

**Univerzitet Privredna Akademija u Novom Sadu**

**Stomatološki fakultet Pančevo**

**Ivan Mileusnić**

**PRIMENA MEDIKAMENATA U NEHIRURŠKOJ  
FAZI TERAPIJE OBOLELIH OD  
PARODONTOPATIJE**

**Doktorska disertacija**

**Pančevo**

**2014.**

**Univerzitet Privredna Akademija u Novom Sadu**

**Stomatološki fakultet Pančevo**

**Ivan Mileusnić**

**PRIMENA MEDIKAMENATA U NEHIRURŠKOJ  
FAZI TERAPIJE OBOLELIH OD  
PARODONTOPATIJE**

**Doktorska disertacija**

**Pančevo**

**2014.**

## ZAHVALNICA

Jedan naučni rad ovog obima nemoguće je zaokružiti bez pomoći dobronamernih i stručnih ljudi. Stoga izražavam zahvalnost onima koji su mi pomogli.

Na prvom mestu zahvaljujem se profesorki Desanki Cenić-Milošević na mentorstvu koje prevazilazi samo naučno. Zatim, doc. dr Dragani Daković na nemerljivoj pomoći i podršci.

U prikupljanju literature, izradi eksperimenta i pripremi teksta su mi takođe pomogli prof. dr Dragoslav Đukanović, prof. dr Dušica Popović, prof. dr Zoran Lazić, prof. dr Dubravko Bokonjić, prof. dr Filip Šer, doc. dr Božidar Brković, doc. dr Bojan Jovičić, dr Vanja Mišina, dr Jovana Jordačević, dr Maša Beslać i viši stom. asistent Jasna Petrović.

U Beogradu

Jul, 2014.

## PRIMENA MEDIKAMENATA U NEHIRURŠKOJ FAZI TERAPIJE OBOLELIH OD PARODONTOPATIJE

### SAŽETAK

Uvod: Nakupljanje dentalnog biofilma izaziva imunski odgovor tkiva parodontijuma, parodontitis, čiji je cilj eliminacija nadražaja i sprečavanje širenja lokalne inflamacije u sistemsku. Krajnji ishod ovog odgovora je eliminacija zahvaćenih zuba. Aktiviranjem imunskog odgovora dolazi do destrukcije ćelija parodontijuma, oslobađanja fosfolipida ćelijske membrane, aktiviranja enzima fosfolipaze, čijom aktivnošću nastaju ikozanoidi, koje enzim ciklooksigenaza-2 dalje razlaže do prostaglandina E2, aktivatora procesa resorpcije alveolarne kosti. Terapija parodontitisa vrši se pre svega mehaničkim uklanjanjem dentalnog biofilma i drugih čvrstih zubnih naslaga, čemu je moguće pridružiti nesteroidne antiinflamatorne lekove koji blokiraju aktivnost ciklooksigenaze-2 suzbijajući resorpciju alveolarne kosti.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je da se ispituju kratkoročni efekti primene meloksikama, preparata iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova, tokom etiološke faze lečenja obolelih od hronične forme parodontitisa na kliničke parametre zdravlja parodontijuma, kao i na nivo medijatora koštane resorpcije – prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti, i time ispita mogućnost primene novog protokola u svakodnevnoj praksi koji bi podrazumevao primenu meloksikama kao dodatnog sredstva u zaustavljanju inflamatornih i procesa resorpcije kosti u obolelom parodontijumu.

Materijal i metode: Istraživanje je obavljeno na Stomatološkom fakultetu u Pančevu i na Klinici za stomatologiju Vojnomedicinske Akademije u Beogradu na tri grupe ispitanika obolelih od hroničnog generalizovanog parodontitisa i jednoj grupi zdravih. U eksperimentalnoj grupi izvršena je jednoseansna mehanička terapija uz primenu meloksikama, u kontrolnoj grupi samo jednoseansna mehanička terapija i u drugoj kontrolnoj grupi višeseansna mehanička terapija. Mereni su klinički parametri plak indeks, gingivalni indeks, indeks krvarenja iz gingive, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja. Uzorci gingivalne tečnosti su ispitivani ELISA testiranjem na prisustvo prostaglandina E2, pre i posle primenjene terapije. U grupi zdravih određen je osnovni nivo prostaglandina E2.

Rezultati: Jednoseansna mehanička obrade parodontalnih džepova sa upotrebom meloksikama (eksperimentalna grupa) dovela je do visoko statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) smanjenja vrednosti plak indeksa, gingivalnog indeksa, indeksa krvarenja iz gingive, dubine parodontalnih džepova ukupno i u kategoriji dubokih parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja ukupno i u kategoriji početno dubokih parodontalnih džepova i koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti. Nije utvrđena statistički značajna promena kategorije plitkih parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u početno plitkim parodontalnim džepovima ( $p > 0,05$ ). Posle jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama (kontrolna grupa) došlo je do visoko statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) smanjenja vrednosti plak indeksa, gingivalnog indeksa, indeksa krvarenja iz gingive, dubine parodontalnih džepova ukupno i u kategoriji dubokih parodontalnih džepova i kategoriji plitkih parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja ukupno i u kategoriji početno dubokih parodontalnih džepova. Nije utvrđena statistički značajna promena nivoa kliničkog pripoja u početno plitkim parodontalnim džepovima ( $p > 0,05$ ) ni koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti. Posle višeseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama (druga kontrolna grupa) došlo je do visoko statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) smanjenja vrednosti plak indeksa, gingivalnog indeksa, indeksa krvarenja iz gingive, dubine parodontalnih džepova ukupno i u kategoriji dubokih parodontalnih džepova i kategoriji plitkih parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja ukupno i u kategoriji početno dubokih parodontalnih džepova i u kategoriji početno dubokih džepova. Nije utvrđena statistički značajna promena ( $p > 0,05$ ) koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti. Koncentracija prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti u grupi zdravih ispitanika bila je 13,87 ng/mL. Nađene su statistički značajne razlike u nivou dubine dubokih parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u dubokim džepovima između eksperimentalne i kontrolne grupe i druge kontrolne grupe u oba slučaja u korist druge kontrolne grupe. Između eksperimentalne i kontrolne grupe nije bilo razlika u kliničkim parametrima.

Zaključak: U delu dostupne literature meloksikam se preporučuje za upotrebu u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa zbog svog pozitivnog dejstva kako na kliničke parametre tako i na koncentraciju prostaglandina E2. Međutim, u nekim istraživanjima postoje podaci koji ne potvrđuju opravdanost njegovog korišćenja. Iz tih razloga cilj ovog istraživanja bio je da se određenim kliničkim protokolom utvrdi da li

postoji dovoljno dokaza za primenu meloksikama u etiološkoj fazi terapije obolelih od hroničnog parodontitisa. U ovom istraživanju, kada je dat kratkotrajno kao dodatna terapija jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova, meloksikam je doveo do značajnog smanjenja koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti i poboljšanja kliničkih parametara. Iz dobijenih rezultata proizilazi da se jednoseansna terapija obrade parodontalnih džepova kombinovana sa primenom meloksikama može primenjivati u svakodnevnoj praksi kao ravnopravna procedura, mada nema prednosti nad standardno korišćenim metodama lečenja.

Ključne reči: hronični parodontitis; faza 1 terapije parodontitisa; meloksikam; prostaglandin E2; gingivalna tečnost.

## **HOST MODULATION THERAPY DURING PHASE I TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS**

### **SUMMARY**

Introduction: Accumulation of dental biofilm on tooth surfaces causes an immune inflammatory response of the periodontal tissues, periodontitis, whose goal is to prevent the spread of a local inflammation into a potentially fatal systemic one. The ultimate consequence of this local response is the elimination of the affected teeth. During periodontitis phospholipids originating from cell membranes of periodontal cells are cleaved by phospholipase into eicosanoids, which are further processed by different pathways. Prostaglandin E<sub>2</sub>, a potent activator of bone resorption, is the end product of the action of the cyclooxygenase-2 pathway. The main therapeutic approach in curing periodontitis is mechanical debridement of the affected teeth in order to remove dental biofilm and dental calculus. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, which block the action of cyclooxygenase-2, may be used as adjunctive therapy aimed at reducing the bone resorption.

Aim: The aim of this study was to investigate short-term effects of adjunctive use of meloxicam, a member of the non-steroidal anti-inflammatory drugs group, on clinical periodontal parameters and the gingival crevicular fluid (GCF) levels of bone resorbing agent-prostaglandin E<sub>2</sub> during Phase I periodontal therapy of patients suffering from chronic periodontitis and to investigate the possibility of introducing a novel protocol for use in every-day practice, which would incorporate meloxicam as adjunctive means of reducing inflammation and bone resorption in diseased periodontal tissues.

Material and methods: This investigation was undertaken at the Clinic of Periodontology, Faculty of Stomatology, Pancevo and the Clinic of Dental Medicine, Military Medical Academy, Belgrade. All subjects were divided into three groups: experimental, subjected to one-stage full mouth scaling and root planing with adjunctive meloxicam; control, subjected only to one-stage full mouth scaling and root planing; second control, subjected only to quadrant scaling and root planing; and healthy controls, where only GCF sampling for PGE<sub>2</sub> determination was performed. Clinical parameters measured were: plaque index, gingival index, sulcus bleeding index, pocket

probing depth and clinical attachment level. GCF samples were tested by ELISA assays for the concentration of PGE2 before and after therapy.

Results: One-stage full-mouth scaling and root planing with adjunctive use of meloxicam caused a statistically significant reduction ( $p < 0,001$ ) of plaque index, gingival index, gingival bleeding index, total pocket probing depth, pocket probing depth in deep pockets, total clinical attachment level, clinical attachment level in initially deep pockets and gingival crevicular fluid (GCF) prostaglandin E2 (PGE) concentration. There was no significant reduction ( $p > 0,05$ ) of pocket probing depth in shallow pockets and clinical attachment level in initially shallow pockets. One-stage full-mouth scaling and root planing caused a statistically significant reduction ( $p < 0,001$ ) of plaque index, gingival index, gingival bleeding index, total pocket probing depth, pocket probing depth in deep pockets, pocket probing depth in shallow pockets, total clinical attachment level and clinical attachment level in initially deep pockets. There was no significant reduction ( $p > 0,05$ ) of clinical attachment level in initially shallow pockets and GCF PGE2 concentration. Quadrant scaling and root planing caused a statistically significant reduction ( $p < 0,001$ ) of plaque index, gingival index, gingival bleeding index, total pocket probing depth, pocket probing depth in deep pockets, pocket probing depth in shallow pockets, total clinical attachment level and clinical attachment level in initially deep pockets. There was no significant reduction ( $p > 0,05$ ) of GCF PGE2 concentration. GCF PGE2 concentration of healthy individuals was 13,87 ng/mL. There were statistically significant differences in deep pocket probing depth and clinical attachment level in initially deep pockets between the experimental and control group compared to the second control group in the favor of the second control group. There were no significant differences between the experimental and control groups for all clinical parameters.

Conclusion: Some investigations from the available literature recommend the adjunctive use of meloxicam during Phase I periodontal therapy due to its positive effect on clinical parameters and the concentration of prostaglandine E2 in gingival crevicular fluid. Conversely, other investigators have not confirmed the validity of this effect. Therefore, the aim of this study was to investigate, in a different clinical protocols, whether there was enough evidence for the adjunctive use of meloxicam during Phase I periodontal therapy of chronic periodontitis patients. The adjunctive use of meloxicam and one-stage scaling and root planing approach during Phase I



periodontal therapy, as used in this investigation, had a significant positive effect on both gingival crevicular fluid concentration of prostaglandineE2 and clinical parameters. From the data shown, it follows that one-stage scaling and root planing with adjunctive use of meloxicam may be implemented in every-day clinical practice, although this protocole had no significant advantages over other standardly used ones.

Key words: chronic periodontitis; Phase I periodontal therapy; meloxicam; prostaglandin E2; gingival crevicular fluid.

## SADRŽAJ

Zahvalnica	
Sažetak	
Sažetak na engleskom jeziku	
I Uvod	1
II Pregled literature	3
II 1. Patogeneza parodontitisa	3
II 2. Imunološki i molekularni aspekti patogeneze parodontitisa	5
II 3. Patofiziološki proces resorpcije kosti tokom parodontitisa	7
II 4. Uloga prostaglandina E2 i ciklooksigenaze 2 u parodontopatiji	8
II 5. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	11
II 5.a Meloksikam	11
II 6. Terapija parodontitisa	12
II 7. Nehirurška, etiološka, ili antiinfektivna terapija parodontitisa	14
II 7.a Lokalna mehanička terapija	15
II 7.b Lokalna primena hemioterapijskih sredstava	16
II 7.c Sistemska primena hemioterapeutskih sredstava	17
II 8. Potpuna dezinfekcija usta kao alternativni pristup etiološkoj terapiji	17
III Cilj	21
IV Materijal i metode	23
IV 1. Materijal	23
IV 2. Metode	26
IV 2.a Klinička istraživanja	26
IV 2.b Protokol eksperimenta	33
IV 2.c Laboratorijska istraživanja	36

IV 2.d Statistička analiza	43
V Rezultati	44
V 1. Deskriptivna statistika	44
V 2. Analitička statistika	58
VI Diskusija	70
VII Zaključak	113
VIII Literatura	114

# I Uvod

Parodontopatija, ili kako je opisana u stranoj literaturi-parodontitis, je oboljenje koje nastaje interakcijom patogenih mikroorganizama dentalnog biofilma sa imunskim sistemom domaćina. Dentalni biofilm je glavni etiološki faktor u nastanku karijesa, gingivitisa i parodontitisa. To je želatinozna, lepljiva, lako opalescentna naslaga koja se lokalizuje na svim površinama zuba, a posebno na delovima koji nisu izloženi samočišćenju. Dentalni biofilm sastoji se iz mikroorganizama, vode, organskih sastojaka poreklom iz pljuvačke, organskih sastojaka poreklom iz hrane i neorganskih komponenti poreklom iz pljuvačke. Dentalni biofilm po svojoj lokalizaciji može biti supragingivalni i subgingivalni. Subgingivalni biofilm razlikuje se u sadržaju organskih komponenti od supragingivalnog. U subgingivalnom plaku nalaze se organske komponente poreklom iz gingivalne tečnosti, koja je serumski transudat. Mikroorganizmi subgingivalnog dentalnog biofilma su fakultativni anaerobi i striktni anaerobi. U dentalnom biofilmu vladaju složeni ekološki uslovi koji omogućavaju opstanak određenih vrsta mikroorganizama. Od velikog broja mikroorganizama koji se mogu naći u usnoj šupljini do sada je identifikovano samo nekoliko vrsta koje se smatraju patogenim za parodontijum čoveka. Ovi parodontopatogeni prisutni su u većem delu populacije i ne izazivaju pojavu destrukcije dubljih parodontalnih tkiva tj. alveolarne kosti, vezivnog tkiva gingive i periodoncijuma. U većini slučajeva prisutna je samo inflamacija gingive, koja se klinički ispoljava kao gingivitis. Nisu poznati uzroci koji omogućavaju prelazak gingivitisa u parodontitis, ali se zna da je za to potrebna dovoljna infektivna doza parodontopatogena, nedovoljna količina korisnih vrsta mikroorganizama i pad imuniteta domaćina.

