистички значајна повезаност између миколошког налаза бриса језика и оралног испирка ( $p < 0,001$ ) (Графикон 4).

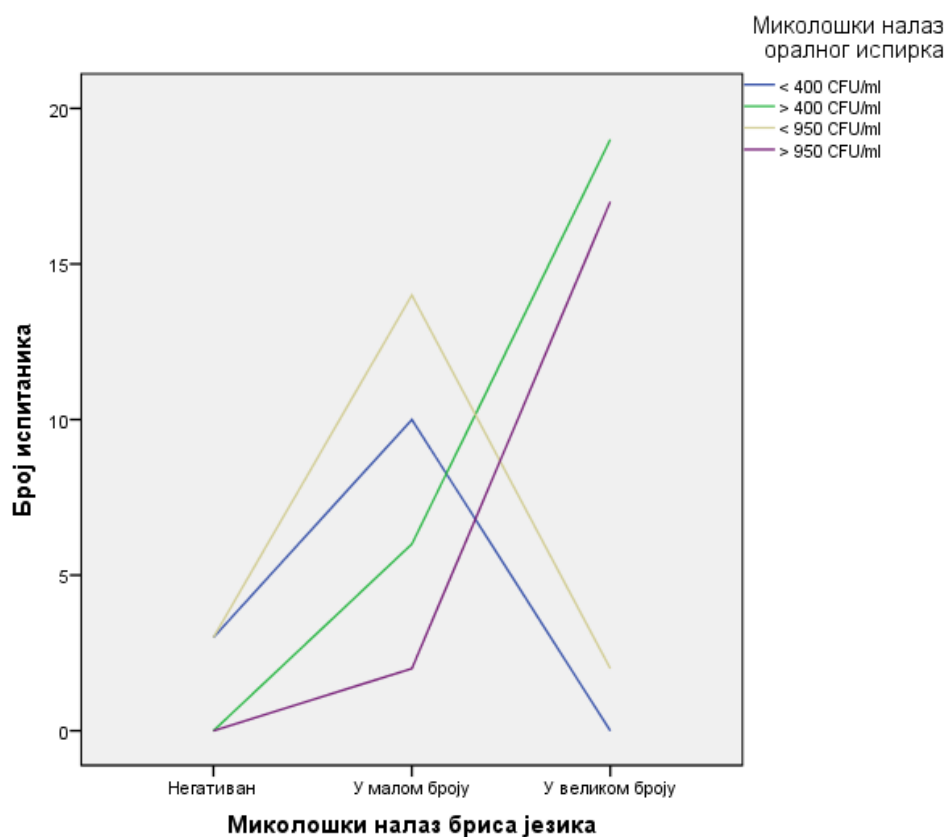
**Табела 23 Расподела свих испитаника према миколошког налаза бриса језика и оралног испирка са утврђеном границом од 950 CFU/ml**

	Миколошки налаз		Орални испирак (CFU/ml)			Укупно
			0	< 950	> 950	
<b>Брис језика</b>	У великом броју	N	1	2	17	20
		%	1.6%	10.5%	89,5%	20%
	У малом броју	N	5	14	2	21
		%	8.1%	73.7%	10.5%	21%
	Негативан	N	56	3	0	59
		%	90.3%	15.8%	0%	59%
Укупно	N	62	19	19	100	
	%	100%	100%	100%	100%	

Табела 24 Расподела свих испитаника према миколошког налаза бриса језика и оралног испирка са утврђеном границом од 400 CFU/ml

	Миколошки налаз		Орални испирак (CFU/ml)			Укупно
			0	< 400	> 400	
Брис језика	У великом броју	N	1	0	19	20
		%	1.6%	0%	76%	20%
	У малом броју	N	5	10	6	21
		%	8.1%	76.9%	24%	21%
	Негативан	N	56	3	0	59
		%	90.3%	23.1%	0%	59%
	Укупно	N	62	13	25	100
		%	100%	100%	100%	100%

Графикон 4 Повезаност између миколошког налаза бриса језика и оралног испирка код свих испитаника





## **6. ДИСКУСИЈА**

У физиолошким условима усна дупља је јединствена средина људског организма где су чврста и мека ткива у непосредно блиском односу, а у исто време константно изложена спољашњим утицајима. Као главни улаз у људско тело поседује импресивне механизме локалне одбране против егзогених токсина и патогена, обезбеђујући на тај начин интегритет оралних ткива. Осим спољашњих фактора, многи унутрашњи системски поремећаји могу да се рефлектују на квалитет оралног здравља манифестацијом оралних промена и симптома. Из тог разлога усна дупља је у литератури описана као огледало општег здравља (116). Имајући у виду да оралне манифестације некада могу бити једини објективни показатељи системског обољења, стоматолозима може припасти кључна улога у раној дијагностици и даљим током болести. Лака доступност ткива усне дупље а посебно пљувачке је још крајем 60-тих година прошлог века заинтригирала научну јавност. Упоредни развој науке и технологије је допринео детаљном испитивању пљувачке у циљу идентификације биомаркера патолошких процеса у организму и стандардизације њихових вредности. Изналажење позитивне корелације између серумских и пљувачних вредности биомолекула, као предуслов валидације лабораторијског налаза је било предмет бројних студија (86, 88, 117-119). Обзиром да је већина пљувачних биомолекула пореклом из серума, лабораторијска анализа пљувачних компоненти у дијагностичке сврхе посебно може бити од значаја у раној асимптоматској фази хроничних обољења (120).

Анализом резултата спроведена је евалуација стања оралних ткива, квантитативних и квалитативних карактеристике пљувачке и микробиолошког статуса усне дупље код оболелих од ХБИ.

## **6.1. Анализа узорка**

Истраживање је било спроведено као проспективна студија клиничког типа у којој је учествовало 100 испитаника подељени у три групе. У складу са дефинисаним критеријумима за искључивање из истраживања формирана је ПД група од 50 преддијализних пацијената са ХБИ-ом, позитивна контролна група (КХД) од 25 хемодијализних пацијената и негативна контролна група (КЗ) од 25 здравих особа. Приликом избора оболелих испитаника посебно треба истаћи да нису укључени пацијенти са дијабетес мелитусом, иако ово обољење се сматра међу водећим етиолошким факторима за ХБИ (121). Разлог томе је више пута документована повезаност између дијабетеса и појаве абнормалности меких ткива усне дупље, пропадања потпорних ткива зуба, поремећаја у саливацији, присуства гљивичних и бактеријских инфекција (122-125). Прегледом доступне литературе забележена су неколико истраживања овог типа са сличном величином узорка, где је број преддијализних испитаника био у опсегу од 10 до 50, хемодијализних од 15 до 45 и здравих од 10 до 64 (87, 126-129).

## **6.2. Анализа демографско-социјалних података**

У погледу доминантне заступљености ХБИ код особа мушког односно женског пола не постоје усаглашени ставови између аутора. На основу годишњих извештаја америчког националног система података за бубрежна обољења (US Renal Data System), за период од 2007 до 2012 године, утврђена је већа заступљеност обољења код особа женског пола (130). Међутим, резултати истраживања спроведени на територији Француске и Кине су показала да је хронична бубрежна болест чешћа код мушкараца (131, 132). Ови подаци могу указивати на постојање географског варијабилитета у односу на распрострањеност обољења између полова. У периоду спровођења овог

истраживања било је 65,3% особа мушког пола, слично резултатима Vots-a и сар. (48) и Lassisi-a и сар. (129) који износе заступљеност од 58,8% односно 71,4%.

Велика епидемиолошка истраживања су показала да се број оболелих од ХБИ значајно повећава након 60-те године животне старости (133, 134). Иако су просечне вредности година у овом истраживању биле нешто ниже (59,06 у ПД и 54,92 у КХД групи) треба нагласити да је изнад наведене границе припадало више од половине оболелих испитаника. Са друге стране, поједини аутори наводе да 5% болесника са ХБИ чине деца, адолесценти и младе особе где хроничитет настаје као последица конгениталних аномалија бубрега, гломерулонефритиса и фокалне гломерулосклерозе (135). У том контексту, 4% испитаника са ХБИ у нашем истраживању су биле особе млађе од 30 година.

Социо-економски статус бубрежних пацијената анализиран је на основу степена образовања и запослености. Резултати показују да су ПД и КХД испитаници најчешће са завршеном средњом школом. Према подацима из домаће литературе, Trbojević и сар. (136) су још пре 20 година спровели истраживање у нашој земљи на сличном узорку и закључили да је већи број бубрежних пацијената са завршеном основном школом. Занимљиво је да резултати истраживања из Шведске, као земље са развијеним социјалним системом, указују да скоро 60% бубрежних пацијената има основни степен образовања (137). Ови подаци упућују на могућност да је систем социјалне и здравствене заштите на овим просторима у последње две деценије допринео повећању броја оболелих од ХБИ са средњим степеном образовања. Приликом анализе запослености треба истаћи важност старосне структуре већина оболелих од ХБИ (134). У овом истраживању половина оболелих испитаника су били пензионери. Стуз и сар. (138) износе идентичан податак и указују да прогресија бубрежне деструкције утиче на

смањење запослености што је у складу са резултатима овог истраживања где је већи број незапослених испитаника било на дијализној терапији.

Према испитиваним демографско-социјалним карактеристикама (пол, старост, степен образовања и запосленост) нису утврђене статистички значајне разлике између све три групе испитаника, што указује на хомогеност узорка.