U toku parodontitisa dolazi do složenog imunološkog procesa koji za cilj ima ograničavanje lokalne infekcije i sprečavanje njenog širenja u opštu sistemsku infekciju, odnosno sepsu. Krajnji rezultat nelečenog parodontitisa je ispadanje zahvaćenih zuba, čime organizam na najdrastičniji način odvaja lokalno obolelo tkivo i sprečava prenošenje infekcije na sistemski nivo. Tokom lokalnih imunskih procesa dolazi do aktivacije složenog sistema urođenog i stečenog imuniteta, do komunikacije između ćelija imunog odgovora sa lokalnim i udaljenim tkivima putem sistema interleukina i citokina. Osim toga, oslobođeni proizvodi razgradnje imunskih ćelija, lokalnih ćelija

epitela i vezivnog tkiva ili ugrađenih molekula međucelijske supstance, takođe učestvuju u aktivaciji ovih procesa.

Prostaglandin E2 (PGE2) izazvao je poseban interes u rasvetljavanju patogeneze parodontitisa zbog tri važna zapažanja:

1. Pokazano je da su prostaglandini moćni stimulatori resorpcije kosti u kulturama tkiva (Dietrich i sar., 1975.; Klein i Raisz, 1970.). PGE2 reguliše resorpciju kosti stimulisanjem osteoklasta i resorpciju vezivno-tkivnog matriksa stimulisanjem proizvodnje matriksnih metaloproteinaza (Salvi i Lang, 2005.).
2. Nivo PGE2 u gingivalnoj tečnosti povećan je tokom patoloških procesa parodontitisa i u korelaciji je sa kliničkom ekspresijom oboljenja (Champagne i sar., 2003.).
3. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi redukuju gubitak kosti tokom parodontitisa kod životinja i čoveka (Williams i sar., 1989., Alani i Seymour 2014.).

Uobičajenom kliničkom terapijom parodontitisa, koja podrazumeva mehanički debridman zuba, dobijaju se indirektni pozitivni terapijski efekti u ostalim tkivima parodontijuma (gingiva, vezivno tkivo i koštana alveola), jer se mehaničkim čišćenjem zuba ne deluje direktno na smirivanje inflamatornih procesa u ostatku parodontijuma, s obzirom da se njima ne pristupa. Direktno nehirurško delovanje na pomenute tri komponente parodontijuma moguće je hematogenim putem. Postojali su pokušaji da se na gingivu, vezivno tkivo i kost deluje direktno terapijski upotrebom antibiotika ili nesteroidnih anitinflamatornih lekova sa većim ili manjim uspehom.

Ovim istraživanjem ustanovilo bi se koliki je efekat udružene kratkoročne primene selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, meloksikama, sa jednoseansnom mehaničkom obradom parodontalnih džepova na kliničke ishodišne parametre zdravlja parodontijuma, kao i na jedan od osnovnih aktivatora osteoklastogeneze – prostaglandina E2 i imajući u vidu da u nama dostupnoj literaturi nije pronađena kombinacija ova dva pristupa lečenju hronične parodontopatije. Eventualni pozitivni rezultati bili bi osnov za ustanovljavanje još jednog protokola za inicijalnu terapiju obolelih od ovog oblika parodontopatije.

## II PREGLED LITERATURE

### II 1. Patogeneza parodontitisa

Tri faktora su neophodna za uspostavljanje aktivne infekcije u parodontocijumu: 1. prisustvo mikroorganizama koji su patogeni za parodontocijum (parodontopatogeni) u dentalnom biofilmu, 2. povoljna sredina, tj. favorizujući faktori (pušenje, loša higijena, retenciona mesta za plak) i 3. podložni domaćin. Kao četvrti faktor može se dodati nedostatak takozvanih korisnih vrsta mikroorganizama, koji svojim prisustvom ili aktivnim delovanjem sprečavaju naseljavanje parodontopatogenih vrsta. U parodontopatogene vrste spadaju *Agreggatibacter actinomycetomcomitans*, *Tanerella forsythensis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* i spirohete. U korisne vrste spadaju *Actinomyces spp.*, *Streptococcus mitis* i *sanguis*, *Veillonella parvula* i *Capnocytophaga ochracea* (Palmer 2014.).

Dentalni biofilm se akumulira na svim dostupnim čvrstim površinama zuba, odmah po njegovom uklanjanju mehaničkim ili hemijskim sredstvima. Ukoliko se kod osobe izoluje nepatogena bakterijska flora i ne dođe do invazije potencijalno patogenih mikroorganizama, ne dolazi do razvoja inflamacije parodontocijuma. Međutim, ukoliko dođe do nakupljanja dentalnog biofilma, posle 24 sata dolazi do razvoja početne lezije gingivitisa (Page i Schroeder, 1976.). Nastaje dilatacija kapilarne mreže gingive, porast intravaskularnog pritiska i razdvajanje endotelnih ćelija, čime se omogućava eksudacija proteina i seruma u međućelijske prostore. Povećava se protok gingivalne tečnosti, koja razblažuje štetne supstance biofilma u tkivu (nutrašnjoj sredini) i gingivalnom sulkusu i svojim tokom odnosi te supstance u usnu šupljinu (spoljašnju sredinu). Proteini, koji su sastavni deo ovog transudata, su antitela, komplement, inhibitori proteaza i drugi. Istovremeno sa povećanjem protoka tečnosti dolazi do nakupljanja većeg broja neutrofilnih granulocita, koji su privučeni pozitivnim gradijentom hemotakse. Neutrofilni granulociti kreću se sve do ćelija pripojnog epitela i na tom mestu napuštaju unutrašnju sredinu i prelaze u gingivalni sulkus. Inflamatorni medijatori koji su prisutni u gingivitisu su uglavnom porekla iz keratinocita i neutrofilnih granulocita. Osim neutrofilnih granulocita, ćelijski infiltrat čine i male količine T-limfocita, koji se

zadržavaju u tkivu i ne napuštaju unutrašnju sredinu. Daljim nakupljanjem dentalnog biofilma, u toku narednih nekoliko dana, dolazi do otvaranja zatvorene kapilarne mreže i povećavanja celularnog infiltrata, u kome se još uvek ne nalaze B-limfociti. Klinički, ovaj rani stadijum se karakteriše pojavom eritema gingive. Infiltrat sastavljen od imunskih ćelija izaziva apoptozu fibroblasta i degeneraciju kolagenih vlakana čime sebi omogućava dodatni prostor. Nasuprot ovim procesima degeneracije, dolazi do proliferacije bazalnog sloja sulkusnog epitela, odnosno do prstolikih invaginacija epitela u subepitelno vezivno tkivo. Ovaj proces povećava fizičku epitelnu barijeru za dalji ulazak mikroorganizama. Kada infiltrat neutrofilnih granulocita dostigne oko 60% ukupne mase ćelija, koronarni kraj pripojnog epitela se odvaja od gledno-cementne granice i formira se parodontalni džep, koji olakšava stvaranje anaerobnih uslova pogodnih za razvoj parodontopatogene mikrobne flore. U ovom stadijumu, ukoliko ne dođe do promene u sastavu mikrobne flore ili ne postoji neki defekt u funkciji neutrofila, inflamacija se klinički manifestuje kao gingivitis i može da se održava neodređeno vreme. Sledeći stadijum, koji se naziva uspostavljena lezija, odlikuje se kvantitativnim promenama prethodne rane lezije, kao i pretvaranjem sulkusnog epitela u epitel parodontalnog džepa. Epitel parodontalnog džepa je propustljiviji u oba smera za razne molekule od pripojnog epitela. Povećani protok gingivalne tečnosti sa njenim proteinskim komponentama omogućava proteolitičkim bakterijama, koje luče mrke pigmente, neophodne nutritivne materije i olakšava njihovo preživljavanje. Još uvek nisu prisutni B-limfociti i plazmociti, koji proizvode specifična antitela, već T-limfociti i neutrofilni granulociti, koji su ćelije urođenog imuniteta. Ukoliko u ovom stadijumu imunski odgovor domaćina uspeva da održi ravnotežu sa bakterijskim izazovom, inflamatorno stanje koje se opisuje kao gingivitis može da perzistira duži vremenski period.

Međutim, daljim prodorom bakterija i njihovih produkata dolazi do aktivacije monocitno-limfocitne populacije (Offenbacher, 1996.), aktivacije B-limfocita, koji proizvode specifična antitela, i povećanog lučenja inflamatornih medijatora i kataboličkih citokina, od koji dominiraju prostaglandin E<sub>2</sub>, interleukin-1, faktor tumorske nekroze- $\alpha$  i interleukin-6. Ovi inflamatorni medijatori izazivaju kliničke znake zapaljenja, destrukciju vezivnog tkiva, gubitak kliničkog pripoja, gubitak kosti i produblјivanje nastalih parodontalnih džepova. Što se bolest više razvija, parodontalni džepovi se produblјuju, što omogućava rast parodontopatogenih mikroorganizama i

dalje produblјivanje džepova. Drugim rećima, uspostavlja se *circulus vitiosus* ĉiji je krajnji rezultat ispadanje zahvaćenog zuba, ĉime se lokalna infekcija eliminiše i sprećava njeno širenje na ostatak organizma.

Posmatrano sa imunološke strane, razvoj gingivitisa u dublja parodontalna tkiva zavisi od prisustva virulentne bakterijske flore i neadekvatne odbrane neutrofilnim granulocitima, dok individualni imunski odgovor domaćina ima primarnu ulogu u progresiji ekspresije bolesti.

## **II 2. Imunološki i molekularni aspekti patogeneze parodontitisa**

Odbrana organizma od parodontopatogenih mikroorganizama sastoji se od urođenog i stećenog imuniteta. Ova dva odgovora aktiviraju se sekvencijalno tokom oboljenja. Urođeni imunitet se aktivira brzo, nekoliko minuta po izlaganju mikroorganizmima, i deјstvuje sledećih nekoliko dana, dok se stećeni imunitet adekvatno ispoljava tek posle sedam do deset dana. Urođeni imunitet je delotvoran, ali je nespecifićan, dok je stećeni imunitet specifićan i prilagođen odgovarajućim antigenima.

Sistem urođenog imuniteta mora da razlikuje veliki broj organizmu stranih antigena pomoću ogranićenog broja receptora (Kirkwood i sar., 2007.). Na ćelijama patogenih prokariota nalaze se strukture koje su esencijalne za ostvarivanje njihove patogenosti i koje imaju mali stepen mutagenosti, a koje se nazivaju patogene molekularne strukture (PAMP). Najvaţniji predstavnik ove grupe molekula je lipopolisaharid (LPS), ili endotoksin, koji je sastavni deo ćelijske membrane Gram-negativnih mikroorganizama. Ćelije stećenog imuniteta prepoznaju ove strukture pomoću toll receptora. Ovih receptora ima više tipova, a svaki tip prepoznaje određene grupe patogenih molekularnih struktura. Aktivacija toll receptora dovodi do transkripcije gena unutar ćelija i proizvodnje proteina, pre svega proinflamatornih citokina. Takođe, moţe da dođe i do programirane ćelijske smrti izloţene ćelije ili do proizvodnje antiinflamatornih citokina.



Toll receptori nalaze se na površini mnogih tipova ćelija u parodontijumu, kako onih koje su konstitutivni elementi tkiva, tako i onih koje bivaju privučene u tkivo procesima hemotakse, odnosno imunskih ćelija. Aktivacija epitelnih ćelija dovodi do produkcije citokina hemotakse (Kirkwood i sar., 2006.). Aktivirane Langerhansove ćelije, koje su ćelije imuniteta prisutne kao konstitutivne u tkivima i prezentuju antigene limfocitima, takođe proizvode proinflamatorne citokine i kostimulatorne molekule. Makrofagi po aktivaciji prezentuju antigene i proizvode proinflamatorne citokine. Gingivalni fibroblasti produkuju proinflamatorne citokine i povećavaju ekspresiju molekula ćelijske adhezije. Osteoblasti su takođe osetljivi na izlaganje patogenim molekularnim strukturama, posebno na lipopolisaharid koji izaziva produkciju proinflamatornih citokina i drugih medijatora koji učestvuju u razgradnji kosti, uz istovremenu inhibiciju ekspresije protektivnih koštanih faktora, kao što je osteoprotegerin (OPG). Ćelije strome koštane srži pod uticajem lipopolisaharida diferenciraju se u osteoklaste. Monociti stimulisani patogenim molekularnim strukturama produkuju PGE2 i inflamatorne citokine (Offenbacher i Salvi, 1999.) i pokazuju povećanu proliferaciju i adheziju za ćelije endotela kapilara. Lipopolisaharid indukuje diferencijaciju monocita u osteoklaste. B-limfociti po izlaganju patogenim molekularnim strukturama proliferišu, produkuju specifična antitela, kostimulatorne faktore i inflamatorne citokine. T-limfociti su ćelije koje se obično aktiviraju putem interakcije sa drugim ćelijama, ali takođe mogu da reaguju i direktno na LPS produkcijom citokina, uz prisustvo kostimulatornih faktora (Cekici i sar. 2014.).

Lipopolisaharid je ključna patogena molekularna struktura u razvoju parodontitisa. On izaziva regrutaciju inflamatornih ćelija, stvaranje prostanoida i citokina, litičkih enzima i aktivaciju osteoklasta. LPS povećava osteoblastičnu ekspresiju RANKL, IL-1, PGE2 i TNF- $\alpha$ , faktora koji indukuju aktivnost, produženje životnog veka i diferencijaciju osteoklasta. Lipopolisaharid poreklom iz različitih mikroorganizama ima različit efekat na aktivnost ciklooksigenaze 2 (Noguchi i sar., 1996.).

### II 3. Patofiziološki proces resorpcije kosti tokom parodontitisa

Patofiziološki procesi tokom različitih oblika parodontitisa (Cekici i sar. 2014.) su u velikoj meri posledica odgovora domaćina na izazov koji predstavljaju mikroorganizmi dentalnog biofilma. Destruktivne procese tokom parodontitisa izazivaju bakterije i njihovi sastavni delovi ili produkti, a pre svega lipopolisharid, ali ih dalje razvijaju tkiva i ćelije domaćina. Parodontopatogeni mikroorganizmi proizvode štetne produkte i enzime (hijaluronidaze, kolagenaze i proteaze) koji razaraju ekstracelularni matriks i ćelije tkiva domaćina čime sebi obezbeđuju hranljive materije za rast. Osim lipopolisaharida mnoge druge površinske patogene molekularne strukture mogu da izazovu imuni odgovor domaćina i razaranje tkiva.

Kada započinu imunski i inflamatorni procesi, strukturne ćelije tkiva, neutrofilni granulociti i fibroblasti, otpuštaju različite medijatore inflamacije, kao što su proteaze, matriksne metaloproteinaze, prostaglandini i enzimi. Tada se stvara disbalans između novo produkovanih faktora i njihovih inhibitora, što zbirno dovodi do razaranja tkiva.

Daljim napredovanjem destruktivnih procesa, dolazi do produbljivanja parodontalnih džepova čime se omogućava kontakt sastavnih delova inflamatornog infiltrata sa dubljim tkivima i njihovim rezidentnim ćelijama. Tako dolazi do aktivacije osteoklasta koji započinju razaranje kosti. Molekularnu signalizaciju ove razgradnje obezbeđuju tri novootkrivena člana familije TNF, a to su ligand receptora aktivacije nuklearnog faktora kapa-b (RANKL), receptor aktivacije nuklearnog faktora kapa-b (RANK) i osteoprotegerin (OPG). Veliki broj hormona i citokina modulira osteoklastogenezu, povećavanjem aktivacije i diferencijacije osteoklasta, produžavanjem njihovog životnog veka i pojačavanjem njihove funkcije. Među njih spada i prostaglandin E<sub>2</sub>, koji dodatno pojačava ekspresiju gena za RANKL na prekursorima osteoklasta (Kirkwood i sar., 2007.).

Pod uticajem TNF- $\alpha$ , IL-1 i PGE<sub>2</sub>, ćelije monocitno/makrofagne loze se transformišu u prekursor osteoklasta. Prekursor osteoklasta na svojoj površini poseduje receptor aktivacije nuklearnog faktora kapa-b (RANK). Uz prisustvo makrofagnog faktora stimulacije kolonija (Hofbauer i sar., 2000.), za taj receptor direktnim kontaktom između ćelija vezuje se ligand receptora aktivacije nuklearnog faktora kapa-b (RANKL) koji se nalazi na membrani osteoblasta, ćelija strome koštane srži i T-

limfocita. Po vezivanju, dolazi do stimulacije proliferacije i diferencijacije ćelije prekursora u osteoklaste, koji svojim delovanjem resorbuju kost. Osteoprotegerin je solubilni ligand koji luče osteoblasti, ćelije strome koštane srži i druge ćelije, a koji se vezuje za RANK na površini ćelija prekursora osteoklasta i sprečava vezivanje RANKL i samim tim i diferencijaciju u osteoklaste. Osteoprotegerin ima efekte suprotne RANKL, tj. inhibira diferencijaciju osteoklasta, suprimira aktivaciju zrelih osteoklasta i indukuje apoptozu osteoklasta (Hofbauer i sar., 2000.). Prostaglandin E2 smanjuje ekspresiju osteoprotegerina, čime se gubi njegov protektivni efekat (Roux i Orcel, 2000.).

#### **II 4. Uloga prostaglandina E2 i ciklooksigenaze 2 u parodontopatiji**

Fosfolipidi ćelijske membrane sadrže velike količine arahidonske kiseline, koja se lako oslobađa aktivnošću enzima fosfolipaze (O'Brien i sar., 1996.). Oksigenizovani metaboliti arahidonske kiseline, kao i druge polinezasićene masne kiseline dužine od približno 20 atoma ugljenika, zovu se ikozanoidi (grč. ikosi=20). Ikozanoidi su grupa molekula koja je uključena u široki spektar patofizioloških procesa. Dalja razgradnja ovih molekula može se izvršiti putem enzima ciklooksigenaze kada se dobijaju prostanoidi, ili pomoću lipooksigenaze kada se dobijaju leukotrieni.

Trenutno su poznate dve osnovne izoforme humane ciklooksigenaze, koje su označene kao ciklooksigenaza-1 i ciklooksigenaza-2 (Morton i Dongari-Bagtzoglou, 2001.). Genetski kod ovih enzima je različit, ali oni katalizuju gotovo istu hemijsku reakciju. Nedavno je pronađena i varijacija ciklooksigenaze 1, koja je nazvana ciklooksigenaza 3 i koja je pronađena u tkivima mozga ljudi i miševa, te se zato smatra da je odgovorna za analgetičko dejstvo paracetamola (Botting, 2010.). Ciklooksigenaza katalizuje reakciju u kojoj od arahidonske kiseline nastaje prostaglandin H<sub>2</sub>, koji se konvertuje pomoću raznih prostaglandin-sintetaza u različite bioaktivne prostaglandine, od među kojima je prostaglandin E<sub>2</sub>. Mnogi inflamatorni i indukovani efekti odvijaju se putem dejstva ciklooksigenaze-2, dok se mnogi konstitutivni i homeostatski efekti odvijaju putem dejstva ciklooksigenaze-1. Ciklooksigenaza-1 nalazi se konstitutivno u skoro svim humanim tkivima, a visoki nivoi nalaze se u trombocitima, želudačnoj

sluzokoži i bubregu (Noguchi i Ishikawa, 2007.), dok se u zdravim tkivima ciklooksigenaza-2 nalazi u malim ili nemerljivim količinama, a njena količina se povećava u inflamaciji. Ciklooksigenaza-2 nađena je u normalnim okolnostima u tkivima vaskularnog endotela, bubrega i mozga.

Ciklooksigenaza-2 je ključni enzim od koga zavisi količina PGE2 u tkivima. U normalnim uslovima, poluživot prostaglandina E2 je u tkivima kratak, zato što se ciklooksigenaza deaktivira tokom katalize, odnosno dolazi do njene spontane oksidacije posle oko 1300 ciklusa (Offenbacher i sar., 1993.). Prostaglandin E2 se ne deponuje intracelularno, tako da je količina PGE2 koja se detektuje u gingivalnoj tečnosti direktan pokazatelj aktivnosti ciklooksigenaze-2 u tkivima. Oba izooblika ciklooksigenaze mogu se otkriti histohemijski u gingivalnom epitelu. Međutim, postoji veća ekspresija ciklooksigenaze-2 u gingivalnim tkivima sa više izraženom inflamacijom (Morton i Dongari-Bagtzoglou, 2001.). Offenbacher i sar. (1986.) pokazali su da je srednja vrednost ukupne količine prostaglandina E2 mogla sa velikim dijagnostičkim stepenom senzitivnosti i specifičnosti da predvidi klinički značajan gubitak vezivnog tkiva. Osim toga, ispitanici sa koncentracijom PGE2 u gingivalnoj tečnosti većom od 66 ng/mL imali su stepen verovatnoće od 47% za dalji gubitak vezivnog pripoja oko bilo kog zuba tokom perioda od šest meseci posle nehirurškog tretmana parodontopatije.

Svoje dejstvo PGE2 ostvaruje putem vezivanja za ćelijske receptore, kojih ima četiri tipa: Ep-1, Ep-2, Ep-3 i Ep-4 (Noguchi i Ishikawa, 2007.), pa se zbog toga smatra da se vezivanjem za svaki pojedinačni tip receptora dobijaju različiti efekti, koji mogu da budu sinergistični ili suprotni, u zavisnosti od broja vezanih receptora i njihovog tipa. Lipopolisaharid svojim dejstvom promovise ekspresiju receptora tipa Ep-4 na osteoblastima. Vezivanjem prostaglandina E2 za ove receptora parakrinim ili autokrinim putem može da dođe do indukcije formiranja osteoklasta povećanjem ekspresije RANKL (Shoji i sar., 2006.).

U istraživanjima posvećenim procesima inflamacije najveću pažnju od svih prostanoida je privukao prostaglandin E2, dominantni ikozanooid prisutan u većini eksperimentalnih modela inflamacije. Prostaglandin E2 je pronađen u raznim kliničkim stanjima, gde pokazuje izražene proinflamatorne osobine. Prostaglandin E2 je snažni vazodilatator i hiperalgezik. Njegovo vazoaktivno dejstvo svojim sinergističkim delovanjem pojačavaju drugi medijatori inflamacije, kao što su bradikinin, proizvodi

dobijeni enzimskom razgradnjom komponenti komplekta i histamin. PGE2 je takođe snažan pirogeni agens, agens resorpcije kosti i pokazuje imunosupresivne osobine. Postoje dokazi da nivo PGE2 iznad određene granične vrednosti ima efekat negativne povratne sprege, čime se smanjuje nivo samog PGE2. Na taj način mogla bi da se objasni ciklična pojava destruktivnih epizoda, koje se smenjuju fazama remisije tokom hroničnog parodontitisa (Preshaw i Heasman 2002.).

Glavne ćelije tkiva koje proizvode PGE2 su mononuklearni leukociti tj. monociti (Tsai i sar., 1998.). Prostaglandin E2 takođe proizvode gingivalni fibroblasti kao odgovor na prisustvo proinflammatoryh citokina i lipopolisaharida (Morton i Dongari-Bagtzoglou, 2001.). U ovom istraživanju pokazano je da je interleukin-1 $\beta$  izazvao svojim delovanjem na fibroblaste gingive *in vitro* povećanu ekspresiju ciklooksigenaze-2 i to već posle 2 sata od početka delovanja. Isti efekat imale su parodontopatogene bakterije *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Tannerella forsythensis*. Specifični inhibitor ciklooksigenaze-2, NS-398, koji spada u grupu nesteroidnih antiinflammatoryh lekova, gotovo u potpunosti je sprečio proizvodnju PGE2 na istom uzorku. Lipopolisaharid, kao sastavni deo ćelijske membrane Gram-negativnih mikroorganizama, nalazi se u velikoj količini u parodontalnim džepovima obolelih od parodontopatija. Lipopolisaharid je snažan stimulan za proizvodnju interleukina-1 $\beta$  (Cavanaugh i sar., 1998.), koji podstiče proizvodnju PGE2 indukcijom enzima ciklooksigenaze-2.

Količina prostaglandina E2 u tkivima može farmakološki da se reguliše da tri načina (Offenbacher i sar., 1993., Alani i Seymour 2014.):

1. Kortikosteroidima, koji inhibiraju dejstvo enzima fosfolipaze 2, stabilizuju membrane lizozoma i inhibiraju ćelijsku degranulaciju. Svi ovi procesi smanjuju količinu slobodne arahidonske kiseline poreklom iz membrane ćelija čime se smanjuje količina supstrata za delovanje ciklooksigenaze.
2. Antioksidansima, koji sprečavaju oksidaciju arahidonske kiseline molekularnim kiseonikom i hidrolizu kojom se formira prostaglandin E2.
3. Nesteroidnim antiinflammatoryh lekovima, kojima se direktno blokira dejstvo ciklooksigenaze.

## **II 5. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi**

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi koriste se za lečenje artritisa, menstrualnih bolova i glavobolje i dr. Iako ovi lekovi imaju dobre efekte, njihova dugotrajna upotreba je ograničena zbog pojave neželjenih efekata u gastrointestinalnom traktu kao što su dispepsija i abdominalni bol i, ređe, perforacija zida želuca ili duodenuma ili krvarenje u slučaju postojanja ulkusa, sa bubrezima gde može da dođe do povećane retencije natrijuma zbog inhibicije proizvodnje prostaglandina E2 koji olakšava protok krvi, dok postoje oprečni rezultati istraživanja u pravcu povećanog rizika od kardiovaskularnih komplikacija (Hawkey 2002.; i Hawkey i Langman, 2003.).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi ostvaruju svoje terapijske efekte inhibicijom enzima ciklooksigenaze. Postoje tri velike grupe ovih lekova. To su aspirin, koji selektivno inhibira ciklooksigenazu-1; neselektivni nesteroidni antiinflamatorni lekovi, koji inhibiraju obe izoforme ciklooksigenaze; i selektivni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (tzv. koksibi), koji imaju veći afinitet za inhibiciju ciklooksigenaze-2 (Fitzgerald i Patrono, 2001.).

### **II 5.a Meloksikam**

Meloksikam je novi lek iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova, koji hemijski spada u klasu kiselih enola i koji svojim dejstvom selektivno inhibira enzim ciklooksigenazu-2. Meloksikam je jak inhibitor akutne eksudacije i destrukcije kosti i hrskavice. Ispitivanje pojavljivanja ozbiljnih neželjenih efekata od strane gastrointestinalnog trakta je pokazalo da nije bilo statistički značajne razlike prilikom uzimanja doze od 7,5 mg na dan u odnosu na grupu koja je uzimala diklofenak u dozi od 100 mg dva puta na dan u obliku tableta sa sporim otpuštanjem (Fitzgerald i Patrono, 2001.). Poredeći negativne efekte meloksikama u odnosu na indometacin na gastričnu mukozu pacova Bezerra i sar. (2000.) našli su da tek u najvećoj dozi od 3 mg/kg telesne mase meloksikam izaziva pojavu raštrkanih petehija kod 33% ispitivanih životinja, što

je bilo manje u odnosu na 50% pojave hemoragija i/ili ulkusa kod životinja koje su dobijale 1 ili 2 mg/kg indometacina.

Meloksikam može da spreči gubitak alveolarne kosti tokom eksperimentalno izazvanog parodontitisa pacova uz odnos rizika i korisnosti koji je veći od neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze (Buduneli i sar., 2002.). Antiinflamatorni efekat nesteroidnih antiinflamatornih lekova nastupa posle 48 sati od početka terapije. Meloksikam je u ispitivanju Buduneli i sar. (2002.) udružen sa mehaničkom terapijom samo odabranih zuba, koji su služili za uzimanje uzoraka gingivalne tečnosti i klinička merenja, doveo do smanjenja količine matriksne metaloproteinaze 8 (kolagenaza-2) tokom perioda ispitivanja od 10 dana i u dozi od 7,5 mg na dan u eksperimentalnoj grupi. Količina matriksne metaloproteinaze 8 u uzorku eksperimentalne grupe desetog dana bila je slična količini koja je nađena u kontrolnoj grupi ispitanika sa zdravim parodontcijumom.

## **II 6. Terapija parodontitisa**

S obzirom da su osnovni uzroci pojave parodontitisa parodontopatogeni mikroorganizmi i podložni domaćin, osnova terapije infekcije dubokih parodontalnih tkiva jeste upravo uklanjanje uzročnih mikroorganizama. Ova terapija usmerena je na smanjivanje broja i promenu odnosa različitih mikroorganizama ekološkog sistema dentalnog biofilma, uz osnovnu ideju da se omogući tkivima domaćina da se izbore sa ostatkom biofilma, da se obezbedi smirivanje i reverzija procesa destrukcije i na kraju restitucija *ad integrum*. Za sada u slučajevima parodontitisa nije moguće dobiti restituciju *ad integrum*. Osnovna terapijska mera jeste mehaničko uklanjanje dentalnog biofilma i to putem mera oralne higijene, koje sprovodi oboleli, i putem mera profesionalne obrade dostupnih površina zuba na kojima se nakuplja dentalni biofilm, a koje sprovodi lekar.

Profesionalna terapija parodontitisa podeljena je u više faza koje se međusobno dopunjuju i koje se nalaze u interaktivnom odnosu. Različiti tipovi parodontitisa zahtevaju različite terapijske mere iz ukupnog arsenala terapijskih procedura. Ukratko opšti plan terapije podrazumeva: 1) Preliminarnu fazu (lečenje hitnih stanja), 2) etiološku ili nehiruršku fazu (faza I terapije), 3) evaluacija odgovora tkiva na etiološku

fazu terapije posle 8 do 12 nedelja, 4) hiruršku fazu (faza II terapije), 5) restorativnu fazu (faza III terapije) i 6) fazu održavanja postignutih rezultata lečenja (faza IV terapije).

Preliminarna faza je faza lečenja hitnih stanja kao što su: sindrom septuma, akutni parodontalni apsces, fraktura korena zuba, preterana mobilnost zuba, retrogradni pulpitis, agresivna forma parodontitisa, parodontitis komplikovan anaerobnom infekcijom i parodontitis komplikovan oboljenjima okolnih mekih tkiva, kao i smirivanje raznih akutnih oboljenja oralne sluzokože.

Etiološka ili nehirurška faza obuhvata: uklanjanje supragingivalnog i subgingivalnog zubnog kamenca uz glačanje površine korena, korekciju restorativnih i protetskih iritacionih faktora, sanaciju karijesa, endodontsku terapiju, antimikrobnu terapiju (lokalnu ili sistemsku), okluzalnu terapiju, manja ortodonska pomeranja i postavljanje privremenih splintova i protetskih radova. Osim toga, veoma je važno edukovati, motivisati i kontrolisati obolele u provođenju adekvatnih i individualizovanih mera oralne higijene. Ukupan cilj svih mera etiolške faze je delovanje na uzročni faktor (dentalni biofilm) i favorizujuće faktore parodontitisa i gingivitisa.

Evaluacija odgovora tkiva na etiološku fazu terapije podrazumeva merenje dubine džepova i inflamacije gingive (gingivalni indeks i indeks krvarenja iz gingive) i utvrđivanje vrednosti plak indeksa.

Hirurška faza obuhvata: eliminaciju parodontalnih džepova i eventualnu regeneraciju parodontalnih tkiva, mukogingivalnu hirurgiju, i postavljanje dentalnih implanata.

Tokom restorativne faze postavljaju se definitivni ispuni i definitivni protetski radovi i procenjuje se odgovor tkiva na restorativnu terapiju.