### **6.3. Анализа података из анамнезе и медицинске документације**

Између аутора досадашњих радова из области нефрологије постоји јасна сагласност да је гојазност независан фактор ризика у настанку ХБИ, а процес дијализе праћен редукцијом телесне масе код великог броја болесника (9). На основу просечних вредности индекса телесне масе (ВМІ) оболели испитаници су били прекомерно ухрањени односно у предгојазним стањем (опсег ВМІ од 25 до 30). С обзиром да нису утврђене значајне разлике у односу на контролну групу здравих, повећање вредности ВМІ се не може издвојити као важан фактор у настанку ХБИ. На узорку од 150 испитаника такође без дијабетеса, Kristic и сар. (139) наводе да се више од половине налази у предгојазним стањем, али такође не истичу значајну повезаност између повећања вредности ВМІ и настанка хроничне бубрежне деструкције. Услед чињенице да су дијабетес и гојазност најчешће повезана стања (140), може се сматрати да је искључивање бубрежних пацијената са дијабетесом најприхватљивије објашњење добијених резултата.

Иако у доступној литератури постоје ставови да је употреба дувана фактор ризика за настанак и развој ХБИ, ипак нема задовољавајућих доказа који потврђују директан негативан утицај дуванског дима. Реггу и сар. (141) на основу студије праћења у трајању од 15 година нису истакли значај употребе дувана у развоју терминалног стадијума бубрежне болести. Резултатима овог истраживања потврђен је изостанак ове

повезаности податком да су преко 70% оболелих били непушачи и одсуством статистичке разлике према КЗ групи. Ипак, треба напоменути да су поједини аутори документовали позитивни утицај одвикавања од пушења на коначан исход бубрежне болести (142). Висока стопа морталитета ових пацијената као последица кардиоваскуларних обољења и добро позната удруженост пушења и артеријске хипертензије (9) указују на неопходност спровођења превентивних стратегија одвикавања од пушења. Слично са употребом дувана, не постоје расположиви подаци у литератури који конзумирање алкохола чврсто доводе у вези са настанком и развојем ХБИ. У овом истраживању практично је искључена могућност испитивања утицаја алкохола, с обзиром да је 98% испитаника навело да не конзумира алкохолна пића.

Према анализи података из стоматолошке анамнезе, оболели испитаници су у последње две године значајно ређе посећивали стоматолога у поређењу са здравим. Иако није било знаћајних разлика између испитаника ПД и КХД групе, уочава се мањи проценат испитаника на дијализи (36%) који редовно посећују стоматолога. У доступним радовима забележени су различити резултати у вези учесталости стоматолошких посета који се углавном евалуирају код дијализних пацијената. Klassen и сар. (93) на узорку од 147 испитаника закључују да је 57% посећивало стоматолога у испитиваном периоду, међутим у другом истраживању на знатно већем узорку, Grubbs и сар. (143) налазе учесталост од само 17,4%. Тежина основног обољења и модификовање животних навика као последица финансирања трошкова намењена за терапијска средства могу бити значајни фактори који доприносе смањеној учесталости стоматолошких посета. Иако у погледу степена одржавања оралне хигијене такође није уочена статистичка значајност, резултати показују да код скоро једне трећине предијализних испитаника у потпуности изостаје навика одржавања оралне хигијене. Узевши у обзир проценат оболелих који не одржавају или то чине повремено, односно

једном дневно, произилази податак да 70% испитаника ПД и 68% КХД групе не спроводи задовољавајућу оралну хигијену. Идентичном анализом Torabi и сар. (144) наводе често одсуство редовног одржавања код 80% пацијената на дијализи на три пута већем узорку. Слично нашим резултатима, тајландски аутори не истичу значајну разлику између група предијализних и хемодијализних (145), што указује да степен хроничитета не утиче на запостављеност оралне хигијене.

Према подацима из медицинске документације и анализе ЈГФ у оквиру ПД групе, уочава се да је скоро 80% испитаника у четвртном односно петом стадијуму инсуфицијенције, што је очекивано с обзиром да у тој фази наступа права клиничка слика уремије и потреба за хоспитализацијом (12). Валидност употребе Cockcroft-Gault модела за процену степена бубрежне функције се огледа у резултатима КХД групе где је код само два испитаника потврђен четврти стадијум, највероватније као последица пада серумских вредности креатинина непосредно након дијализног третмана.

Сагласно ставу већина аутора нефролошких истраживања, већ је истакнуто да је артеријска хипертензија међу водећим факторима ризика за настанак ХБИ (6, 8, 9). Као „традиционални“ фактор у настанку кардиоваскуларних компликација повезаних са ХБИ (146), дијагностикована је код 74% испитаника ПД и 64% КХД групе. Високу заступљеност (преко 90%) налазимо у истраживању Sarafidis-а и сар. (147) који посебно указују на важност спровођења раних дијагностичких мера код ове категорије пацијената у циљу превенције кардиоваскуларних обољења, као најчешћим узрочницима смртог исхода. Анемија услед смањене синтезе еритропоетина и гастринтестинална обољења су добро познате компликације ХБИ који настају углавном у терминалном стадијуму болести (9, 148), што показују резултати овог истраживања, где су ова стања била два пута више заступљена код испитаника на дијализи.

#### **6.4. Анализа клиничких података**

Евалуацијом стања оралне слузокоже потврђена је претпоставка да су промене значајно више заступљене код испитаника ПД групе у односу на контролне. Укупан број промена код преддијализних је био скоро два пута већи у поређењу са хемодијализним болесницима. Ипак, треба истаћи да је клинички здрава орална слузокожа утврђена код више од 50% преддијализних и 75% испитаника на дијализи. У доступној литератури евидентна је различита дистрибуција промена. Proctor и сар. (21) су код 90% преддијализних утврдили бар једну промену оралне слузокоже, док De la Rosa Garcia и сар. (34) на узорку од 130 испитаника исте категорије наводе присуство код знатно мањег броја (36,9%). У оквиру истраживања код пацијената на дијализи, поједини аутори на узорку од 30 испитаника истичу заступљеност промена код преко 80% (149), за разлику од других који у идентичном проценту код 103 пацијената налазе клинички здраву оралну слузокожу (24). У овом истраживању једино је бледило слузокоже било повезано са смањеном јачином гломеруларне филтрације,  $p < 0,05$ . У том контексту, без обзира што је анемија дијагностикована код већег броја испитаника КХД групе, бледило је било присутно код значајно већег броја преддијализних (50%), што указује да краткорочни терапијски ефекат дијализног третмана (150) утиче на побољшање клиничке слике. Ови подаци упућују на могућност тумачења анемичне оралне слузокоже као клиничког показатеља бубрежног оштећења, у стадијумима пре спровођења дијализне терапије. Сличну заступљеност налазимо у истраживању Belazelkovske и сар. (149) који на узорку од 30 преддијализних пацијената утврђују присуство бледила оралне слузокоже у износу од 53,3%. Од осталих статистички значајних промена код испитаника ПД групе истичу се ерозије, међутим није утврђена повезаност са смањеним вредностима клиренса креатинина ( $p > 0,05$ ), те се њихово присуство може објаснити локалном механичком траумом каријесно деструисаним

зубима или мобилним протезама. Резултати клиничког прегледа језика су били у складу са наводима из литературе да је обложен језик најчешће присутна промена код ових пацијената (29, 49, 151). За разлику од методологије примењене у досадашњим радовима, дорзалну површину смо из дидактичких разлога поделили на трећине и утврдили да код бубрежних пацијената доминирају обложен језик у задњој и средњој трећини као и увећане филиформне папиле у истој регији. Специфичност локализације обложеног језика и увећаних филиформних папила код наших пацијената потврђује истраживање кинеских аутора који испитивањем различитих системских обољења долазе до закључка да пацијенти са ХБИ најчешће имају обложен језик у задњој трећини (152). Ипак, није утврђена повезаност ових промена са смањеном јачином гломеруларне филтрације ( $p > 0,05$ ). У погледу губитка филиформних папила где је такође истакнута статистичка значајност, нема пуно података у литератури. Ouyetola и сар. (22) су документовали присуство код малог броја бубрежних пацијената али не истичу важност овог налаза. Клиничким прегледом нису утврђене промене које могу бити суспектне на уремијски стоматитис што је у складу са досадашњим ставовима у литератури о спорадичности овог клиничког ентитета (39, 40, 41). Поједини аутори сматрају да се клиничке форме уремијског стоматитиса могу очекивати код пацијената са пљувачном концентрацијом урее већом од 30 mmol/l (153). Према лабораторијским резултатима овог истраживања, 37,3% од укупног броја оболелих испитаника је одговарало овом критеријуму, што указује да манифестацију ових промена не условљавају само локални токсични производи.

Испитивањем степена инфламације гингиве помоћу одговарајућих вредности индекса крварења из интерденталне папиле (РВІ), није утврђено постојање разлика између појединих група. Додатна анализа је показала да уколико се обе групе оболелих посматрају заједно, значајно већи број испитаника КЗ групе има клинички здраву



гингиву, што је очекивано с обзиром да око 70% оболелих није спроводило адекватну оралну хигијену. За разлику од резултата овог истраживања, Borawski и сар. (154) налазе веће вредности истог индекса код пацијената на хемодијализи. Међутим, треба истаћи да су дијализни пацијенти због кардиоваскуларних компликација често на антикоагулантној терапији која доприноси повећаном крварењу гингиве. Стога је потребно детаљније испитивање стања пародонцијума код ових пацијената јер због утицаја наведене терапије степен инфламације гингиве може да буде погрешно интерпретиран.