Na kraju svih obavljenih terapijskih mera uvek sledi faza održavanja postignutih rezultata, koja podrazumeva periodičnu kontrolu vrednosti plak indeksa i indeksa inflamacije gingive, stanja dubljih parodontalnih tkiva (parodontalni džepovi i inflamacija) i okluzije i pokretljivost zuba

Svako lečenje oboljenja parodontcijuma počinje etiološkom, odnosno fazom 1, gde je glavna terapijska mera uklanjanje svih mekih i čvrstih supra- i subgingivalnih naslaga sa zuba. Ova terapijska mera može se provesti putem dva različita pristupa:



obradom u više seansi, najčešće četiri, po kvadrantima, gde je najčešće vremenski razmak između seansi dve nedelje ili obradom u jednoj ili dve seanse koje nisu razdvojene više od 24 sata. Ovaj drugi pristup osmislila je istraživačka grupa iz Loevena i nazvala ga „potpuna dezinfekcija usta“ (Quirynen i sar., 1995.).

## **II 7. Nehirurška, etiološka, ili antiinfektivna terapija parodontitisa**

Zdravlje parodontalnih tkiva zavisi od delotvorne i učinkovite borbe protiv infektivnih agenasa koji izazivaju njihovu inflamaciju. Ovi infektivni agensi su sastavni deo dentalnog biofilma, tako da je njegovo uklanjanje osnovni vid prevencije infekcije parodontalnih tkiva. Dentalni biofilm potrebno je uklanjati svakodnevno, više puta na dan merama adekvatne oralne higijene. Međutim, većina ljudi nije u stanju da primeni efikasne mere oralne higijene, tako da je profesionalno uklanjanje biofilma i njegovog kalcifikovanog oblika (zubnog kamenca) neophodno da bi se postigla dugotrajna stabilnost zdravlja parodontalnih tkiva.

Etiološka terapija obuhvata profesionalni mehanički i hemioterapeutski pristup uklanjanju dentalnog biofilma. Ovim postupkom uklanja se biofilm kako sa supragingivalnih tako i sa subgingivalnih površina zuba.

Mehanička terapija se sastoji od debridmana zahvaćenih korenova zuba primenom ručnih i mašinskih instrumenata, kojima se sa površine korena uklanja dentalni biofilm, čvrste naslage (zubni kamenac i subgingivalni konkrementi), endotoksin i neregularnosti površine korenova koje su retencioni faktor za biofilm. Osim obrade površine korena, istovremeno dolazi do uklanjanja slobodnog sadržaja parodontalnog džepa u kome su prisutni slobodni mikroorganizmi, imunske ćelije domaćina, ostaci raspadanja produkata pljuvačke, gingivalne tečnosti, ćelija i proteini gingivalne tečnosti i drugo.

Hemioterapeutski pristup može biti lokalni ili sistemski. Lokalni pristup obuhvata lokalnu primenu antiseptika, ili sistema lokalnog kontinuiranog otpuštanja lekova (dezinfekcionih sredstava ili antibiotika). Sistemski pristup odnosi se na sistemsku primenu antibiotika i na sistemsku primenu lekova koji moduliraju imunski

odgovor domaćina. Lekovi koji moduliraju imunski odgovor domaćina mogu biti subantimikrobne doze tetraciklina, koji ne utiču na mikroorganizme ali zadržavaju inhibitorno dejstvo na matriksnu metaloproteinazu tip 8 (kolagenazu-2), ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi, koji stišavaju destruktivni inflamatorni odgovor imunog sistema domaćina.

## **II 7.a Lokalna mehanička terapija**

Mehaničko uklanjanje dentalnog biofilma predstavlja zajednički napor obolelog i terapeuta. Oboleli treba da svakodnevno ukloni supragingivalni biofilm primenom uobičajenih mera oralne higijene upotrebom četkice za zube, zubnog konca i drugih pomoćnih sredstava. Subgingivalni biofilm, koji je osnovni uzrok oboljevanja dubljih parodontalnih tkiva, oboleli ne može sam da ukloni. Uklanjanje subgingivalnog biofilma može da obavi samo lekar upotrebom adekvatnih instrumenata (Drisko, 2001.). Uspeh subgingivalne obrade parodontalnih džepova zavisi od strpljivosti terapeuta i upotrebe adekvatnih instrumenata. Upotreba ručnih instrumenata odnosi više vremena, postaje teža u situacijama gde postoje duboki džepovi ili džepovi oko furkacija višekorenih zuba. Upotreba mehaničkih instrumenata, koji su uglavnom ultrazvučni, omogućava skraćanje postupka, olakšava pristup određenim teško dostupnim regijama i, prema izveštaju Radionice Američke akademije za parodontologiju iz 1996. godine, daje iste efekte kao upotreba ručnih instrumenata. Upotreba mehaničkih instrumenata ili njihova upotreba u kombinaciji sa ručnim instrumentima daje najbolje rezultate. Najveća promena u smislu smanjenja dubine parodontalnih džepova dešava se u periodu od jednog do tri meseca posle mehaničke obrade (Cobb, 2002.).

Lečenje hroničnog parodontitisa upotrebom ručnih instrumenata za subgingivalno uklanjanja mekih i čvrstih naslaga sa površina korenova dovodi do umerene i prolazne promene u sastavu mikrobne flore. Dolazi do smanjenja broja Gram-negativnih organizama, što omogućava uslove za povećanje broja Gram-pozitivnih organizama, koji se vezuju za zdravlje parodoncijuma (Cobb, 2002). Međutim, uticaj mehaničke instrumentacije na *A. actinomycetemcomitans* i *P. gingivalis* je mali, pre svega zato što su ove vrste mikroorganizama sposobne da vrše invaziju

vezivnih tkiva parodontijuma. Uticaj lokalne mehaničke terapije na indeks krvarenja iz gingive je pozitivan i dolazi do ukupnog smanjenja inflamacije izraženo kroz indeks krvarenja iz gingive.

## **II 7.b Lokalna primena hemioterapijskih sredstava**

Kao dodaci mehaničkoj terapiji hemijska sredstva mogu da budu primenjena od strane obolelog, kao dodatak merama oralne higijene, ili od strane terapeuta, kao dodatak profesionalnoj mehaničkoj obradi.

Oboleli može da primeni sredstva kao što su rastvor vodonik-peroksida, rastvori za ispiranje usta sa hlorheksidinom, esencijalnim uljima ili triklosanom, zubne paste sa istim agensima, irigacija pomoću aparata za irigaciju sa ili bez hemijskih sredstava, žvakaće gume sa različitim hemijskim agensima i sl. Svi ovi vidovi primene hemijskih sredstava pokazali su pozitivne rezultate u redukciji dentalnog biofilma i inflamacije. Međutim, problemi koji se javljaju prilikom njihove upotrebe pre svega se odnose na koncentraciju i vreme koje je potrebno za efektivno antimikrobno dejstvo. Potpuna zamena gingivalne tečnosti unutar parodontalnog džepa dešava se 40 puta u toku jednog sata, tako da je pretpostavljeno vreme koje neki agens provodi unutar parodontalnog džepa oko jednog minuta. Zbog toga ne može da se očekuje minimalno kontaktno vreme potrebno za efikasno delovanje hemioterapeutika u kliničkoj praksi, osim ako se na neki način ne poveća vezivanje agensa za lokalna tkiva (Quirynen i sar., 2002.). Povidon-jodid je pokazao nešto bolji efekat u odnosu na hlorheksidin, ali njegova upotreba je vezana sa rizikom tireoidne disfunkcije i moguće alergije na jod.

Profesionalna primena lokalnih hemijskih sredstava može da bude kao sredstvo za ispiranje džepova sa kratkotrajnim dejstvom (hlorheksidin, povidon-jodid), ili kao sistem lokalnog kontinuiranog otpuštanja leka koji može biti gel, čip, ili vlakno i kada se primenjuju hlorheksidin, minociklin, doksiciklin i dr. Primena ovih sistema uz mehaničku obradu pokazala je vrlo ograničene rezultate u odnosu na monoterapiju mehaničkom obradom.

Kombinovana primena hlorheksidina od strane obolelog i terapeuta predložena je u originalnom protokolu Quirynena i sar., (1995.), kada su dobijeni pozitivni rezultati u odnosu na standardnu mehaničku obradu.

## **II 7.c Sistemska primena hemioterapeutskih sredstava**

Sistemska primena antibiotika preporučuje se u slučajevima agresivnih formi parodontitisa, kada je potrebno delovati na specifične mikroorganizme koji vrše invaziju vezivnog tkiva parodontijuma, odakle ih je nemoguće ukloniti samo primenom mehaničke terapije. Primenjuju se različiti tipovi antibiotika kao monoterapija ili u raznim kombinacijama. Međutim, sistemska primenu antibiotika treba kritički posmatrati, kako zbog mogućih negativnih efekata na organizam domaćina, tako i zbog razvijanja rezistentnih sojeva mikroorganizama, čime bi se kod obolelog napravio još veći problem.

Sistemska primena subantimikrobnih doza doksiciklina od 20 mg na dan nema efekta na mikroorganizme, čime se izbegava pojava negativnih efekata na domaćina i pojava rezistentnih sojeva ili poremećaji sastava flore. Ove doze deluju na kolagenazu, enzim koji olakšava destrukciju kolagena i samim tim ukupnog vezivnog tkiva parodontijuma.

## **II 8. Potpuna dezinfekcija usta kao alternativni pristup etiološkoj terapiji**

Polazeći od prihvaćenog mehanizma nastanka parodontitisa i destrukcije tkiva koja se tada dešava, grupa autora sa Katoličkog univerziteta u Leuvenu, u Belgiji predložila je novi koncept primene terapijskih mera iz faze 1, ili etiološke faze, lečenja parodontalnih infekcija. Hipoteza Quirynena i sar. (1995.) bila je da kod primene

uobičajene strategije lečenja (koja podrazumeva višeseansno uklanjanje supragingivalnog kamenca i obradu parodontalnih džepova po kvadrantima ili sekstantima u intervalima od 7 do 14 dana), veoma verovatno može da dođe do reinfekcije već obeskličene oblasti pre završetka lečenja. Mogući putevi ove reinfekcije su pljuvačka, zatim stomatološki instrumenti, kao što su sonde ili igle za irigaciju, kao i sredstva za održavanje oralne higijene, kao što su četkice ili zubni konac. Parodontopatogeni mikroorganizmi, kao i ostali mikroorganizmi usne duplje, nastanjuju sve ekološke niše unutar usne šupljine: parodontalni džepovi, supragingivalni plak, dorzum jezika, površine oralne sluzokože i tonzile. Iz ovih ekoloških niša moguća je reinfekcija već obrađene površine korena.

Protokol potpune dezinfekcije usta obuhvatao je sledeće: 1) uklanjanje zubnog kamenca i mehaničku obradu tvrdog zida parodontalnih džepova pomoću ručnih instrumenata u jednoj ili dve seanse unutar perioda od 24 sata, 2) četkanje dorzuma jezika (od strane ispitanika) uz upotrebu 1% gela hlorheksidina, 3) ispiranje usta dva puta po jedan minut 0,2% rastvorom hlorheksidina, 4) ispiranje parodontalnih džepova 1% gelom hlorheksidina (3 puta po 10 minuta) i 5) ispiranje usta 0,2% rastvorom hlorheksidina dva puta dnevno tokom sledeće dve nedelje.

Poređenjem dva vida lečenja, pokazalo se da je u grupi sa potpunom dezinfekcijom usta poboljšanje bilo veće od kontrolne grupe. U eksperimentalnoj grupi došlo je do značajno većeg smanjenja dubine džepova, naročito džepova dubine veće od 7 mm, na kontrolnim pregledima posle mesec i posle dva meseca. Podaci mikrobioloških analiza pokazali su da je u eksperimentalnoj grupi bilo manje patogenih mikroorganizama posle mesec dana i znatno više korisnih vrsta posle dva meseca. Ni jedno mesto sa inicijalno pozitivnim nalazom na *Porphyromonas gingivalis* nije ostalo pozitivno posle potpune dezinfekcije usta. Isti uzorak ispitanika praćen je potom do perioda od osam meseci od početka istraživanja (Bollen i sar., 1996. i Vandekerckhove i sar., 1996.) i pokazalo se da su se pozitivni mikrobiološki efekti nisu zadržali duže od dva meseca, dok je klinički došlo do statistički značajnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova u odnosu na kontrolnu grupu. Modifikacija originalnog protokola u smislu produženja upotrebe rastvora hlorheksidina sa dve nedelje na dva meseca, dala je takođe poboljšanja u mikrobiološkim i kliničkim parametrima (Bollen i sar., 1998.). Kod agresivne forme parodontopatije primena protokola potpune dezinfekcije usta dala je male, ali statistički neznačajne promene u

kliničkim parametrima dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u odnosu na standardnu terapiju (Mongardini i sar. 1999.). Mikrobiološki, kod agresivne forme pozitivni efekti održali su se dva meseca od otpočinjanja lečenja (Quirynen i sar., 1999.). Modifikujući dalje svoj originalni protokol, Quirynen i sar., (2000.) su isključili upotrebu hlorheksidina i primenili samo mehaničku obradu parodontalnih džepova u roku od 24 sata. Dobijeni rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u mikrobiološkim i kliničkim parametrima u odnosu na eksperimentalnu grupu gde je primenjen originalni protokol. Drugi autori (Appatzidou i Kinane, 2004.a i Appatzidou i Kinane, 2004.b) proverili su efekte potpune mehaničke obrade parodontalnih džepova ultrazvučnim i ručnim instrumentima unutar jednog radnog dana u odnosu na standardni višeseansni pristup, što je bio protokol veoma sličan modifikivano originalnom protokolu bez upotrebe hlorheksidina (Quirynena i sar., 2000.) i našli su da je razlika između grupa što se tiče ukupno posmatranih kliničkih parametara postojala, ali da nije bilo statističke značajnosti. Međutim, kada su rezultati stratifikovani po dubini džepova, nađeno je da je kod džepova dubine 7 i više mm poboljšanje dobijeno jednoseansnim pristupom bilo veće u odnosu na kontrolnu grupu i za dubinu džepova i za nivo kliničkog pripoja. Kod jednoseansne obrade samo ultrazvučnim instrumentima sa ili bez upotrebe antiseptika kao sredstva irigacije u aparatu (Koshy i sar., 2005.) takođe je nađeno veće smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova u odnosu na kontrolnu grupu, mada razlike između grupe gde je kao sredstvo ispiranja upotrebljen povidon-jodid i grupe gde je upotrebljena voda, nije bilo. Kada je posmatran efekat ultrazvučne obrade uz eventualnu manuelnu obradu ukoliko je postojao aktivni parodontalni džep posle tri meseca (Wennstrom i sar., 2005.) nije pronađena razlika u odnosu na višeseansnu obradu po kvadrantima dok je incidenca ponovne pojave oboljenja posle 12 meseci od inicijalne terapije ovim protokolom (Tomasi i sar., 2006.) bila ista za oba modaliteta terapije. Posmatrano kroz ukupno vreme potrebno za postizanje povoljnog terapijskog efekta (smanjenje dubine džepova od 5 mm), manje vremena je upotrebljeno korišćenjem jednoseansnog pristupa. Kada je jednoseansni pristup bio primenjen na populaciji ispitanika koji su prethodno postigli optimalni nivo oralne higijene (plak indeks ispod 20%) (Jervoe-Storm i sar., 2006.), nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na višeseansni pristup u kliničkim parametrima dubine džepova i nivoa kliničkog pripoja. Ponovnim ispitivanjem efekata upotrebe hlorheksidina uz jednoseansnu mehaničku obradu parodontalnih džepova (Quirynen i sar., 2006.) pokazano je da je razlika između grupa gde je korišćen hlorheksidin i gde nije korišćen

bilo kakav antiseptik, bile statistički neznačajna, a da je u obe grupe poboljšanje u odnosu na kontrolnu grupu (višeseansni pristup) bilo statistički značajno.

### III CILJ

Osnovna hipoteza ovog istraživanja je da kratkoročna primena meloksikama istovremeno sa jednoseansnom mehaničkom obradom parodontalnih džepova postiže veće smanjenje nivoa prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti u odnosu na jednoseansnu obradu džepova bez primene meloksikama.

Cilj ovog istraživanja je da se ispituju kratkoročni efekti primene meloksikama, preparata iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova, tokom etiološke faze lečenja obolelih od hronične forme parodontitisa na kliničke parametre zdravlja parodontijuma, kao i na nivo medijatora koštane resorpcije – prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti, i time ispita mogućnost primene novog protokola u svakodnevnoj praksi koji bi podrazumevao primenu meloksikama kao dodatnog sredstva u zaustavljanju inflamatornih i procesa resorpcije kosti u obolelom parodontijumu.

U nama dostupnoj literaturi do sada nisu obavljena istraživanja u kojima bi se ispitali efekti jednoseansne obrade parodontalnih džepova uz kratkotrajnu upotrebu meloksikama na kliničke parametre zdravlja parodontijuma. Takođe, nisu ispitani efekti ove kombinacije na koncentraciju PGE2 u gingivalnoj tečnosti obolelih niti njihova međusobna korelacija.

Iz osnovnog cilja proistekli su drugi ciljevi koje je trebalo ispuniti ovim radom:

- Utvrditi kliničke parametre zdravlja parodontijuma kod obolelih od hroničnog parodontitisa pre terapije, kao i kod zdravih (kontrolna grupa).
- Utvrditi veličinu promene kliničkih parametara zdravlja parodontijuma kod obolelih od hroničnog parodontitisa posle jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova sa upotrebom meloksikama (eksperimentalna grupa), bez upotrebe meloksikama (kontrolna grupa) i posle višeseansne obrade parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama (druga kontrolna grupa) dve nedelje posle završetka mehaničke obrade.
- Odrediti koncentraciju prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti kod obolelih od hroničnog parodontitisa i zdravih pre terapije.
- Odrediti veličinu promene koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti kod obolelih od hroničnog parodontitisa posle jednoseansne



mehaničke obrade parodontalnih džepova sa upotrebom meloksikama (eksperimentalna grupa), bez upotrebe meloksikama (kontrolna grupa) i posle višeseansne obrade parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama (druga kontrolna grupa).

- Ispitati da li postoji korelacija između upotrebe meloksikama kao dodatka mehaničkoj obradi džepova i poboljšanja kliničkih parametara zdravlja parodontcijuma posle primene jednoseansne obrade parodontalnih džepova.
- Ispitati značajnost poboljšanja kliničkih parametara zdravlja parodontcijuma posle upotrebe meloksikama kao dodatka jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova u odnosu na jednoseansnu obradu bez upotrebe meloksikama.
- Ispitati značajnost poboljšanja kliničkih parametara zdravlja parodontcijuma posle upotrebe meloksikama kao dodatka jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova u odnosu na višeseansnu obradu bez upotrebe meloksikama.
- Ispitati značajnost poboljšanja kliničkih parametara zdravlja parodontcijuma posle primene jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova u odnosu na višeseansnu obradu.

## IV MATERIJAL I METODE

### IV 1. Materijal

Istraživanja su provedena delom na Klinici za Oralnu medicinu i Parodontologiju Stomatološkog Fakulteta Pančevu, a delom na Klinici za Stomatologiju Vojnomedicinske Akademije u Beogradu. Ispitivanja su provedena na četiri grupe od po trideset ispitanika. Tri grupe ispitanika su činile osobe obolele od hroničnog generalizovanog parodontitisa, dok je četvrtu grupu činila grupa osoba bez znakova bilo kog oblika parodontitisa, dok je tolerisano prisustvo isključivo blagog oblika kataralnog gingivitisa. Svi ispitanici su bili punoletne osobe.

Po prijemu svim ispitanicima je uzeta detaljna opšta anamneza. U ispitivanje nisu bile uključene osobe koje su:

- bile podvrgnute terapiji parodontitisa u prethodnih godinu dana,
- u tom trenutku upotrebljavale aspirin ili neki drugi nesteroidni antiinflamatorni lek,
- imale neko od stanja ili oboljenja zbog kojeg je potrebna antibiotska profilaksa,
- prijavljivale alergiju na meloksikam ili neki drugi nesteroidni antiinflamatorni lek,
- obolele od Sjegrenovog sindroma,
- imale ulkusnu bolest ili neki drugi oblik oštećenja ili oboljenja gastrične sluznice,
- obolele od bolesti bubrega ili teškog srčanog oboljenja.

Preliminarno odabranim potencijalnim ispitanicima je potom uzeta stomatološka anamneza. U anamnezi su postavljana pitanja u smislu lokalnih tegoba koje oboleli ima, sa posebnim osvrtom na krvarenje iz gingive prilikom provokacije ili spontano. Sledeće, traženo je da oboleli opišu svoje navike u oralnoj higijeni u smislu osnovnih sredstava

koja koriste (zubna četkica i zubni konac) i pomoćnih sredstava (interdentalni stimulatori, interdentalne četkice, tečnosti za ispiranje usta i ostalo). U okviru lične stomatološke anamneze poseban osvrt je bio na prethodne terapijske mere koje su preduzete radi kontrole parodontitisa, kako stomatološke intervencije, tako i upotreba hemijskih sredstava, pre svega medikamenata iz grupe antibiotika i nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Potom se pristupilo provođenju preliminarnog pregleda, pre svega parodontijuma upotrebom stomatološkog ogledalca i parodontalne sonde. Dubina parodontalnog džepa je definisana kao rastojanje od ivice gingive do dna parodontalnog žepa, odnosno do koronarnog kraja izmeštenog pripojnog epitela. Nivo kliničkog pripoja je definisan kao rastojanje od apikalno izmeštenog pripojnog epitela do gledno-cementne granice zuba.

Zdravim osobama su smatrani ispitanici koji nisu imali parodontalne džepove niti gubitak kliničkog pripoja ni oko jednog zuba, niti klinički vidljivu inflamaciju gingive u smislu promene boje, oblika, veličine površinske strukture i konzistencije. Hronični parodontitis je definisan kada je postojalo najmanje četiri zuba sa dubinom parodontalnih džepova većom od 5 mm i gubitkom kliničkog pripoja većim od 2 mm.

Nakon što su bili ispunjeni svi kriterijumi na osnovu kojih je smatrano da je kandidat za ispitivanje adekvatan, pristupilo se detaljnom usmenom i pismenom objašnjenju detalja, ciljeva i svrhe istraživanja i uloge ispitanika u njemu. Pisani dokument sa objašnjenjem i pristankom na učestvovanje u istraživanju (Slika 1.), ispitanici i istraživač su potpisivali svojeručno (Slika 2.) i taj dokument je pohranjen u arhivu.

Мр сц. стом Милеуснић др Иван  
Асистент на Пародонтологији и Оралној медицини  
Стоматолошки факултет у Панчеву  
Информације за испитаника у оквиру  
испитивања ради израде докторске тезе  
„Примена лекова у нехируршкој фази  
терапије оболелих од пародонтитиса“

Информације за испитаника на српском језику

#### 1. Увод

Здравље уста и зуба је један од основних предуслова квалитетног живота. Пародонтитис је уз каријес највећи узрочник губитка зуба у општој популацији. Један од циљева лечења пародонтитиса је заустављање упалних процеса и спречавање даљег разарања потпорног апарата зуба. У току извођења истраживања у оквиру докторске дисертације „Примена лекова у нехируршкој фази терапије оболелих од пародонтитиса“ осим уобичајене терапије применом механичког уклањања меких и чврстих наслага са зуба, биће примењен лек Мовалис. Овај лек спада у групу лекова који делују против упале и болова. Код здравих особа и у дози која ће бити примењена, овај лек не показује негативна дејства, а претпоставља се да има позитивних дејстава на спречавање разарања потпорне кости зуба. Циљ истраживања је да се утврди степен позитивног удруженог деловања лека уз уобичајену механичку обраду зуба.

Истраживачи у овој студији су: мр. сц. др Иван Милеуснић и доц. др Драгана Даковић

#### 2. Поступци

Током прегледа биће прикупљени уобичајени подаци о нивоу оралне хигијене, степену запаљена десни и степену претходних разарања потпорног апарата зуба. Такође, независном методом уметна специјалног индикаторског папира у пародонталне џепове, из њих ће бити прикупљена течност, која ће бити анализирана у лабораторији. Затим ће бити проведена уобичајена терапија механичке обраде, са или без примене лека Мовалис. Лек ће бити примењиван током десет дана у дози од једне таблете дневно, тј. 15 милиграма на дан. На контролном прегледу биће поново прикупљени исти подаци и узорци течности из пародонталних џепова.

#### 3. Ризици

Ризик по пацијента је сведен на најмању могућу меру. Код здравих особа и у предвиђеној дози, лек може да изазове неке нежељене реакције као што је: лоша пробава, горушица, крварење желудачног чира, главобоља и лупање срца. У изузетно ретким случајевима може се појавити реакција на кожи у виду осипа или пликова. Уобичајени стоматолошки третман са собом не носи ризике по здравље пацијента.

#### 4. Приватност

Сви лични подаци добијени у истраживању биће заштићени. Резултати истраживања биће објављени само групно, без идентификационих података испитаника.

#### 5. Добровољност учешћа у истраживању

Учешће у истраживању је добровољно. У сваком тренутку имате право да одустанете од учествовања, о чему треба да обавестите истраживаче. Одустајање са собом не повлачи никакве последице по испитаника.

#### 6. Повољност за пацијента и популацију

Учествовањем у истраживању помажете да се успоставе делотворнији поступци лечења пародонтитиса, масовне болести која има негативне последице на квалитет живота целог човечанства.

#### 7. Надокнада штете

Није предвиђена надокнада штете, јер се користе уобичајени поступци и лекови који не изазивају оштећења.

У случају било какве недоумице, или уколико је потребно детаљније објашњење, испитаник има право да се обрати руководиоцима истраживања

Др Иван Милеуснић: тел: 064 4334203; е-маил: [imileusnic@gmail.com](mailto:imileusnic@gmail.com)

Др Драгана Даковић: тел: 063 362352; е-маил: [dakovic@yubc.net](mailto:dakovic@yubc.net)

Слика 1.: Информисани пристанак испитаника

#### Формулар за пристанак испитаника

Након прочитане „Информације за испитаника на српском језику“ обавештен/а сам о природи и циљевима овог истраживања, за које сам питан/а да учествујем. Такође, упознат/а сам са детаљима и поступцима који су потребни за спровођење овог истраживања.

Стога, дајем сагласност за учествовање у истраживању „Примена лекова у нехируршкој фази терапије оболелих од пародонтитиса“.

Име и презиме испитаника: \_\_\_\_\_

Датум рођења: \_\_\_\_\_

Адреса: \_\_\_\_\_

Контакт телефон: \_\_\_\_\_

Датум: \_\_\_\_\_

Својеручни потпис: \_\_\_\_\_

Лекар: \_\_\_\_\_

Својеручни потпис: \_\_\_\_\_

Слика 2.: Formular pristanka ispitanika

Tek tada, ispitanici su bili deljeni nasumičnim odabirom u jednu od tri grupe.

1. Eksperimentalnu grupu (grupa 1) činili su ispitanici koji su bili podvrgnuti jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova uz upotrebu meloksikama.
2. Kontrolnu grupu (grupa 2) činili su ispitanici koji su bili podvrgnuti jednoseansnoj obradi parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama.
3. Drugu kontrolnu grupu (grupa 3) činili su ispitanici koji su bili podvrgnuti višeseansnoj obradi parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama.

Negativnu kontrolnu grupu (grupa 4) činili su ispitanici koji nisu bili podvrgnuti terapiji, već su služili za utvrđivanje bazične vrednosti ishodišnog parametra – prostaglandina E2. Uslov za uvrštavanje u ovu grupu bilo je odsustvo znakova parodontitisa. Tolerisano je prisustvo blagog oblika kataralnog gingivitisa na nivou kliničke neznačajnosti.

## **IV 2. Metode**

### **IV 2.a Klinička istraživanja**

#### *Prvi dan istraživanja*

Prvog dana istraživanja u sve tri grupe obolelih od parodontitisa izvršena su klinička merenja i to:

1. Određivanje plak indeksa.
2. Određivanje stanja inflamacije gingive (gingivalni indeks).
3. Određivanje prisustva krvarenja iz gingive
4. Merenja dubine parodontalnih džepova.
5. Merenja nivoa kliničkog pripoja.

Plak indeks (Silness i Loe, 1964.) predstavlja meru prisustva i debljine dentalnog biofilma na prisutnim zubima. U ovom istraživanju prisustvo i količina dentalnog biofilma mereni su na četiri strane oko svih prisutnih zuba (oralno, vestibularno, mezijalno i distalno, što je modifikacija originalnog plak indeksa gde je prisustvo biofilma detektovano na reprezentativnim zubima (gornji desni prvi molar, gornji desni lateralni sekutić, gornji levi prvi premolar, donji desni prvi premolar, donji levi lateralni sekutić i donji levi prvi molar). Merenje je vršeno tako što je zub po sušenju vazduhom prvo posmatran da bi se utvrdilo da li postoji vidljiva akumulacija biofilma. U slučaju da dentalni biofilm nije bio vidljiv golim okom, pomoću graduisane parodontalne sonde vršeno je sondiranje prisustva biofilma na krunicama zuba u neposrednoj blizini marginalne gingive. Kriterijumi na osnovu kojih je određivan skor pojedinačnog merenja bili su sledeći:

0 – dentalni biofilm nije prisutan.

1 – dentalni biofilm u tankom sloju na krunici zuba neposredno uz marginalnu gingivu i na maginalnoj gingivi, a koji nije vidljiv golim okom već se detektuje prevlačenjem sondom po površini zuba.

2 – umereno prisustvo dentalnog biofilma na krunici zuba unutar gingivalnog sulkusa ili parodontalnog džepa i/ili na krunici zuba uz marginalnu gingivu, a koje je vidljivo golim okom.

3 – izrazita količina dentalnog biofilma i drugih mekih naslaga u parodontalnom džepu i/ili na krunici zuba.

Za svaki zub je skor plak indeksa određen tako što su sabrane sve četiri merene vrednosti i zbir podeljen sa četiri. Ukupan plak indeks kod obolelog je određen sabiranjem pojedinačnih vrednosti plak indeksa za zube i deljenjem tog zbira sa brojem prisutnih zuba.

Gingivalni indeks (Loe i Silness, 1963.) je za potrebe ovog istraživanja modifikovan. U originalnom članku, ovaj indeks je takođe kao i plak indeks meren na reprezentativnim zubima (gornji desni prvi molar, gornji desni lateralni sekutić, gornji levi prvi premolar, donji desni prvi premolar, donji levi lateralni sekutić i donji levi prvi molar). Međutim, za potrebe ovog istraživanja, gingivalni indeks je modifikovan tako da se merenja vrše na svim prisutnim zubima. Merenje vrednosti gingivalnog indeksa

vršeno je inspekcijom zuba i upotrebom graduisane parodontalne sonde. Kriterijumi za određivanje vrednosti bili su sledeći:

0 – normalna gingiva bez promena boje u smislu eritema, bez uvećanja i bez prisustva krvarenja po sondiranju.

1 – blaga inflamacija sa blagim eritemom i neznatnim promenama površine epitela i bez prisustva krvarenja po sondiranju.