Процена квалитета денталног здравља спроведена је помоћу одређивања КЕП индекса као најчешће коришћене методе у оралној епидемиологији денталног каријеса. Просечне вредности у оквиру ПД групе (КЕП=21,52) су биле сличне као у истраживању Maginho-а и сар. (27) (КЕП=20,64) који такође негирају постојање разлика у односу на здраве. Занимљив је податак да Garcez и сар. (155) долазе до истог закључка иако код пацијената са ХБИ утврђују знатно ниже вредности индекса (КЕП=11,29). У прилог нашим резултатима јесте епидемиолошки податак Светске здравствене организације (СЗО), према коме се Република Србија класификује као регион са „високим“ просечним вредностима КЕП индекса, односно већих од 13,9 (156). У том контексту, евидентно је да статистичка разлика између група изостаје као последица високе вредности индекса у групи здравих (КЕП=16,24).

Од широког спектра описаних оралних симптома у литератури, код пацијената са ХБИ у овом истраживању доминирали су ксеростомија, измењен осећај укуса и уремични задах, за које је анализа показала значајну повезаност са смањеном бубрежном функцијом,  $p < 0,05$ . Печење, жарење, отежана функција гутања и говора су такође били заступљени међутим без статистичке значајности. Слично резултатима у оквиру ПД групе (80%), Patil и сар. (26) на узорку од 100 преддијализних пацијената као

најзапаженији орални симптом наводе ксеростомију код 91%. Међутим, анализом 82 пацијената на дијализи, Kho и сар. (29) утврђују мању заступљеност (32,9%) осећаја сувоће усне дупље у поређењу са нашим резултатима (60%). Према тренутним сазнањима одговорни фактори за настанак овог симптома код преддијализних пацијената су смањено лучење пљувачке највероватније као последица раста нивоа ангиотензина II у крви, утицаја неких антихипертензивних лекова, дехидратације, токсичног ефекта серумске урее на пљувачне жлезде и психогених фактора (149). Са друге стране, рестрикција уноса течности између дијализних третмана у циљу превенције хипертензије и срчаног попуштања, сматра се главним фактором који утиче на појаву овог симптома код пацијената на дијализи (157). Осећај измењеног укуса је у овом истраживању био други најчешћи орални симптом присутан код 60% испитаника ПД и 36% КХД групе. Према подацима из доступне литературе, 31-42% пацијената са ХБИ наводи постојање „металног“ укуса (26, 29, 48, 158). Bolton и сар. (37) указују да поремећај перцепције укуса може настати као последица токсичног утицаја азотних материја на централни нервни систем. Међутим, присуство овог субјективног осећаја код пацијената са ХБИ се може објаснити директним утицајем уремијских токсина на густативне рецепторе у усној дупљи, што је у складу са податком да је код обе групе оболелих утврђено значајно повећање пљувачне концентрације урее. У том контексту, Burge и сар. (159) закључују да раст пљувачних вредности диметил и триметил амина (деривата урее) и пад концентрације цинка као последица смањене абсорпције изазване гастроинтестиналним поремећајем утичу на дисфункцију оралних хеморецептора. На измењен осећај укуса може да утиче и смањен интензитет саливације услед инсуфицијентне солубилности натријума, калијума и бикарбоната (160). Ипак, у овом истраживању није потврђена статистичка повезаност између хипосаливације и присуства измењеног осећаја укуса код оболелих испитаника. Значајан податак из литературе којим се може објаснити нешто мања заступљеност овог симптома у оквиру

КХД групе јесте доказан позитиван терапијски учинак хемодијализе на повратак нормалне функције чула укуса (161). Заступљеност уремијског задаха је припадала опсегу од 12 до 49%, сагласно предходним радовима (22, 28, 48, 49). Општи став аутора јесте да задах потиче од амонијачних једињења насталих хидролизом пљувачне урее. С обзиром да смо истакли статистичку значајност у односу на смањене вредности сијалометрије код оболелих, потребно је осврнути се на истраживање Keles-a и сар. (162) који налазе негативну корелацију између амонијачног задаха и количине нестимулисане пљувачке код пацијената са ХБИ.

### **6.5. Анализа клиничких и лабораторијских налаза пљувачке**

Као биолошки флуид комплексног и променљивог састава пљувачка је још раније постала предмет истраживања у циљу добијања клиничких и лабораторијских информација неопходних за рано откривање и праћење тока ХБИ. Према доступним сазнањима, метаболитичке промене у оквиру ХБИ се у усној дупљи манифестују путем промена вредности сијалометрије и рН пљувачке, заједно са повећањем концентрација уремијских токсина (87).

Приликом квантитативне процене функције пљувачних жлезда, просечне вредности сијалометрије у оквиру ПД групе ( $0,21 \pm 0.14$  ml/min) су биле значајно ниже у поређењу на КХД ( $0,30 \pm 0.16$  ml/min) и КЗ ( $0,51 \pm 0.19$  ml/min) групом, али су ипак одговарали нормалној саливацији. Токсично дејство уремијских токсина, медикаментозна терапија, емоционални стрес и малнутриција су могући фактори за постојећу разлику према здравим особама (32, 163). Са друге стране, за статистичку значајност у односу на КХД групу може бити одговоран краткорочни терапијски ефекат дијализног третмана који повећава количину нестимулисане пљувачке (164). Сличне резултате налазимо у прегледном раду Ruosro-a и сар. (30) који анализом 12 студија са укупно 621 испитаника у петом стадијуму ХБИ, износе просечне вредности укупне

нестимулисане пљувачке од 0,22 ml/min. У истраживању Tomas-а и сар. (87) уочавају се нешто веће вредности код преддијализних (0,38±0,14 ml/min) и хемодијализних (0,39±0,13 ml/min) пацијената, без утврђених статистичких разлика. Међутим, потребно је нагласити да су наведени аутори спровели истраживање на два пута мањем узорку преддијализних пацијената у трећем и четвртном стадијуму болести, за разлику од испитаника овог истраживања који су углавном припадали петом стадијуму ХБИ. Доступни подаци који се односе на дијализне пацијенте указују на постојање ширих варијација у опсегу од 0,04±0,03 до 0,36±0,34 ml/min (29, 31). Према расположивим резултатима може се закључити да је одређивање количине нестимулисане пљувачке значајно у циљу истицања статистичких разлика у просечним вредностима између оболелих и здравих. У том контексту, не постоји довољан број података о заступљености хипосаливације ( $\leq 0,1$  ml/min) утврђене код 28% ПД и 16% КХД испитаника у овом истраживању. Thorman и сар. (165) документују присуство смањеног лучења пљувачке код 70 од 100 испитаника са ХБИ користећи граничну вредност од 0,3 ml/min. Са друге стране, Ваугактар и сар. (163) наводе да су утврђене просечне вредности код пацијената у терминалном стадијуму одговарале хипосаливацији, међутим за разлику од методологије примењене у овом истраживању испитивали су количину укупне стимулисане пљувачке.

Са терапијског аспекта, иако не постоји стандардизован протокол, примена локалних стимуланса саливације, гуме за жвакање, рехидратација у консултацији са нефрологом и замена појединих лекова су препоручене мере у успостављању нормалне саливације (166).

На основу просечних рН вредности у ПД групи (7,11±0,57) потврђена је статистичка разлика према здравим особама (6,52±0,49), раније документована од стране неколико истраживача (87, 167, 168). Са друге стране, није оправдана

претпоставка да процес хемодијализе доприноси значајном паду рН који је у КХД групи ( $6,88 \pm 0,22$ ) био на горњој граници опсега неутралних вредности. Ипак, нешто веће просечне концентрације уреје утврђене у оквиру ПД групе могу објаснити постојећу разлику у рН вредностима. Интересантно је да антикариогени ефекат уремијских токсина на основу алкализације пљувачке, предложен још пре 30 година од стране Peterson-а и сар. (169), додатно потврђује изостанак разлике у КЕП индексу између све три групе испитаника.

Као завршни производи метаболизма азотних једињења, уреа и креатинин су директни индикатори бубрежног оштећења и конвенционални серумски маркери у нефролошкој дијагностици. Потреба за изналажење неинвазивног начина одређивања њихове концентрације се огледа у бројним истраживањима усмереним ка лабораторијском анализом пљувачке као атрактивним биолошким флуидом (88, 90, 92, 126). Cardoso и сар. (170) долазе до закључка да је уреа важан дијагностички маркер јер је ниво у пљувачки константан у току дана и не зависи од количине излучене пљувачке. У оквиру ПД односно КХД групе утврђене су просечне вредности за уреу ( $18,75 \pm 9,63$ ;  $18,53 \pm 8,14$  mmol/l) и креатинин ( $38,32 \pm 33,71$ ;  $74,48 \pm 60,14$   $\mu$ mol/l) приближне резултатима Tomas-а и сар. (87) који на узорку од 50 испитаника износе сличне вредности уреје ( $17,03 \pm 18,48$  mmol/l) и креатинина ( $30,07 \pm 16,60$   $\mu$ mol/l) код предијализних и нешто веће код пацијената на дијализи (уреа  $26,28 \pm 28,94$  mmol/l, креатинин  $99,01 \pm 80,70$   $\mu$ mol/l). У другом истраживању код 60 предијализних испитаника уочавају се ниже просечне вредности уреје ( $11,62 \pm 0,50$  mmol/l) и веће вредности креатинина ( $45 \pm 24,09$   $\mu$ mol/l) (171). Варијације у просечним концентрацијама уремисјких токсина утврђени у доступним студијама су највероватније последица међусобне разлике узорака испитаника у погледу величине,

заступљености пола, вредности индекса телесне масе, стадијума болести и примењене терапије.