2 – umerena inflamacija gingive sa prisutnim eritemom i pojavom krvarenja po sondiranju.

3 – izražena inflamacija gingive sa izraženim eritemom i otokom gingive, pojavom spontanog krvarenja i mogućim ulceracijama epitela.

Za svaki zub je skor gingivalnog indeksa određen tako što su sabrane sve četiri merene vrednosti i zbir podeljen sa četiri. Ukupan gingivalni indeks kod obolelog je određen sabiranjem pojedinačnih vrednosti gingivalnog indeksa za zube i deljenjem tog zbira sa brojem prisutnih zuba.

Prisustvo krvarenja iz sondirane gingive (Ainamo i Bay, 1975.) je izvedeno iz tabele u kojoj je beležen skor za gingivalni indeks. Naime, ovaj indeks se uzima tako što se parodontalni džepovi sondiraju i beleži prisustvo ili odsustvo krvarenja po povlačenju sonde. Merenja se vrše na četiri strane (oralno, vestibularno, mezijalno i distalno) oko svakog zuba. Indeks se izražava kao procenat strana koje pokazuju pozitivan skor krvarenja u odnosu na ukupan broj posmatranih strana zuba. Imajući u vidu da je za potrebe merenja gingivalnog indeksa takođe posmatran parametar krvarenja po sondiranju, radi lakšeg i bržeg kliničkog rada, ovi skorovi su kasnije prepisivani iz tabele za gingivalni indeks u tabelu za prisustvo krvarenja iz sondirane gingive. Vrednost indeksa je izražena kao procenat krvarenja od ukupnog broja posmatranih površina zuba, tj. broj površina koje krvare podeljen sa brojem prisutnih zuba pomnoženim sa četiri i dobijeni razlomak pomnožen sa sto.

Merenje dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja vršena su takođe na svim prisutnim zubima na njihove četiri strane (po sredinama oralne i vestibularne strane i po sredinama mezijalne i distalne strane). Dubina parodontalnog džepa definisana je kao rastojanje od ivice gingive do koronarnog kraja pripojnog epitela, odnosno do dna džepa. Nivo kliničkog pripoja definisan je kao rastojanje od gledno-cementne granice do koronarnog kraja pripojnog epitela. Ova merenja vršena su

graduisanom parodontalnom sondom tako što je sonda blagom silom uvedena vertikalno u parodontalni džep. Merenje ovih vrednosti vršeno je brojanjem podelaka na parodontalnoj sondikoji su postajali nevidljivi potiskivanjem sonde. Zaokruživanje, u slučaju da je bilo potrebno, vršeno je na najbliži milimetarski podeok. Ukoliko na merenom mestu nije bilo moguće uočiti gleđno-cementnu granicu tokom uvođenja sonde u parodontalni džep osim merenja njegove dubine sondirana je gleđno-cementna granica, nakon čega je meren i nivo kliničkog pripoja zajedno sa dubinom parodontalnog džepa. U odvojene tabele upisivane su vrednosti dubine parodontalnog džepa i nivoa kliničkog pripoja, pri čemu je u ovom slučaju vrednost dubine parodontalnog džepa bila veća od vrednosti nivoa kliničkog pripoja. Ukoliko je na merenom mestu bila vidljiva gleđno-cementna granica, tada je sonda uvođena u parodontalni džep do koronarnog kraja pripojnog epitela i prislanjana na površinu zuba. Vrednost dubine parodontalnog džepa očitavana je kao broj podelaka koji su postajali nevidljivi, dok je vrednost nivoa kliničkog pripoja očitavana poređenjem odgovarajućeg podeoka sa gleđno-cementnom granicom. U ovom slučaju je vrednost nivoa kliničkog pripoja bila veća od vrednosti dubine parodontalnog džepa. Sve vrednosti upisivane su u istraživački karton za svakog ispitanika (Slika 3a. i Slika 3b.).



Šifra ispitanika: \_\_\_\_\_  
 Ime i prezime: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_\_

Glavna tegoba: \_\_\_\_\_

Da li vam prilikom pranja zuba krvare desni? \_\_\_\_\_

Koliko puta u toku dana perete zube? manje od 1 1 2 3

Da li osim četkice za zube koristite? : 1) Zubni konac  
 2) Interdentalne četkice  
 3) Čačkalicu

Da li koristite vaterpik? \_\_\_\_\_

Da li koristite tečnosti za isiranje usta? \_\_\_\_\_ Koju? \_\_\_\_\_

Koliko puta godišnje posećujete stomatologa? manje od 1 1 2 3 4 5

Da li se lećite od neke opšte bolesti? \_\_\_\_\_

Prva poseta

Vrednosti iz periotrona

Bazna vrednost plitki parodontalni džepovi (do 5mm): \_\_\_\_\_ (BPL)

Bazna vrednost duboki parodontalni džepovi (preko 5mm): \_\_\_\_\_ (BDU)

Plak indeks

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

Bodovanje: 0 – nema plaka; 1 – plak je prisutan

PI: (broj zahvaćenih površina \_\_\_\_\_ : ukupno površina \_\_\_\_\_) x 100 = \_\_\_\_\_ %

Gingivalni indeks

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

Bodovanje: 0 – zdrava gingiva; 1 – crvena otečena gingiva koja ne krvari na provokaciju; 2 – crvena otečena gingiva koja krvari na provokaciju; 3 – izrazita inflamacija sa ulceracijama i spontanim krvarenjem.

GI: suma vrednosti oko svakog zuba \_\_\_\_\_ : (broj zuba \_\_\_\_\_ x 4) = \_\_\_\_\_

Indeks krvarenja iz gingive

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

Bodovanje: 0 – nema krvarenja na provokaciju; 1 – prisutno krvarenje na provokaciju.

IK: (broj zahvaćenih površina \_\_\_\_\_ : ukupno površina \_\_\_\_\_) x 100 = \_\_\_\_\_ %

Dubina parodontalnih džepova

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

Slika 3a.: Istraživački karton

Nivo kliničkog pripoja

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

Druga poseta  
Vrednosti iz periotrona  
Krajnja vrednost plitki parodontalni džepovi (do 5mm): \_\_\_\_\_ (KPL)  
Krajnja vrednost duboki parodontalni džepovi (preko 5mm): \_\_\_\_\_ (KDU)

Plak indeks

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

Bodovanje: 0 – nema plaka; 1 – plak je prisutan  
PI: (broj zahvaćenih površina \_\_\_ : ukupno površina \_\_\_) x 100 = \_\_\_ %

Gingivalni indeks

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

Bodovanje: 0 – zdrava gingiva; 1 – crvena otečena gingiva koja ne krvari na provokaciju; 2 – crvena otečena gingiva koja krvari na provokaciju; 3 – izrazita inflamacija sa ulceracijama i spontanim krvarenjem.  
Gi: suma vrednosti oko svakog zuba \_\_\_; (broj zuba \_\_\_ x 4) = \_\_\_\_\_

Indeks krvarenja iz gingive

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

Bodovanje: 0 – nema krvarenja na provokaciju; 1 – prisutno krvarenje na provokaciju.  
IK: (broj zahvaćenih površina \_\_\_ : ukupno površina \_\_\_) x 100 = \_\_\_ %

Dubina parodontalnih džepova

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

Nivo kliničkog pripoja

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

Slika 3b. Istraživački karton

Svi ispitanici oboleli od parodontitisa su prvog dana istraživanja dobili detaljna objašnjenja o značaju adekvatne oralne higijene i o sredstvima i tehnikama kojima taj adekvatni nivo može da se postigne. Od sredstava za oralnu higijenu preporučena su: četkica za zube, zubni konac i, u pojedinim slučajevima gde su interdentalni prostori procenjeni kao dovoljno veliki za njihovu upotrebu, interdentalne četkice. Interdentalne četkice su preporučene i kod osoba sa fiksnim protetskim nadoknadama. Preporučena je upotreba četkice za zube sa srednje tvrdim vlaknima, što jednostavnijeg oblika glave četkice i ravnom drškom, na primer Colgate Slim Soft. Objašnjena je rotaciona tehnika pranja zuba. Ova tehnika izvodi se tako što se vlakna četkice za zube postavljaju na

gingivu odgovarajuće grupe zuba pod uglom od četrdeset pet stepeni u odnosu na kraću osovinu zuba tako da vrhovi vlakana budu okrenuti prema vrhu korena zuba. Četkica se zatim pomera prema krunici zuba kružnim pokretom zgloba šake oko svoje duže osovine, tako da pređe preko površina zuba i interdentalnih prostora. Svaki pokret potrebno je ponoviti najmanje pet puta. Na ovaj način četkaju se sve vestibularne površine zuba, kao i oralne površine bočnih zuba. Oralne površine prednjih zuba (sekutića i očnjaka) četkaju se tako što se četkica postavi paralelno dužoj osovini zuba i povlači translatorskim pokretom preko tih površina od mekih tkiva prema krunicama zuba. Grizne površine svih bočnih zuba peru se ribajućim horizontalnim pokretima tako da su vrhovi vlakana četkice usmereni prema njima. I ove pokrete treba ponoviti najmanje pet puta. Osim površina zuba, preporučeno je i četkanje dorzalne površine prednje dve trećine jezika radi eliminacije mikroorganizama iz ove ekološke niše usne šupljine, čime se smanjuje ukupan broj mikroorganizama i sprečava pojava halitoze, odnosno neprijatnog zadaha iz usta. Ispitanicima je naglašeno da je neophodna upotreba konca za zube za uklanjanje dentalnog biofilma sa aproksimalnih površina zuba najmanje jednom dnevno. Uzima se približno pola metra konca za zube i namotava na kažiprste obe šake. Ovako namotani konac se zateže palčevima za upotrebu u gornjoj vilici. Zategnuti konac se pažljivim pokretima uvlači kroz kontaktni prostor dva zuba, adaptira na aproksimalnu površinu jednog od zuba i pomera intrasulkularno pored interdentalne papile. Kada se konac postavi do najniže dostupne tačke tog paradontoalnog džepa, pokretima vestibulo-oralno i prema koronarno čisti se aproksimalna površina zuba. U donjoj vilici neophodno je namotati konac na srednje prste i zategnuti ga kažiprstima te na isti način odstraniti dentalni biofilm sa aproksimalnih površina zuba. Kod ispitanika gde su međuzubni prostori bili široki toliko da dozvoljavaju upotrebu interdentalne četkice odgovarajuće veličine, preporučena je njena upotreba pokretima u vestibulo-oralnom pravcu. Upotreba tečnosti za ispiranje usta nije preporučena.

## IV 2.b Protokol eksperimenta

### *Prvi dan istraživanja*

Prvog dana istraživanja u svim grupama izvršena su klinička merenja i uzeti uzorci gingivalne tečnosti. Pored toga, po različitim grupama ispitanika izvršene su dole opisane radnje.

Prvog dana istraživanja u eksperimentalnoj grupi izvršena su klinička merenja, posle čega je ispitanicima podeljeno po deset dnevnih doza meloksikama od 15 mg uz instrukciju da taj dan započnu sa njegovim uzimanjem uz obrok i da nastave sledećih deset dana. Takođe, ispitanicima iz te grupe su zakazani termini jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova za treći dan od početka istraživanja, odnosno za dva dana kasnije. Toga trećeg dana u eksperimentalnoj grupi gde je bilo potrebno, postignut je adekvatan nivo anestezije (lidokainom od 2% sa adrenalinom, u gornjoj vilici infiltracionom tehnikom, a u donjoj vilici blokadom donjeg zubnog živca i infiltracionom anestezijom u predelu frontalnih zuba) i izvršena je intervencija upotrebom ultrazvučnog aparata za uklanjanje kamenca i specijalizovanim parodontalnim kiretama (Grejsi kirete) za uklanjanje subgingivalnih konkremenata i glačanje površina korenova. Ultrazvučnim aparatom (Slika 4.) uz upotrebu odgovarajućih nastavaka izvršeno je uklanjanje svih supragingivalnih mekih i čvrstih naslaga sa dostupnih površina zuba. Takođe, uklonjeni su subgingivalni konkrementi, posebno iz oblasti zahvaćenih furkacija višekorenih molara. Kao sredstvo za ispiranje i hlađenje korišćena je voda. U istoj terapijskoj seansi pristupilo se subgingivalnoj obradi tvrdog zida parodontalnog džepa. Korišćeni su setovi Grejsijevih kireta (Slika 5.) i to: brojevi 1, 2, 3 i 4 za gornje i donje sekutiće i očnjake, brojevi 5 i 6 za gornje i donje premolare, brojevi 7, 8, 9 i 10 za vestibularne i oralne površine gornjih i donjih molara, brojevi 11, 12, 15 i 16 za mezijalne površine gornjih i donjih molara i brojevi 13, 14, 17 i 18 za distalne površine gornjih i donjih molara. Imajući u vidu da su subgingivalni konkrementi već bili grubo uklonjeni upotrebom ultrazvučnog aparata za uklanjanje kamenca, vreme i napor za postizanje adekvatnog nivoa obrađenosti površine bilo je smanjeno. Nivo obrađenosti površine korena proveravan je upotrebom standardne, oštre, stomatološke sonde. Sonda je postavljana vrhom na površinu obrađenog korena tako da je bila uperena prema vrhu korena i pod uglom od petnaest do dvadeset stepeni

u odnosu na dužu osovinu zuba. Ovako postavljena sonda je pokretana u apiko-koronarnom pravcu duž različitih vertikalna zuba da bi se detektovale neravnine na površini korena zuba. Ocenjeno je da je površina adekvatno obrađena ako nije bilo moguće detektovati bilo kakva ispupčenja usled postojanja subgingivalnih konkremenata i ako je postignuta uobičajena hrapavost cementa korena zuba, što je procenjivano na osnovu iskustva istraživača. U slučajevima gde zbog kompleksnosti morfologije, strpljenja ispitanika ili broja zuba nije bilo moguće obraditi sve površine korenova u jednom terminu, u skladu sa preporukama grupe iz Leuvena, zakazan je drugi termin za manje od dvadesetčetiri sata posle prvog.

U kontrolnoj grupi prvog dana istraživanja po obavljenim kliničkim merenjima istog dana pristupilo se jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova po gore opisanoj metodi.

U drugoj kontrolnoj grupi započeta je višeseansna mehanička obrada parodontalnih džepova po gore opisanoj metodi, i to tako što je ona izvršena u jednom od kvadranta usta. Dalja obrada parodontalnih džepova je izvršena po kvadrantima svake naredne dve nedelje.

U negativnoj kontrolnoj grupi uzet je uzorak gingivalne tečnosti iz gingivalnog sulkusa.



Slika 4.: Ultrazvučni aparat za uklanjanje zubnog kamena sa odgovarajućim nastavkom.



Slika 5.: Asortiman Grejsi kireta

### *Drugi dan istraživanja*

Drugi dan istraživanja bio je dan kada su bili ponovo mereni svi klinički parametri i uzimani uzorci gingivalne tečnosti

U eksperimentalnoj grupi drugi dan istraživanja je bio dve nedelje po obavljenoj poslednjoj seansi mehaničke obrade parodontalnih džepova, odnosno šesnaest dana posle inicijalnog uzimanja uzoraka.

U kontrolnoj grupi drugi dan istraživanja je bio tačno dve nedelje posle prvog dana, kada je izvršena mehanička obrada parodontalnih džepova.

U drugoj kontrolnoj grupi drugi istraživački dan je bio osam nedelja posle inicijalne posete.

U negativnoj kontrolnoj grupi nije izvršena bilo kakva intervencija.

## **IV 2.c Laboratorijska istraživanja**

### *Prikupljanje uzoraka gingivalne tečnosti*

Uzorci gingivalne tečnosti su prikupljeni dva puta. Prvi put prvog dana istraživanja i drugi put drugog dana istraživanja.

U eksperimentalnoj grupi prvi uzorci su prikupljeni pre prve doze meloksikama i pre otpočinjanja terapije jednoseansnom obradom gingivalnih džepova, a drugi put šest dana po završenoj terapiji meloksikamom.

U kontrolnoj grupi uzorci su prikupljeni pre otpočinjanja terapije jednoseansnom obradom gingivalnih džepova, a drugi put dve nedelje kasnije.

U drugoj kontrolnoj grupi uzorci su prikupljeni pre otpočinjanja višeseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova i dve nedelje posle obrade poslednjeg kvadranta.

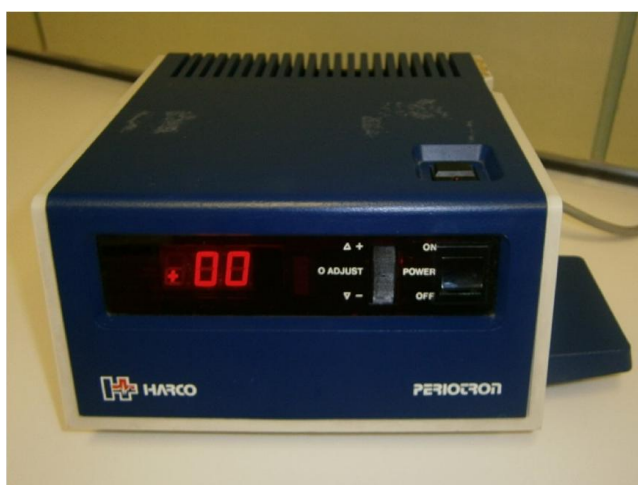
U negativnoj kontrolnoj grupi uzorci su prikupljeni jednom bez dalje terapije, s obzirom da nije bila potrebna. Izvršena je remotivacija ispitanika u održavanju adekvatne oralne higijene.

Uzorci gingivalne tečnosti su prikupljeni kod svakog ispitanika na dva odabrana mesta. Jedno mesto je imalo duboki parodontalni džep (dubine pet ili više milimetara), dok je na drugom mestu bio prisutan plitak parodontalni džep (manje od pet milimetara) (Chapple i sar. 1995.) Uzorci su prikupljeni pre bilo kakve manipulacije sondom unutar džepa. Po prethodno opisanoj metodi Chapple-a i sar. (1995.) za prikupljanje uzoraka upotrebljena je posebna hartija – Periopaper (Oralflow Inc., USA). Komad Periopapera je uzet sterilnom pincetom iz pakovanja tako što je pinceta dodirivala obeleženi narandžasti deo. Potom je Periopaper uvučen u parodontalni džep odabranog zuba (Slika 6.) koji je prethodno bio blago posušen mlazom vazduha da se ne bi provociralo krvarenje i kontaminacija uzorka. Periopaper je ostavljan u džepovima narednih trideset sekundi i odmah po vađenju vršeno je merenje količine prikupljene gingivalne tečnosti pomoću aparata Periotron 6000 (Harco, USA) (Slika 7.). Periopaper je postavljan između elektroda Periotrona (Harco, USA) (Slika 8.). Periotron aparat je po uključivanju bio doveden na nulti podetak tako što je između elektroda postavljen jedan komad suvog Periopapera, koji je očitavan, a vrednost na ekranu aparata je korigovana do nule putem za to određenih prekidača. Uzorak gingivalne tečnosti je očitavan na ekranu aparata, a vrednost Periotron skora je beležena u test listu ispitanika. Vrednosti količine uzorkovane tečnosti dobijene su posle poređenja sa kalibracionom krivom Periotrona. Kako je već ranije opisano (Chapple i sar. 1995.) kalibraciona kriva dobijena je tako što je izvršena serija merenja sa poznatim količinama destilovane vode koja je pomoću mikropipete nakapavana na Periopaper, koji je meren u Periotronu. Zabeleženi skorovi su potom ubacivani u Periotron Software koji je sačinio krivulju pomoću koje su konvertovane vrednosti Periotron skora u zapreminu izraženu u mikrolitrima. Posle merenja u Periotronu, uzorci na Periopaperu su pakovani u Ependorf epruvete. Uzorci gingivalne tečnosti prikupljeni prvog i drugog dana istraživanja do analize ELISA testiranjem pohranjeni su na temperaturi od -80 stepeni Celzijusa. Kod svakog ispitanika postojala su četiri odvojena uzorka. Prvog dana istraživanja, pre mehaničke terapije, prikupljeni su po jedan uzorak iz dubokog parodontalnog džepa (više od 5 mm) i plitkog parodontalnog džepa (do 5 mm), dok su drugog dana istraživanja, posle mehaničke terapije, uzeti po jedan uzorak iz istih parodontalnih džepova. Vrednosti količine uzorkovane gingivalne tečnosti upisane su u istraživački karton. Iz ove dve vrednosti je izračunavana srednja vrednost koja je služila za određivanje koncentracije prostaglandina E2 zbirno za jednog ispitanika, a na osnovu kasnije dobijene srednje vrednosti količine prostaglandina E2 ELISA testiranjem.





Slika 6.: Pozicija Periopaper indikaotrske hartije u parodontalnom džepu.



Slika 7.: Periotron 6000.



Slika 8.: Pozicija Periopaper indikatorske hartije između elektroda Periotrona.

### *Obrada uzoraka gingivalne tečnosti*

Nivo prostaglandina E2 u uzorcima gingivalne tečnosti određen je ELISA testiranjem (imunoadsorpcioni enzimski test). Osnovni princip ELISA testiranja je u kvantifikovanju visoko specifične reakcije vezivanja između antitela i antigena. Da bi se ustanovilo da li dolazi do ove reakcije, za antitelo se vezuje marker koji omogućava vizualizaciju odnosno merenje ove reakcije. U ELISA testu antitelo je markirano, označeno, enzimom koji katališe konverziju bezbojnog supstrata u obojeni produkt. Prema tome, princip ove metode je konjugacija enzima sa antitelom ili antigenom. Enzim se zatim detektuje dodavanjem supstrata i merenjem enzimske aktivnosti. Da bi se izmerila količina antitela, poznati antigen se nalazi u čvrstoj fazi na zidu plastične mikroploče i inkubira se sa razblaženjima uzorka koji se ispituje, zatim se pere i ponovo inkubira sa anti-imunoglobulin antitelom koje je obeleženo enzimom. Enzimska aktivnost, koja se određuje nakon dodatka supstrata na osnovu intenziteta boje merene kolorimetrijski, direktno je proporcionalna sadržaju specifičnih antitela u ispitivanom amterijalu. Krajnji rezultat testa se može lako videti okom ili spektrofotometrijski, u zavisnosti o vrste testa.

U ovom istraživanju upotrebljeno je kompetitivno ELISA testiranje. To znači da se na mikrotitarskoj ploči test bunarčići prekrivaju antigenom, a potom se istovremeno dodaju ispitivani uzorak i označena antitela. Ukoliko ciljani antigeni nisu prisutni u uzorku, označena antitela će se vezati za antigene kojima su prekriveni bunarčići. Kada se doda supstrat, enzim će katalisati promenu boje tako što će bezbojni supstrat pretvoriti u obojeni produkt. Međutim, ukoliko su ciljani antigeni prisutni u uzorku, antitela će se vezati za njih, dodatno uz one koji su pripojeni za bunarčić. Za vreme procesa pranja, uklanjaju se svi kompleksi antigen-antitelo iz rastvora. Prema tome, svaka promena boje na kraju testa je rezultat jedino antitelo-antigen kompleksa na površini bunarčića i intenzitet boje će biti slab. Ukoliko je nivo antigena u uzorku visok, više antitela će biti vezano u rastvoru što za rezultat ima manje antitela koji su slobodni za vezivanje za površinu bunarčića i, u ovom slučaju, krajnji rezultat je bezbojan ili izuzetno slabo obojen. Konkretno, princip upotrebljenog Parameter Prostaglandin E2 Assay (R&D Systems Inc., USA) kita (Slika 8.), je kompetitivno sekvencijalno vezivanje, gde se prostaglandin E2, koji se nalazi u uzorku, tamiči sa PGE2 obeleženim peroksidazom poreklom iz rotkvica (HRP) za ograničeni broj veznih mesta na mišjem

monoklonskom antitelu. U prvoj inkubaciji dozvoljava se vezivanje PGE<sub>2</sub> iz uzorka za antitelo. Za vreme druge inkubacije, za preostala antitela se vezuje PGE<sub>2</sub> obeležen sa HRP. Posle ispiranja kojim se uklanja nevezani materijal, dodaje se rastvor supstrata da bi se utvrdila aktivnost vezanog enzima. Potom se prekida razvoj boje i čita adsorpcija na talasnoj dužini od 450 nm. Intenzitet boje je obrnuto proporcionalan koncentraciji PGE<sub>2</sub> u uzorku.

Da bi se prikupljena gingivalna tečnost ispitala na prisustvo prostaglandina E<sub>2</sub> potrebno je bilo da se ona odvoji od Periopaper-a, što je učinjeno tako što je Periopaper stavljen u epruveticu za centrifugiranje u kojoj je bio rastvor za eluiranje i to 500  $\mu$ L fosfatnog pufera u fiziološkom rastvoru sa dodatkom 0,1% govedeg serumskog albumina. Centrifugiranje je izvršeno na 3000 g tokom dvadeset minuta. Posle centrifugiranja, uklonjen je Periopaper, a preostala tečnost je analizirana na prisustvo prostaglandina E<sub>2</sub> pomenutim kitom po uputstvu proizvođača.

Prvo su svi reagensi dovedeni na sobnu temperaturu. Zatim su pripremljeni za reakcije. Pufer za ispiranje je pripremljen tako što je blago promešan da bi se rastvorili kristali, a potom je 20 mL koncentrisanog pufera iz kita rastvoreno u destilovanoj vodi do zapremine od 500 mL spremnog puferskog rastvora. Supstrat je pripremljen tako što su kolor reagensi a i b pomešeni u jednakim zapreminama petnaest minuta pre upotrebe i skriveno od svetlosti. Za svaki bunarčić je bilo potrebno po 200  $\mu$ L supstrata. Potom je izvršeno rekonstituisanje PGE<sub>2</sub> standarda pomoću 1,0 mL destilovane vode, čime se dobija početni rastvor od 25000 pg/mL. Ovaj rastvor stajao je najmanje petnaest minuta da bi se potpuno rekonstituisao pre razblaživanja. Razblaživanje je izvršeno tako što je prvo dodato 900  $\mu$ L kalibratorskog razblaživača u epruvetu sa koncentracijom od 2500 pg/mL, i po 500  $\mu$ L u ostale peruvete čime se postiže razblaženost u seriji i to od 2500 pg/mL, 1250 pg/mL, 625 pg/mL, 313 pg/mL, 156 pg/mL, 78 pg/mL i 39 pg/mL.

Po pripremi reagensa, prešlo se na izradu testa. Prvo je uliveno po 200  $\mu$ L kalibratorskog razblaživača u bunarčiće za nespecifično vezivanje. Po 150  $\mu$ L istog razblaživača uliveno je u bunarčiće nultog standarda. Po 150  $\mu$ L trostruko razblaženog uzorka je uliveno u ostale bunarčiće. Po 50  $\mu$ L rastvora primarnog antitela je potom dodato u sve bunarčiće, osim bunarčića nultog standarda, pri čemu su svu postali plave boje. Zatvorena pločica je zatim inkubirana sat vremena na sobnoj temperaturi na horizontalnom orbitalnom mikro šejkeru podešenom na oko pet stotina obrtaja u minuti. U svaki bunarčić je dodato po 50  $\mu$ L PGE<sub>2</sub> konjugata, čime se boja promenila u

ljubičastu. Potom je pločica pokrivena novim poklopcem i inkubirana dva sata na sobnoj temperaturi na istom šejkeru. Sadržaj svakog bunarčića je aspiriran i bunarčić je ispran ukupno četiri puta i to tako što je svaki ispunjen sa po 400  $\mu$ L pufera za ispiranje istisnutog iz bočice. Posle četvrtog ispiranja pločica je osušena. Potom je dodato po 200  $\mu$ L supstrata u svaki bunarčić i inkubirano trideset minuta na sobnoj temperaturi zaštićeno od svetla. Reakcija je prekinuta dodavanjem po 100  $\mu$ L rastvora za zaustavljanje reakcije. Boja se promenila od plave ka žutoj.

Optička gustina svakog bunarčića je određena u roku od trideset minuta pomoću čitača mikroploča gde je talasna dužina podešena na 450 nm a korekcija podešena na 540 - 570 nm da bi se ispravile greške usled optičke nesavršenosti pločice. Rezultati su iščitani sa standardne krivulje koja je dobijena upisivanjem srednje apsorpcije svakog standarda na linearnoj y-osi u odnosu na logaritamsku x-osu i povlačenjem krive kroz tačke grafa.



Slika 8.: Parameter Prostaglandin E2 Assay kit

## IV 2. d Statistička analiza

Kompletna statistička analiza podataka izvršena je pomoću komercijalnog statističkog softvera SPSS Statistics 17. Kod varijabli koje su bile predstavljene u vidu frekvencija pojedinih obeležja (kategorija), statistička značajnost razlika proveravana je primenom  $\chi^2$  testa.

U slučaju kontinuiranih varijabli, podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD). Normalnost distribucije podataka utvrđivana je primenom Kolmogorov-Smirnov testa.

S obzirom na činjenicu da su neki parametri odstupili od normalne raspodele podataka, poređenja između grupa su vršena primenom Kruskal-Wallis testa. Naknadna *post hoc* poređenja između pojedinih grupa izvedena su primenom Mann-Whitney testa.

Poređenja unutar svake pojedine grupe (parametri; pre-posle) izvršena su primenom Wilcoxon testa.

Međusobna korelacija pojedinih bitnih parametara utvrđivana je primenom neparametarske Spearmanove korelacione analize.

Statistički značajna razlika procenjivana je na minimalnom nivou  $p < 0,05$ , pri čemu su utvrđena tri nivoa statistički značajne razlike: statistički značajna razlika, gde je  $p < 0,05$ ; umerena statistički značajna razlika, gde je  $p < 0,01$  i visoka statistički značajna razlika, gde je  $p < 0,001$ .

## V REZULTATI

### V 1. Deskriptivna statistika

U sve četiri ispitivane grupe obrađeno je po 30 ispitanika. U Tabeli 1. prikazani su osnovni deskriptivni parametri grupa (pol i starost) U sve četiri grupe bilo je po trideset ispitanika. U grupi 1 bilo je dvadeset četiri ispitanika muškog pola i šest ispitanika ženskog pola, prosečne starosti 46,83 godine. U grupi 2 bilo je dvadeset dva ispitanika muškog pola i 8 ispitanika ženskog pola, prosečne starosti 45,17 godina. U grupi 3 bilo je dvadeset pet ispitanika muškog pola i pet ispitanika ženskog pola, prosečne starosti 47,1 godine. U grupi 4 bilo je sedamnaest ispitanika muškog pola i trinaest ispitanika ženskog pola prosečne starosti 27,8 godina (Tabela 1.).

Tabela 1.: Deskriptivna analiza uzorka po grupama, polu i starosti

	broj	pol		starost
		m	ž	
Grupa 1	30	24	6	46,83
Grupa 2	30	22	8	45,17
Grupa 3	30	25	5	47,10
Grupa 4	30	17	13	27,80

Klinički parametri plak indeks, gingivalni indeks i indeks krvarenja iz gingive posmatrani su ukupno kao pojedinačna vrednost za svakog ispitanika. U prve tri grupe (eksperimentalna i obe kontrolne) ovi parametri su posmatani, dok je u četvrtoj grupi zdravih ispitanika bilo pretpostavljeno odsustvo ovih kategorija, odnosno potporni aparat zuba je bio zdrav, što je i bio kriterijum za uključivanje u tu grupu.