На основу просечних вредности серумске урее утврђене у оквиру ПД ( $26,67 \pm 12,78$  mmol/l) и КХД ( $25,51 \pm 29,51$  mmol/l) групе, може се закључити да је концентрација пљувачне урее код обе групе оболелих достигла око 70% вредности у серуму. Међутим, уколико посматрамо просечне вредности за серумски креатинин код преддијализних ( $464,12 \pm 249,86$   $\mu$ mol/l) и хемодијализних ( $931,40 \pm 392,83$   $\mu$ mol/l), уочава се да је пљувачна концентрација креатинина око 12 пута мања. Према актуелним сазнањима, постојећа разлика за креатинин може бити последица физичких карактеристика његовог молекула. Са пречником од  $3,2\text{\AA}$  (ангстрема) и молекулском тежином од 113Da (далтона), креатинин се сматра релативно великим молекулом који за разлику од урее отежано дифундује у ацинусе пљувачних жлезда. Осим физичких параметара, карактерише га изразито ниска липосолубилност која додатно спречава нормално одвијање процеса дифузије (172, 173). Према другој теорији, креатинин из крви доспева до пљувачке механизмом ултрафилтрације кроз интерцелуларне просторе на нивоу базалне мембране ацинуса. Отежано транспортовање овим путем је резултат релативно неполарне природе његовог молекула. У том погледу, став Lloyd-а и сар. (174) јесте да пљувачна концентрација креатинина може достићи око 10% од серумске, што је у складу са резултатима овог истраживања.

Обрадом података потврђен је један део претпоставке, односно да испитаници ПД групе имају значајно веће пљувачне концентрације уремијских токсина од здравих, што је у складу са предходним наводима (128, 175, 176). Осетљивост лабораторијске методе може драстично да утиче на резултат с обзиром да су вредности пљувачних концентрација биохемијских маркера ниже у поређењу са серумским (80). Међутим, утврђене вредности код све три групе испитаника су биле изнад прописаног прага

осетљивости анализатора и припадали су одговарајућем опсегу линеарности лабораторијског теста. Са друге стране, према налазима спектрофотометријске методе у оквиру КЗ групе, просечне пљувачне концентрације урее ( $4,65 \pm 2.08$  mmol/l) и креатинина ( $4,60 \pm 1.64$   $\mu$ mol/l) су припадали опсегу нормалних вредности, описани у литератури од 2 - 12 mmol/l за уреу и од 4 - 18  $\mu$ mol/l за креатинин (173, 177). Дијагностички значај се огледа у постојању позитивне корелације између пљувачних и серумских вредности урее ( $r = 0,440$ ) и креатинина ( $r = 0,584$ ) у оквиру ПД групе и креатинина ( $r = 0,581$ ) у КХД групи. Изостанак линеарне повезаности за уреу код пацијената на дијализи се огледа у великом распону између минималних (0,8 mmol/l) и максималних (43 mmol/l) пљувачних вредности. Потенцијални узрок може бити већа разлика у протеклом временском периоду између лабораторијске анализе крви и пљувачке код појединих испитаника ( $\pm$  један дан од дијализног третмана), обзиром на доказани ефекат дијализног третмана на пад серумске концентрације уремијских токсина који пасивном дифузијом доспевају до пљувачних жлезда (178). Према рангирању јачине линеарне повезаности коју је предложио Evans (179), вредности Pearson- овог коефицијента су припадали опсегу од 0,4 до 0,59, дефинисан као умерено позитивна корелација. Прегледом литературе пронашли смо неколико истраживања у којима се истиче идентична (87, 128) или висока позитивна корелација (126, 173). Сагласно резултатима овог истраживања, индикативно је да пљувачка може представљати алтернативни пут елиминације токсина у условима нарушеног екскреторног капацитета бубрега.

Секреторни имуноглобулин А (sIgA) је описан као важан имунолошки фактор оралних флуида, показатељ функционалног капацитета пљувачних жлезда и индикатор општег лошег стања организма (180, 181). У циљу валоризације овог протеина као биомаркером бубрежне дисфункције нису утврђене значајне разлике у просечним

концентрацијама између група. Ипак, вредност статистичког теста нешто изван домена значајности ( $p=0,081$ ) и податак да су просечне вредности у ПД ( $0,20\pm 0,15$  g/l) и КХД ( $0,23\pm 0,14$  g/l) групи биле веће него код здравих ( $0,15\pm 0,07$  g/l) упућују на могућност стимулације имунолошког одговора у условима уремије. Забележена су само два истраживања у којима се на узорцима од 119 односно 90 испитаника, истиче значајно повећање вредности sIgA код оболелих од ХБИ (у опсегу од 0.2 до 0.5 g/l) (105, 182). Слично нашим резултатима, највеће вредности су биле утврђене у групи дијализних пацијената, али ипак треба нагласити да је коришћена ELISA метода, за разлику од овог истраживања где је била примењена метода имунотурбидиметрије. Према тренутним сазнањима, најбоље образложење повећање пљувачне концентрације sIgA код пацијената са ХБИ може бити континуирана изложеност дијализним мембранама која доприноси интрадијализној активацији леукоцита, инфламаторних цитокина и последичном индукцијом имунолошког одговора (183). Међутим, резултати регресионе анализе неколико системских (пол, старост, дужина трајања ХБИ) и локалних (уреа, креатинин, *Candida*, сијалометрија) фактора су објаснили зависност локалног имунолошког статуса само у оквиру ПД групе. Раст пљувачне концентрације урее и смањен интензитет саливације су били једини фактори удружени са повећаном синтезом sIgA. Негативна корелација између количине нестимулисана пљувачке и концентрације sIgA је такође документована у једном истраживању код здравих особа старије животне доби (184). Имајући у виду да sIgA није „традиционални“ маркер специфичан за ХБИ, тумачење пљувачних вредности може да има дијагностички значај у раној фази хроничитета само уколико остали лабораторијски (уреа и креатинин) и клинички (сијалометрија и рН пљувачке) показатељи упућују на бубрежну деструкцију.



## 6.6. Анализа микробиолошких података

Подаци о заступљености оралне гљивичне инфекције у ПД (18%) и КХД (12%) групи потврђују став већина аутора да је орална кандидијаза константан налаз код 5,7 до 32% оболелих од ХБИ (34, 57, 58). У овом истраживању дијагноза је била постављена на основу удружености позитивног миколошког налаза и обложеног језика. Испитивањем колонизације, приближно половина испитаника ПД и КХД групе су били носиоци гљива из рода *Candida*. До сличних резултата долазе Pires-Gonçalves и сар. (52) и Takeuchi и сар. (53) утврђивањем носилаштва код 46% односно 51,2%. Са друге стране, Al-Mohaya и сар. (185) износе заступљеност већу од 70%, међутим, треба нагласити да је истраживање било спроведено код болесника који су на имunosупресивној терапији, након трансплантације бубрега.

Према анализи миколошког налаза истичу се *non-albicans Candida* врсте присутне код нешто више од 40% оболелих испитаника. У доступној литератури није било могуће пронаћи сличне податке који се односе на преддијализне пацијенте, док код дијализних болесника поједини аутори истичу већу заступљеност гљиве *Candida albicans* (54, 56). Међутим, у истраживању Pieralisi-а и сар. (186) уочава се скоро идентична заступљеност *non-albicans Candida* врста (44,45%). Ове гљиве се често наводе као потенцијални узрочници опортунистичких хоспиталних инфекција као последица имунокомпромитованог стања ових пацијената, дуготрајног коришћења интравенских катетера и профилактичке употребе системских антимицотика (посебно флуконазол) (187). Клинички значај се огледа у могућности настанка орофарингеалне кандидијазе и отежаног лечења услед резистенције ових врста на флуконазол и итраконазол, што може да резултира инвазивном гљивичном инфекцијом па и кандидијемом (188). У том погледу, Serefhanoglu и сар. (189) налазе *non-albicans Candida* врсте у крви код 41,2% хроничних дијализних пацијената са кандидијемом,

што указује на важност превенције оралних гљивичних инфекција. Резултатима бактериолошке анализе смо слично предходним ауторима (53, 190) потврдили претпоставку о већој заступљености патогених микроорганизама код оболелих од ХБИ у односу на здраве. Ипак, треба узети у обзир податак да су у истраживање били укључени пацијенти који нису користили антибиотску терапију у последња 3 месеца.

Висок степен колонизације гљивама из рода *Candida* је доказан предиспонирајући фактор у настанку оралне кандидијазе посебно код старије популације или код хоспитализованих болесника (191). У циљу објективније процене миколошког стања, поред бриса језика коришћена је техника оралног испирка и утврђен је значајно већи број колонија код преддијализних (3012 CFU/ml) и хемодијализних (1620 CFU/ml) испитаника у поређењу са здравим. Прегледом литературе није било могуће пронаћи слична истраживања где се на овај начин приказује миколошки статус усне дупље код пацијената са ХБИ. Поједини аутори указују да се особе код којих је изолован број колонија већи од  $2-3 \times 10^3$  CFU/ml налазе у стању које вероватно предходи настанку оралне кандидијазе (192). Применом идентичне методе код пацијената са дијабетес мелитусом, Kumar и сар. (193) изолују мањи број колонија (око  $1,2 \times 10^3$  CFU/ml). На основу овог податка и чињенице да пацијенти са дијабетесом нису били укључени у ово истраживање, постоји могућност да имунодефицирно стање бубрежних пацијената више утиче на повећану оралну колонизацију, него пораст концентрације глукозе у пљувачки. Потврду налазимо у анализи De la Rosa Garcia-е и сар. (56) који искључују дијабетес мелитус као независни фактор који доприноси повећаној колонизацији, поређењем групе бубрежних пацијената са и без дијабетесом. Слично предходно наведеним ауторима, логистичком регресијом показали смо да са аспекта локалних фактора, пад интензитета саливације повећава могућност гљивичне колонизације код

ових пацијената. У том контексту, хипосаливација је била утврђена као независан фактор одговоран за повећано присуство гљива из рода *Candida*.

У погледу примене најадекватније методе, Раји и сар. (194) препоручују коришћење технике оралног испирка у условима „сиромашне“ клиничке слике као код већине испитаника у овом истраживању. Према утврђеним граничним вредностима (400 и 950 CFU/ml) за орални испирак, утврђена је изразита повезаност са налазима бриса језика као полуквантитативне методе ( $p < 0,001$ ). Предност ове методе у односу на технику отиска која се такође користи за испитивање колонизације је раније документована (191). Ипак, поједини аутори предлажу коришћење технике концентрованог оралног испирка у циљу још прецизније идентификације броја гљивичних колонија (195).

## **6.7. Ограничења и могућности**

Већ је раније истакнуто да је позитивна корелација између серумских и пљувачних концентрација испитиваних маркера основни предуслов дијагностичког значаја њиховог одређивања у пљувачки. С обзиром на исход анализе, врло је извесно да је број испитаника у овом истраживању допринео чињеници да није утврђена висока корелација за уреу и креатинин. Закључак произилази на основу посматрања већих узорака са утврђеном високом корелацијом (196) и сличних где је степен повезаности био умерен (87). У погледу валидације новог лабораторијског теста, као замена конвенционалним дијагностичким методама, постоје мишљења да тачност теста зависи од његове могућности да прецизно „разликује“ здраве и оболеле особе (173). За такву оцену потребно је испитивање корелације серумских и пљувачних маркера такође код здравих особа. Услед изостанка анализе крви код испитаника КЗ групе, није било могуће испитати евентуалне разлике, те утврдити тачност ензимског односно кинетичког UV теста. Поред величине узорка, важан недостатак је изразито висока

заступљеност предиајализних испитаника у четвртном и посебно петом стадијуму за време спровођења истраживања. Иако су почетни стадијуми обољења углавном асимптоматског тока, утицај социо-културолошких и економских фактора у нашем окружењу (197) може допринети „касном откривању“ ових пацијената. Последица наведеног је била немогућност испитивања повезаности између плувачних концентрација уремисјких токсина и стадијума ХБИ.

Коришћење плувачке као алтернативан дијагностички пут захтева наставак истраживачке делатности у циљу стандардизације оптималне лабораторијске методе и изналажење других стабилних маркера бубрежне дисфункције. Описане предности узорковања би требало да омогуће ширу примену анализе плувачке у спровођењу епидемиолошких истраживања на већој популацији. Рано откривање особа са дијабетесом, хипертензијом и кардиоваскуларним обољењима, као водећим факторима ризика за развој бубрежне болести се истиче као приоритет. Поједина истраживања предвиђају пораст распрострањености дијабетеса (до 4,4% у 2030 године) и хипертензије (до 29% у 2025 године) на нивоу укупне светске популације (198, 199). У том контексту, индикативно је да стоматолозима може припадати важна улога у раној идентификацији ових пацијената обзиром на учесталост стоматолошких посета. Из тих разлога, подизање нивоа интердисциплинарне сарадње са нефролозима и лекарима других интернистичких грана намеће се као неминовност.

## **7. ЗАКЉУЧЦИ**

1. Код предиајализних пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом утврђена је значајно већа заступљеност промена оралне слузокоже и оралних симптома.
2. Смањена јачина гломеруларне филтрације је удружена са клиничким налазом бледила оралне слузокоже, присуства ксеростомије, осећаја измењеног укуса и уремичним задахом.
3. Смањен интензитет саливације и повећана рН вредност укупне нестимулисане пљувачке су најзначајнији налази клиничких тестова код предиајализних пацијената.
4. Узорковање пљувачке је једноставан, неинвазиван и економичан поступак, а спектофотометрија и имунотурбидиметрија квалитетне лабораторијске методе за одређивање концентрација урее, креатинина односно секреторног имуноглобулина А.
5. Дијагностички значај одређивања урее и креатинина у пљувачки као биомаркерима бубрежног оштећења се огледа у постојању умерено позитивне корелације између серумских и пљувачних концентрација и утврђеним значајно већим пљувачним концентрацијама уремијских токсина код предиајализних пацијената.
6. Повећана продукција секреторног имуноглобулина А у пљувачним жлездама предиајализних пацијената удружена је са смањеним интензитетом саливације и растом пљувачне концентрације урее.

7. Иако нису утврђене значајне разлике у просечним вредностима секреторног имуноглобулина А између испитиваних група, одређивање пљувачне концентрације може имати дијагностички значај уколико се анализира заједно са биохемијским (уреа и креатинин) и клиничким (сијалометрија, рН) показатељима бубрежне болести.
8. Код пацијената са ХБИ-ом утврђена је значајно већа стопа оралне колонизације гљивама из рода *Candida*, са доминантно заступљеним *non-albicans Candida* врста.
9. Техника оралног испирка је прецизна и поуздана квантитативна метода за одређивање степена гљивичне колонизације у условима одсуства специфичних клиничких промена оралне слузокоже.

## **8. ЛИТЕРАТУРА**

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:(2 Suppl 1):S1.
2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17–28.
3. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. In: Smith HW, ed. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York, NY: Oxford University Press; 1951. p. 520–74.
4. Botev R, Mallie JP, Wetzels JF, Couchoud C, Schuck O. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):937–50.
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;380(9859):2095–128.
7. Serbian Society of Nephrology. Annual report on dialysis and kidney transplantation in Serbia 2014. Belgrade: Serbian Society of Nephrology; 2016.
8. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260–72.

9. Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int.* 2013;3(4):368–71.
10. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obesity Rev.* 2012;13(1):1067–79.
11. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12(4):353–65.
12. Djukanovic L, Ostric V. *Bolesti bubrega*. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 1999.
13. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1653–63.
14. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329–44.
15. Tomson C, Udayaraj U. Management of chronic kidney disease. *Medicine.* 2007;35(8):442–46.
16. Baltatzi M, Savopoulos C, Hatzitolios A. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection. Study results. *Hippokratia.* 2011;15(Suppl 1):27.
17. Chen T, Harris DC. Challenges of chronic kidney disease prevention. *Med J Austral.* 2015;203(5):209–10.
18. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology.* 2013;18(5):340–50.
19. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(7):2082–6.



20. Strippoli GF, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Craig JC, et al. Oral disease in adults treated with hemodialysis: prevalence, predictors, and association with mortality and adverse cardiovascular events: the rationale and design of the ORAL Diseases in hemodialysis (ORAL-D) study, a prospective, multinational, longitudinal, observational, cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):90.
21. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res.* 2005;84(3):199–208.
22. Oyetola E, Owotade F, Agbelusi G, Fatusi O, Sanusi A. Oral findings in chronic kidney disease: implications for management in developing countries. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):24.
23. Dirschnabel AJ, de Souza Martins A, Dantas SA, de Oliveira Ribas M, Gregio AM, de Azevedo Alanis LR, et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. *Quintessence Int.* 2011;42(2):127–33.
24. Gavalda C, Bagan J, Scully C, Silvestre F, Milian M, Jimanez Y. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental, and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis.* 1999;5(4):299–302.
25. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):218–26.
26. Patil S, Khandelwal S, Doni B, Rahman F, Kaswan S. Oral Manifestations in chronic renal failure patients attending two hospitals in North Karnataka, India. *Oral Health Dent Manag.* 2012;11(3):100–6.
27. Marinho JSS, Carmona IT, Loureiro A, Posse JL, Caballero LG, Dios PD. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(4):305–10.

28. Ahmadieh A, Baharvand M, Fallah F, Djaladat H, Eslani M. Oral microflora in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):227–31.
29. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(3):316–9.
30. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):364–75.
31. Epstein SR, Mandel I, Scopp IW. Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol.* 1980;51(6):336–8.
32. Porter S, Hegarty A, Scully C. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97(1):28–46.
33. Bossola M, Tazza L. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(3):176–82.
34. De la Rosa Garcia E, Mondragon Padilla AM, Aranda Romo S, Bustamante Ramirez MA. Oral mucosa symptoms, signs and lesions, in end stage renal disease and non-end stage renal disease diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(5):271.
35. Hamid M, Dummer C, Pinto L. Systemic conditions, oral findings and dental management of renal failure patients; general considerations and case report. *Braz Dent.* 2006;17(2):166–70.
36. Preus HR, Morland B. Invitro studies of monocyte function in two siblings with Papillon-Lefevre syndrome. *Scand J Dent Res.* 1987;95(1):59–64.
37. Bolton C, Young G. Uremic neuropathy. In: *Neurological complications of renal disease.* Boston: Butterworth; 1990. p. 76.

38. Ross WF, Salisbury PL. Uremic stomatitis associated with undiagnosed renal failure. *Gen Dent.* 1994;42(5):410–2.
39. Leao JC, Gueiros LA, Segundo AV, Carvalho AA, Barrett W, Porter SR. Uremic stomatitis in chronic renal failure. *Clinics.* 2005;60(3):259–62.
40. Laskaris G. *Treatment of Oral Disease: A Concise Textbook.* Stuttgart, Germany: Thieme; 2006. p. 12.
41. Sudarshan R, Annigeri RG, Mamatha GP, Vijayabala GS. Uremic stomatitis. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(1):113–5.
42. Antoniadis DZ, Markopoulos AK, Andreadis D, Balaskas I, Patrikalou E, Grekas D. Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(5):608–13.
43. Mini MM, Prasad TS, Thomas V. Uremic stomatitis: report of two cases. *Oral Maxillofac Pathol J.* 2015;6(2):636–8.
44. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc.* 1996;127(2):211–9.
45. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol.* 2005;32(10):1076–82.
46. Jover CA, Bagan JV, Jimenez SY, Poveda RR. Dental management in renal failure: patients on dialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(7):E419–26.
47. Kerr AR. Update on renal disease for the dental practitioner. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(1):9–16.
48. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, Amerongen BM, Veerman EC, et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis.* 2006;12(2):176–80.

49. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(6):689–95.
50. Mosannen Mozaffari P, Amirchaghmaghi M, Mortazavi H. Oral manifestations of renal patients before and after transplantation: a review of literature. *Avicenna J Dent Res.* 2009;1(1):1–6.
51. Gulec AT, Haberal M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):96–101.
52. Pires-Goncalves RH, Miranda ET, Baeza LC, Matsumoto MT, Zaia JE, Mendes-Giannini MJ. Genetic relatedness of commensal strains of *Candida albicans* carried in the oral cavity of patients' dental prosthesis users in Brazil. *Mycopathologia.* 2007;164(6):255–63.
53. Takeuchi Y, Ishikawa H, Inada M, Shinozuka O, Umeda M, Yamazaki T, et al. Study of the oral microbial flora in patients with renal disease. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(2):182–90.
54. Godoy JS, de Souza Bonfim-Mendonc P, Nakamura SS, Yamada SS, Shinobu-Mesquita C, Peralisi N, et al. Colonization of the oral cavity by yeasts in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(3):229–34.
55. Peralisi N, Godoy J, Yamada S, Santana R, Svidzinski T. Oral lesions and colonization by yeasts in hemodialysis patients. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(8):585–90.
56. De la Rosa Garcia E, Miramontes Zapata M, Sanchez Vargas LO, Mondragon Padilla A. Oral colonisation and infection by *Candida* sp. in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease on dialysis. *Nefrologia.* 2013;33(6):764–70.

57. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Prevalence and early detection of oral fungal infection: a cross-sectional controlled study in a group of Swedish end-stage renal disease patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):325–30.
58. Olivas-Escarcega V, Rui-Rodriguez Mdel S, Fonseca-Leal MD, Santos-Diaz MA, Gordillo-Moscoso A, Hernandez-Sierra JF, et al. Prevalence of oral candidiasis in chronic renal failure and renal transplant pediatric patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2008;32(4):313–7.
59. Sadig W. The denture hygiene, denture stomatitis and role of dental hygienist. *Int J Dent Hyg*. 2010;8(3):227–31.
60. Marinoski J, Bokor-Bratic M, Cankovic M. Is denture stomatitis always related with *Candida* infection? A case control study. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11(2):379–84.
61. Buhlin K, Barany P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Gustafsson A. Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health Prev Dent*. 2007;5(3):235–44.
62. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):815–22.
63. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):154–9.
64. Dioguardi M, Caloro GA, Troiano G, Giannatempo G, Laino L, Petrucci M, et al. Oral manifestations in chronic uremia patients. *Ren Fail*. 2016;38(1):1–6.

65. Kaur G, Verhamme KM, Dieleman JP, Vanrolleghem A, Van Soest EM, Stricker BH, et al. Association between calcium channel blockers and gingival hyperplasia. *J Clin Periodontol.* 2010;37(7):625–30.
66. Bharti V, Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: the nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(2):182–7.
67. Greenberg KV, Armitage GC, Shiboski CH. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. *J Periodontol.* 2008;79(3):453–60.
68. Paixao CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, Pannuti CM, Silva Jr HT, Medina-Pestana JO, et al. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporin A and tacrolimus. undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol.* 2011;82(2):251–8.
69. Khoori AH, Einollahi B, Ansari G, Moozeh MB. The effect of cyclosporine with and without nifedipine on gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(4):236–41.
70. Dongari-Baqtzoglou A, Therapy Committee. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol.* 2004;75(10):1424–31.
71. Cypriano S, Sousa M, Wada R. Evaluation of simplified DMFT indices in epidemiological surveys of dental caries. *Rev Saude Publica.* 2005;39(2):285–92.
72. Tiwari V, Saxena V, Bhambhal A, Tiwari U, Singh A, Goud S. The oral health status of patients with renal disease in central India: a preliminary study. *J Ren Care.* 2013;39(4):208–13.

73. Bots CP, Brand HS, Poorterman JH, van Amerongen BM, Valentijn-Benz M, Veerman EC, et al. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. *Br Dent J.* 2007;202(2):E3.
74. Obry F, Belcourt AB, Frank RM, Geisert J, Fischbach M. Biochemical study of a whole saliva from children with chronic renal failure. *ASDC J Dent Child.* 1987;54(6):429–32.
75. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *Dent Clin North Am.* 2011;55(1):159–78.
76. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;57(5):675–87.
77. Liu J, Duan Y. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol.* 2012;48(7):569–77.
78. Champatray S, Nayak SR, Das SR, Jena I, Nayak G, Bhuyan R. Saliva: an emerging, non-invasive tool for detection of diseases. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2015;35(1):30–5.
79. Aps JK, Martens LC. Review: the physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005;150(2):119–31.
80. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007;383(1):30–40.
81. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc.* 1989;119(2):298–304.
82. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med.* 2000;32(3):268–77.
83. Sakac N, Regusic L, Sak-Bosnar M, Jozanovic M, Breslauer N. Direct potentiometric determination of ptyalin in saliva. *Int J Electrochem Sci.* 2014;9:7097–109.

84. Chicharro JL, Lucia A, Perez M, Vaquero AF, Urena R. Saliva composition and exercise. *Sports Med.* 1998;26(1):17–27.
85. Castagnola M, Picciotti PM, Messana I, Fanali C, Fiorita A, Cabras TI, et al. Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011;31(6):347–57.
86. Iyin SE, Belkowski SM, Plata-Salaman CR. Biomarker discovery and validation: technologies and integrative approaches. *Trends Biotechnol.* 2004;22(8):411–6.
87. Tomas I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araujo L, Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol.* 2008;53(6):528–32.
88. Seethalakshmi C, Koteeswaran D, Chiranjeevi V. Correlation of serum and salivary biochemical parameters in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis in pre and post-dialysis state. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):CC12–4.
89. Nakahari T, Yoshida X, Imai Y. Transepithelial fluid shift generated by osmolarity gradients in unstimulated perfused rat submandibular glands. *Exp Physiol.* 1996;81(5):767–9.
90. Xia Y, Peng C, Zhou Z, Cheng P, Sun L, Peng Y, et al. Clinical significance of saliva urea, creatinine, and uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;37(11):1171–6.
91. Davidovich EM, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2439–45.
92. Lloyd JE, Broughton A, Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(5):428–31.
93. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(1):34–8.



94. Dahlberg WH, Sreebny LM, King B. Studies of parotid saliva and blood in hemodialysis patients. *J Appl Physiol.* 1967;23(1):100–8.
95. Bokor Bratic M. Clinical significance of analyzing immunoglobulin A concentration in saliva. *Med Pregl.* 2000;53(3-4):164–8.
96. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman ECI. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004;38(3):247–3.
97. Brandtzaeg P, Fjellanger J, Gjeruldsen S. Human secretory immunoglobulins. *Scand J Haematology.* 1970;12:1-83.
98. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 2011;4(6):590–7.
99. Snoeck V, Peters I, Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet Res.* 2006;37(3):455–67.
100. Russell MW, Kilian M. Biological activities of IgA. In: Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, Mayer LL, eds. *Mucosal Immunology.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier/Academic Press; 2005. p. 267–90.
101. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics.* 1966;37(5):715–27.
102. Ruan MS. The relation of secretory IgA and caries. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih.* 1990;25(3):158–60.
103. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:569831.
104. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526–33.
105. Pallos D, Leao MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C, et al. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol.* 2015;60(12):1784–8.

106. Caimi G, Carollo C, Montana M, Iatrino R, Bondi B, Lo Presti R. Nitric oxide metabolites, leukocyte activation markers and oxidative status in dialyzed subjects. *Blood Purif.* 2009;27(2):194–8.
107. Rostoker G, Terzidis H, Petit-Phar M, Meillet D, Lang P, Dubert JM, et al. Secretory IgA are elevated in both saliva and serum of patients with various types of primary glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol.* 1992;90(2):305–11.
108. Oikawa J, Ukawa S, Ohira H, Kawamura T, Wakai K, Ando M, et al. Diabetes mellitus is associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva. *J Epidemiol.* 2015;25(7):470–4.
109. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11:45–51.
110. Muhlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. *J Prev Dent.* 1976;4(4):6–17.
111. Talke H, Schubert GE. Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum im optischen test nach Warburg. *Klin Wochenschr.* 1965;43(3):174–5.
112. Thomas L. Creatinine. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results.* Frankfurt, Main: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 366–71.
113. Chawda JG, Chaduvula N, Patel HR, Jain SS, Lala AK. Salivary SIgA and dental caries activity. *Indian Pediatr.* 2011(9);48:719–21.
114. Collee JG, Marr W. Cultivation of bacteria. In: Collee JG, Duguid JP, Fraser AG and Marmion BP, eds. *Mackie and Mc Cartney's practical medical microbiology Vol. 2,* 13<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p. 121–40.
115. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol.* 1980;12(3):475–6.

116. Grover SH, Gupta R, Gupta A. Mouth: A Diagnostic Mirror. J Oral Health Comm Dent. 2011;5(3):156–9.
117. Meenu S, Sayanti S, Mayank B, Pragzna Y, Bommi D. Non-invasive diagnostic tool for pathological conditions: salivary biomarkers. Int J Pharm Biol Sci Arch. 2014;5(3):1–12.
118. Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap MJ, Elswick Jr RK. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. Nurs Res Pract. 2012;24:6178.
119. Patidar KA, Parwani RN, Wanjari SP. Correlation of salivary and serum IgG, IgA levels with total protein in oral submucous fibrosis. J Oral Sci. 2011;53(1):97–102.
120. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. Am J Dent. 2009;22(4):241–8.
121. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes in patients with chronic kidney disease. Clin Diabetes Endocrinol. 2015;1:2.
122. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health: A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. Diabetes Res Clin Pract. 2000;50(1):27–34.
123. Chomkhakhai U, Thanakun S, Khovidhunkit S-P, Khovidhunkit W, Thaweboon S. Oral health in Thai patients with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2009;3(4):192–7.
124. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Toyry J, Collin P, Koivisto AM, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 90(3):299–305.
125. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 89(5):563–9.

126. Bader RS, Kora MA, El-Shalakany AH, Mashal BS. Clinical significance of saliva urea and creatinine levels in patients with chronic kidney disease. *Menoufia Med J.* 2015;28(2):406–10.
127. Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist.* 2006;26(5):205–8.
128. Ahmed N, Mehmood A, Dawani N, Roshan S. Salivary urea: a marker for chronic renal disease. *Pak J Med Dent.* 2015;4(02):03.
129. Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):10.
130. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(3 Suppl 1):A7.
131. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(8):1542–6.
132. Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):373–84.
133. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond).* 2014;11:525–35.
134. O’Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758–65.

135. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1 Suppl 1):S1–305.
136. Trbojevic J, Nestic D, Stojimirovic B, Nestic V. Quality of life of end stage renal failure patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *FU Med Biol.* 1998;5(1):64–8.
137. Fored CM, Ejerblad E, Fryzek JP, Lambe M, Lindblad P, Nyren O, et al. Socio-economic status and chronic renal failure: A population-based case-control study in Sweden. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):82–8.
138. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, de Castro Cintra Sesso R. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):991–5.
139. Kristic S, Zubovic SV, Zukic F. The Relationship of chronic renal failure and body mass index in patients without diabetes. *Med Arch.* 2013;67(6):405–6.
140. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obes Surg.* 2011;21(3):351–5.
141. Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;25(4):587–94.
142. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 1991;265(5):614–7.
143. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):711–7.

144. Torabi M, Ali Asghar Ketabchi AA, Ketabchi G, Afshar MK, Haghani J. Oral health status and self reported oral habits in patients undergoing hemodialysis. *Int J Curr Res Aca Rev.* 2015;3:53–8.
145. Kigsanayothin S. Oral health status of Thai patients with chronic kidney disease in sukhothai hospital, Thailand. *M Dent J.* 2015;35(1):11–9.
146. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl1):S98–103.
147. Sarafidis PA, Sharpe CC, Wood E, Blacklock R, Rumjon A, Al-Yassin A, et al. Prevalence, patterns of treatment, and control of hypertension in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(3):c147–55.
148. Strid H, Simren M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Bjornsson ES. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(8):1434–9.
149. Belazelkovska A, Popovska M, Spasovski G, Belazelkovska Z, Minovska A, Mitic K. Oral changes in patients with chronic renal failure. *Romanian J Oral Rehabil.* 2013;5(2):104–12.
150. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc.* 1996;127(2):211–9.
151. Kaushik A, Reddy SS, Umesh L, Devi BKY, Santana N, Rakesh N. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Indian J Nephrol.* 2013;23(2):125–9.
152. Wu J, Zhang Y, Bai J. Tongue area extraction in tongue diagnosis of traditional chinese medicine. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;5:4955–7.
153. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs.* 2001;24(10):695–725.

154. Borawski J, Wilczynska-Borawska M, Stokowska W, Mysliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):457–64.
155. Garcez J, Posse JL, Carmona IT, Feijoo JF, Diz Dios P. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(2):224–8.
156. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Org*. 2005;83(9):661–9.
157. Abuelo JG. Large interdialytic weight gains: causes, consequences, and corrective measures. *Semin Dial*. 1998;11(1):25–32.
158. Ariffin NFM, Naing L, Pisharam J, Khalil MA, Tamin N, Chong VH, et al. Appetite and gastrointestinal symptoms in end stage renal disease patients. *J Clin Exp Nephrol*. 2016;1:6.
159. Burge JC, Schemmel RA, Park HS, Greene JA. Taste acuity and zinc status in chronic renal disease. *J Am Diet Assoc*. 1984;84(10):1203–9.
160. Manley KJ, Haryono RY, Keast RSJ. Taste changes and saliva composition in chronic kidney disease. *RSAJ*. 2012;8(2):56–60.
161. Middleton RA, Allman-Farinelli MA. Taste sensitivity is altered in patients with chronic renal failure receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Nutr*. 1999;129(1):122–5.
162. Keles M, Tozoglu U, Uyanik A, Eltas A, Bayindir YZ, Cetinkaya R, et al. Does peritoneal dialysis affect halitosis in patients with endstage renal disease? *Perit Dial Int*. 2011;31(2):168–72.

163. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A, Ark E. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2004;62(5):380–3.
164. Bots CP, Brand HS, Veerman EC, Valentijn-Benz M, Henskens YM, Valentijn RM, et al. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. *Clin Nephrol.* 2007;67(1):25–31.
165. Thorman R, Lundahl J, Yucel-Lindberg T, Hylander B. Inflammatory cytokines in saliva: early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(5):597–604.
166. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:45–51.
167. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, et al. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Perit Dial Int.* 2009;29(4):472–9.
168. Abdellatif AM, Hegazy SA, Youssef JM. The oral health status and salivary parameters of Egyptian children on haemodialysis. *J Adv Res.* 2011;2(4):313–8.
169. Peterson S, Woodhead J, Krall J. Caries resistance in children with chronic renal failure: plaque pH, salivary pH, and salivary composition. *Pediatr Res.* 1985;19(8):796–9.
170. Cardoso EML, Arregger AL, Tumilasci OR, Elbert A, Contreras LN. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. *Scand J Clin Lab Inv.* 2009;69(3):330–4.



171. Yajamanam N, Vinapamula KS, Sivakumar V, Bitla AR, Rao PS. Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(2):312–9.
172. Chiou WL, Pu FS. Creatinine VIII: saliva levels of endogenous "true" creatinine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(6):777–82.
173. Venkatapathy R, Govindarajan V, Oza N, Parameswaran S, Pennagaram Dhanasekaran B, Prashad KV. Salivary creatinine estimation as an alternative to serum creatinine in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* 2014;2014:742724.
174. Lloyd JE, Broughton A, Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(5):428–31.
175. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, et al. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(3):297–301.
176. Goli S, Alaparathi RK, Yalamanchili S, Talla H, Nunsavathu PN, Ambaldhage VK. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis and renal transplant: a cross sectional study. *BEMS Reports.* 2015;1(1):20–2.
177. Nandan RK, Sivapathasunharam B, Sivakumar G. Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients undergoing haemodialysis and kidney transplant. *Indian J Dent Res.* 2005;16(3):77–82.
178. Amin NU, Mahmood RT, Asad MJ, Zafar M, Raja AM. Evaluating urea and creatinine levels in chronic renal failure pre and post dialysis: a prospective study. *J Cardiovasc Dis.* 2014;2(2):1–4.
179. Evans JD. *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences.* Pacific Grove, California: Brooks/Cole Publishing; 1996.

180. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2013;5.
181. Pink R, Simek J, Vondrakova J, Faber E, Michl P, Pazdera J, et al. Saliva as a diagnostic medium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olouc Czech Repub.* 2009;153(2):103–10.
182. Hatem FA, Mohammad ZJ. Salivary IgA in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis in Missan governorate. *J Bagh Coll Dentistry.* 2015;27(2):54–7.
183. Unver S, Ipcioglu OM, Kinalp C, Ozcan O, Atasoyu EM, Evrenkaya RT. Oxidative stress potentials of different synthetic hemodialysis membranes. *Dial Transplant.* 2008;37(10):397–8.
184. Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlen A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(6):494–9.
185. Al-Mohaya M, Darwazeh A, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi Renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(1):20–9.
186. Peralisi N, de Souza Bonfim-Mendonca P, Negri M, Jarros IC, Svidzinski T. Tongue coating frequency and its colonization by yeasts in chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(9):1455–62.
187. Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A. *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res.* 2007;86(3):204–15.
188. Redding SW. The role of yeasts other than *Candida albicans* in oropharyngeal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(6):673–7.

189. Serefhanoglu K, Timurkaynak F, Can F, Cagir U, Arslan H, Ozdemir FN. Risk factors for candidemia with non-albicans *Candida* spp. in intensive care unit patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(6):325–32.
190. Castillo A, Mesa F, Liebana J, Garcia-Martinez O, Ruiz S, Garcia-Valdecasas J, et al. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Dis.* 2007;13(2):198–205.
191. Fanello S, Bouchara JP, Sauteron M, Delbos V, Parot E, Marot-Leblond A, et al. Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. *J Med Microbiol.* 2006;55(2):223–8.
192. Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, Ferguson MM. A comparison of oral rinse and imprint sampling techniques for the detection of yeast, coliform and staphylococcus aureus carriage in the oral cavity. *J Oral Pathol.* 1986;15(7):386–8.
193. Kumar BV, Padshetty NS, Bai KY, Rao MS. Prevalence of *Candida* in the oral cavity of diabetic subjects. *J Assoc Physicians India.* 2005;53:599–602.
194. Raju S.B, Rajappa S. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *ISRN Dent.* 2011;2011:487921.
195. Tooyama H, Matsumoto T, Hayashi K, Kurashina K, Kurita H, Uchida M, et al. *Candida* concentrations determined following concentrated oral rinse culture reflect clinical oral signs. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):150.
196. Pandya D, Nagrajappa AK, Ravi KS. Assessment and correlation of urea and creatinine levels in saliva and serum of patients with chronic kidney disease, diabetes and hypertension – a research study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):58–62.

197. Vukovic D, Vjegovic V, Vukovic G. Prevalence of chronic diseases according to socioeconomic status measured by wealth index: health survey in Serbia. *Croat Med J.* 2008;49(6):832–41.
198. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(10):1047–53.
199. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–23.

## 9. ПРИЛОЗИ

### Прилог 1

#### ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА

1. Име и презиме: \_\_\_\_\_
2. Пол: М Ж
3. Место рођења: \_\_\_\_\_ Година рођења: \_\_\_\_\_
4. Место становања: \_\_\_\_\_
5. Адреса, телефон: \_\_\_\_\_
6. Степен образовања:     -необразован/а  
                                  -завршио/ла 4ти разред основне школе  
                                  -завршио/ла 8ми разред основне школе  
                                  -завршио/ла средњу школу  
                                  -завршио/ла вишу школу  
                                  -завршио/ла факултет  
                                  -завршио постдипломске студије
7. Занимање: \_\_\_\_\_
8. Запослен/а: ДА НЕ ПЕНЗИОНЕР
9. Брачно стање: \_\_\_\_\_
10. Телесна висина (цм) : \_\_\_\_\_
11. Телесна маса (кг) : \_\_\_\_\_
12. Да ли пушите? ДА НЕ ПРЕСТАО/ЛА (Када? \_\_\_\_\_ )
  - шта пушите? цигарете цигаре лулу
  - колико дуго пушите? \_\_\_\_\_
  - колико ком. на дан? Сада: \_\_\_\_\_ колико дуго? \_\_\_\_\_  
                                  Некада: \_\_\_\_\_ колико дуго? \_\_\_\_\_
13. Да ли конзумирате алкохол? ДА НЕ ПОВРЕМЕНО
  - које алкохолно пиће? \_\_\_\_\_
  - која количина дневно? \_\_\_\_\_
  - колико дана у недељи? \_\_\_\_\_
  - колико дуго пијете? \_\_\_\_\_
14. Када сте последњи пут били код стоматолога?
  - мање од 1 године

- 1-2 године
- више од 2 године
- само приликом присуства тегоба
- никада до сада

**15. Колико пута на дан одржавате оралну хигијену?**

- два пута
- једном
- повремено
- не одржава

**16. Да ли осим бубрежне болести болујете од других системских обољења?**

---

**17. Да ли узимате лекове?**

ДА НЕ

- које? \_\_\_\_\_
- колико дуго? \_\_\_\_\_
- за лечење ког обољења? \_\_\_\_\_

*Подаци из медицинске историје бубрежне болести*

**18. Дужина трајања хроничне бубрежне инсуфицијенције \_\_\_\_\_**

**19. Терапијски третман:**

Хемодијализа: ДА НЕ

колико дуго? \_\_\_\_\_

Перитонеална дијализа: ДА НЕ

колико дуго? \_\_\_\_\_

**20. Лекови који се користе због основног обољења:**

---

**21. Лабораторијски налази (серум):**

Уреа \_\_\_\_\_

Креатинин \_\_\_\_\_

Клиренс креатинина \_\_\_\_\_

*Подаци из стоматолошке анамнезе:*

**22. Субјективни симптоми:**

Бол: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_

Осећај печења: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
Осећај жарења: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
Измењен осећај укуса: ДА НЕ  
Осећај сувоће усне дупље: ДА НЕ  
Присутан задах: ДА НЕ  
Отежано гутање/говор: ДА НЕ

*Подаци из клиничког прегледа*

**Екстраорални преглед:**

Тип промене: \_\_\_\_\_

Локализација: \_\_\_\_\_

**Интраорални преглед оралне слузокоже:**

- бледило слузокоже: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- петехије: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- екхимозе: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- хематоми: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- крварење: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- ерозије: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- улцерозне промене: ДА НЕ Локализација: \_\_\_\_\_  
- остале промене:

тип промене: \_\_\_\_\_

локализација: \_\_\_\_\_

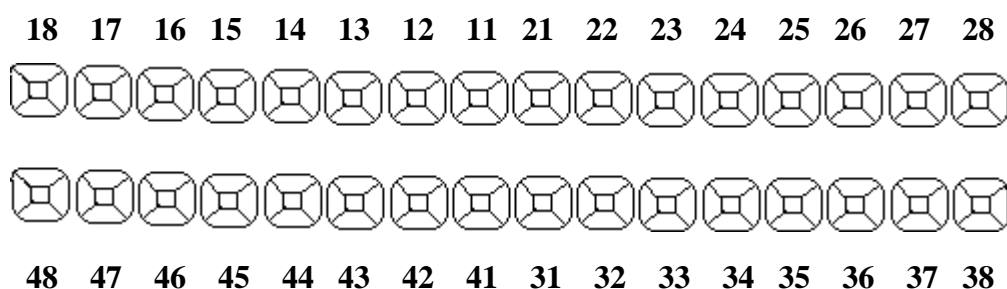
**Језик:**

- 1) Нема промена (филиформне папиле дужине до 1мм)
- 2) Обложен језик (присутне наслаге и дужина филиформних папила <3мм)
  - задње трећине: ДА НЕ
  - средње трећине: ДА НЕ
  - предње трећине: ДА НЕ
- 3) Филиформне папиле су дуже од 3мм
  - задње трећине: ДА НЕ
  - средње трећине: ДА НЕ
  - предње трећине: ДА НЕ
- 4) Фисуре на језику: ДА НЕ

5) Губитак папила:

- |                                    |    |    |
|------------------------------------|----|----|
| - филиформних                      | ДА | НЕ |
| - фунгиформних                     | ДА | НЕ |
| 6) Lingua geographica:             | ДА | НЕ |
| 7) Glossitis rhombica:             | ДА | НЕ |
| 8) Импресије зуба на ивици језика: | ДА | НЕ |
| 9) Macroglossia:                   | ДА | НЕ |
| 10) Ankyloglossia:                 | ДА | НЕ |

Статус зуба:



З-здрав зуб

К-каријес

П-испун

Е-извађен зуб

КН-круна носач

КЧ-круна члан

АВ-авиталан зуб

ГК-гангренозни корен

Подаци о клиничким тестовима:

- 1) Тест витроадхезије: позитиван      негативан
- 2) Сијалометрија: \_\_\_\_\_мл/мин
- 3) рН вредност пљувачке: \_\_\_\_\_
- 4) Индекс крварења из интерденталне гингиве (Papila Bleeding Index – РВІ):
  - 0 - нема крварења
  - 1 - појединачна дискретна крварења тачкастог изгледа
  - 2 - неколико изолованих тачкастих крварења или појава појединачног линијског крварења
  - 3 - интердентални троугао испуњен крвљу кратко након тестирања
  - 4 - профузно крварење



*Подаци о лабораторијском налазу пљувачке:*

**Уреа:** \_\_\_\_\_

**Креатинин:** \_\_\_\_\_

**Секреторни имуноглобулин А:** \_\_\_\_\_

Микробиолошки налаз бриса језика: \_\_\_\_\_

Микробиолошки налаз испирка усне дупље: \_\_\_\_\_