U Tabeli 2. prikazana su rezultati deskriptivne statistike parametra plak indeks. U grupi 1 srednja vrednost plak indeksa bila je 0,9647 i kretala se u rasponu od 0,61 do 1,45 uz standardnu devijaciju od 0,28356. Vrednost medijane bila je 0,9650, a interval poverenja od 95% je bio od 0,8588 do 1,0706. U grupi 2 srednja vrednost plak indeksa bila je 1,1407 i kretala se u rasponu od 0,59 do 1,91 uz standardnu devijaciju od 0,30370. Vrednost medijane bila je 1,155, a interval poverenja od 95% je bio od 1,0273 do 1,2541. U grupi 3 srednja vrednost plak indeksa bila je 0,8585 i kretala se u rasponu

vrednosti od 0,46 do 1,39 uz standardnu devijaciju od 0,21494. Vrednost medijane bila je 0,7940, a interval poverenja od 95% je bio od 0,7782 do 0,9388. (Tabela 2.).

Tabela 2.: Deskriptivna analiza plak indeksa po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	0,9647	0,8588 - 1,0706	0,9650	0,28356	0,61	1,45
Grupa 2	1,1407	1,0273 - 1,2541	1,1550	0,30370	0,59	1,91
Grupa 3	0,8585	0,7782 - 0,9388	0,7940	0,21494	0,46	1,39

U Tabeli 3. prikazani su rezultati deskriptivne statistike parametra gingivalni indeks. U grupi 1 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 1,30533 i kretala se u rasponu od 0,900 do 1,570 uz standardnu devijaciju od 0,20688. Vrednost medijane bila je 1,35375, a interval poverenja od 95% je bio od 1,22808 do 1,38258. U grupi 2 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 1,32507 i kretala se u rasponu od 0,54 do 1,86 uz standardnu devijaciju od 0,26035. Vrednost medijane bila je 1,4015, a interval poverenja od 95% je bio od 1,22785 do 1,42228. U grupi 3 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 1,25479 i kretala se u rasponu od 0,65 do 2,12 uz standardnu devijaciju od 0,37852. Vrednost medijane bila je 1,22969, a interval poverenja od 95% je bio od 1,11344 do 1,39613. (Tabela 3.).

Tabela 3.: Deskriptiva analiza gingivalnog indeksa po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	1,30533	1,22808 - 1,38258	1,35375	0,20688	0,900	1,570
Grupa 2	1,32507	1,22785 - 1,42228	1,40150	0,26035	0,540	1,860
Grupa 3	1,25479	1,11344 - 1,39613	1,22969	0,37852	0,650	2,120

U Tabeli 4. prikazani su rezultati deskriptivne statistike parametra indeks krvarenja iz gingive izražen u procentima. U grupi 1 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 41,923% i kretala se u rasponu od 14,2% do 58,3% uz standardnu devijaciju od 14,0521. Vrednost medijane bila je 44,985%, a interval poverenja od 95% je bio od 36,676% do 47,170%. U grupi 2 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 45,407% i kretala se u rasponu od 1,9 do 85,9 uz standardnu devijaciju od 17,557. Vrednost medijane bila je 51,45%, a interval poverenja od 95% je bio od 38,851



do 51,963%. U grupi 3 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 39,573% i kretala se u rasponu od 2,2 do 92,6 uz standardnu devijaciju od 21,788. Vrednost medijane bila je 35,131, a interval poverenja od 95% je bio od 31,437 do 47,709% (Tabela 4.).

Tabela 4.: Deskriptivna analiza indeksa krvarenja iz gingive po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	41,923	36,676 - 47,170	44,985	14,0521	14,2	58,3
Grupa 2	45,407	38,851 - 51,963	51,450	17,557	1,9	85,9
Grupa 3	39,573	31,437 - 47,709	35,131	21,788	2,2	92,6

Kod prve tri grupe ispitanika praćeni su klinički parametri dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja. Radi detaljnije analize efekata terapije, parodontalni džepovi su podeljeni u dve kategorije: dubine do pet milimetara, oznaćeni kao plitki, i dubine od pet i više milimetara, oznaćeni kao duboki. Dubina parodontalnih džepova je shodno tome prikazana kao dubina plitkih, dubina dubokih i dubina svih parodontalnih džepova ispitanika. Nivo kliničkog pripoja je vezivan za odgovarajući plitki ili duboki parodontalni džep, tako da su promene praćene za svaki džep ponaosob i vezano. Stoga je i nivo kliničkog pripoja prikazivan kao nivo kliničkog pripoja kod plitkih, kod dubokih i svih parodontalnih džepova.

U Tabeli 5. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti dubine plitkih parodontalnih džepova po grupama, a izražena je u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,9621 mm i kretala se u rasponu od 2,67 mm do 3,34 mm uz standardnu devijaciju od 0,23678. Vrednost medijane bila je 2,9650 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,8737 mm do 3,0505 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,844 mm i kretala se u rasponu od 2,52 do 3,27 mm uz standardnu devijaciju od 0,17198. Vrednost medijane bila je 2,865, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,7798 do 2,9082 mm. U grupi 3 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,7595 i kretala se u rasponu od 2,38 do 3,33 mm uz standardnu devijaciju od 0,21855. Vrednost medijane bila je 2,7503 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,6779 do 2,8411 mm (Tabela 5.).

Tabela 5.: Deskriptivna analiza dubine plitkih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	2,9621	2,8737 - 3,0505	2,9650	0,23678	2,67	3,34
Grupa 2	2,8440	2,7798 - 2,9082	2,8650	0,17198	2,52	3,27
Grupa 3	2,7595	2,6779 - 2,8411	2,7503	0,21855	2,38	3,33

U Tabeli 6. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti dubine dubokih parodontalnih džepova po grupama izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 6,504 mm i kretala se u rasponu od 5,6 mm do 8,2 mm uz standardnu devijaciju od 0,6747. Vrednost medijane bila je 6,564 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 6,252 mm do 6,756 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 5,94 mm i kretala se u rasponu od 5,3 do 6,6 mm uz standardnu devijaciju od 0,2568. Vrednost medijane bila je 5,9, a interval poverenja od 95% kretao se od 5,844 do 6,036 mm. U grupi 3 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 6,658 mm i kretala se u rasponu od 5,7 do 8,7 mm uz standardnu devijaciju od 0,6551. Vrednost medijane bila je 6,591 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 6,414 do 6,903 mm (Tabela 6.).

Tabela 6.: Deskriptivna analiza dubine dubokih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	6,504	6,252 - 6,756	6,564	0,6747	5,6	8,2
Grupa 2	5,94	5,844 - 6,036	5,900	0,2568	5,3	6,6
Grupa 3	6,658	6,414 - 6,903	6,591	0,6551	5,7	8,7

U Tabeli 7. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti dubine svih parodontalnih džepova po grupama izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,9321 mm i kretala se u rasponu od 3,40 mm do 4,09 mm uz standardnu devijaciju od 0,17131. Vrednost medijane bila je 3,9588 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,8681 mm do 3,9961 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,87 mm i kretala se u rasponu od 3,01 do 5,06 mm uz standardnu devijaciju od 0,47229. Vrednost medijane bila je 3,8, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,6936 do 4,0464 mm. U grupi 3

srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,8438 mm i kretala se u rasponu od 3,06 do 4,68 mm uz standardnu devijaciju od 0,37796. Vrednost medijane bila je 3,8738 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,706 do 3,9849 mm (Tabela 7.).

Tabela 7.: Deskriptivna analiza dubine svih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	3,9321	3,8681 - 3,9961	3,9588	0,17131	3,40	4,09
Grupa 2	3,87	3,6936 - 4,0464	3,8000	0,47229	3,01	5,06
Grupa 3	3,8438	3,7026 - 3,9849	3,8738	0,37796	3,06	4,68

U Tabeli 8. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova po grupama izraženo u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 3,4697 mm i kretala se u rasponu od 2,10 mm do 5,07 mm uz standardnu devijaciju od 0,77190. Vrednost medijane bila je 3,1988 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,1814 mm do 3,7579 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 2,9923 mm i kretala se u rasponu od 2,12 do 3,92 mm uz standardnu devijaciju od 0,43906. Vrednost medijane bila je 2,965, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,8284 do 3,1563 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 3,1435 mm i kretala se u rasponu od 2,1 do 5,64 mm uz standardnu devijaciju od 0,92251. Vrednost medijane bila je 2,8595 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,7991 do 3,488 mm (Tabela 8.).

Tabela 8.: Deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	3,4697	3,1814 - 3,7579	3,1988	0,77190	2,10	5,07
Grupa 2	2,9923	2,8284 - 3,1563	2,9650	0,43906	2,12	3,92
Grupa 3	3,1435	2,7991 - 3,4880	2,8595	0,92251	2,10	5,64

U Tabeli 9. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova po grupama izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 5,718 mm i kretala se u rasponu od 3,8 mm do 7,2 mm uz standardnu devijaciju od 0,9796. Vrednost medijane bila je 5,956 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 5,352 mm do 6,083 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 4,563 mm i kretala se u rasponu od 3,3 do 5,4 mm uz standardnu devijaciju od 0,4951. Vrednost medijane bila je 4,55, a interval poverenja od 95% kretao se od 4,378 do 4,748 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 5,766 mm i kretala se u rasponu od 3,8 do 9,7 mm uz standardnu devijaciju od 1,5471. Vrednost medijane bila je 5,3 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 5,188 do 6,343 mm (Tabela 9.).

Tabela 9.: Deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	5,718	5,352 - 6,083	5,956	0,9796	3,8	7,2
Grupa 2	4,563	4,378 - 4,748	4,550	0,4951	3,3	5,4
Grupa 3	5,766	5,188 - 6,343	5,300	1,5471	3,8	9,7

U Tabeli 10. prikazana je deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova po grupama izraženo u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 4,0981 mm i kretala se u rasponu od 3,00 mm do 5,54 mm uz standardnu devijaciju od 0,85134. Vrednost medijane bila je 4,1350 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,7802 mm do 4,4160 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 3,5537 mm i kretala se u rasponu od 2,46 do 4,63 mm uz standardnu devijaciju od 0,56228. Vrednost medijane bila je 3,52, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,3437 do 3,7636 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 3,9124 mm i kretala se u rasponu od 2,28 do 7,25 mm uz standardnu devijaciju od 1,12771. Vrednost medijane bila je 3,6075 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,4913 do 4,3335 mm (Tabela 10.).

Tabela 10.: Deskriptivna analiza početnih vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	4,0981	3,7802 - 4,4160	4,1350	0,85134	3,00	5,54
Grupa 2	3,5537	3,3437 - 3,7636	3,5200	0,56228	2,46	4,63
Grupa 3	3,9124	3,4913 - 4,3335	3,6075	1,12771	2,28	7,25

U Tabeli 11. prikazani su deskriptivni parametri vrednosti koncentracija prostaglandina E2 po ispitaniku po grupama na početku istraživanja izražena u ng/mL. U grupi 1 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 bila je 60,8933 ng/mL i kretala se u rasponu od 21,80 ng/mL do 136,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 29,13319. Vrednost medijane bila je 58,80 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 50,0148 do 71,7718. U grupi 2 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 bila je 57,80 ng/mL i kretala se u rasponu od 19,90 ng/mL do 139,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 28,91096. Vrednost medijane bila je 51,10 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 47,0045 do 68,5955. U grupi 3 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 bila je 62,9167 ng/mL i kretala se u rasponu od 17,60 ng/mL do 154,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 34,48200. Vrednost medijane bila je 59,80 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 50,0409 do 75,7925 (Tabela 11). U grupi 4 (zdravi) srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 bila je 13,8743 ng/mL i kretala se u rasponu od 6,90 ng/mL do 23,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 6,72863. Vrednost medijane bila je 12,70 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 10,2497 do 17,4687 (Tabela 11.).

Tabela 11.: Srednje vrednosti koncentracije PGE2 po ispitaniku po grupama na početku istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	60,8933	50,0148 - 71,7718	58,80	29,13319	21,80	136,00
Grupa 2	57,8000	47,0045 - 68,5955	51,10	28,91096	19,90	139,00
Grupa 3	62,9167	50,0409 - 75,7925	59,80	34,48200	17,60	154,00
Grupa 4	13,8743	10,2497 - 17,4687	12,70	6,72863	6,90	23,00

Na kontrolnim pregledima poslednjeg dana istraživanja ponovo su izmereni svi indeksi kao i klinički parametri dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja.

U Tabeli 12. dati su podaci deskriptivne analize plak indeksa po grupama na kraju istraživanja. U grupi 1 srednja vrednost plak indeksa bila je 0,3669 i kretala se u rasponu od 0,24 do 0,56 uz standardnu devijaciju od 0,09478. Vrednost medijane bila je 0,3500, a interval poverenja od 95% je bio od 0,3315 do 0,4023. U grupi 2 srednja vrednost plak indeksa bila je 0,2757 i kretala se u rasponu od 0,12 do 0,45 uz standardnu devijaciju od 0,07592. Vrednost medijane bila je 0,265, a interval poverenja od 95% je bio od 0,2473 do 0,304. U grupi 3 srednja vrednost plak indeksa bila je 0,3079 i kretala se u rasponu vrednosti od 0,18 do 0,45 uz standardnu devijaciju od 0,06505. Vrednost medijane bila je 0,3131, a interval poverenja od 95% je bio od 0,2863 do 0,3321 (Tabela 12.).

Tabela 12.: Deskriptivna analiza plak indeksa po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	0,3669	0,3315 - 0,4023	0,3500	0,09478	0,24	0,56
Grupa 2	0,2757	0,2473 - 0,3040	0,2650	0,07592	0,12	0,45
Grupa 3	0,3079	0,2836 - 0,3321	0,3131	0,06505	0,18	0,45

U Tabeli 13. dati su podaci deskriptivne analize gingivalnog indeksa po grupama na kraju istraživanja. U grupi 1 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 0,3184 i kretala se u rasponu od 0,20 do 0,45 uz standardnu devijaciju od 0,07903. Vrednost medijane bila je 0,3400, a interval poverenja od 95% je bio od 0,2889 do 0,3479. U grupi 2 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 0,4923 i kretala se u rasponu od 0,07 do 1,06 uz standardnu devijaciju od 0,26491. Vrednost medijane bila je 0,52, a interval poverenja od 95% je bio od 0,3934 do 0,5913. U grupi 3 srednja vrednost gingivalnog indeksa bila je 0,3452 i kretala se u rasponu od 0,12 do 0,99 uz standardnu devijaciju od 0,16172. Vrednost medijane bila je 0,332, a interval poverenja od 95% je bio od 0,2848 do 0,4056 (Tabela 13.).

Tabela 13.: Deskriptivna analiza gingivalnog indeksa po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	0,3184	0,2889 - 0,3479	0,3400	0,07903	0,20	0,45
Grupa 2	0,4923	0,3934 - 0,5913	0,5200	0,26491	0,07	1,06
Grupa 3	0,3452	0,2848 - 0,4056	0,3320	0,16172	0,12	0,99

U Tabeli 14. dati su podaci deskriptivne analize indeksa krvarenja iz gingive po grupama na kraju istraživanja izražen u procentima. U grupi 1 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 4,28% i kretala se u rasponu od 1% do 8% uz standardnu devijaciju od 2,029. Vrednost medijane bila je 4,30%, a interval poverenja od 95% je bio od 3,53% do 5,04%. U grupi 2 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 8,8% i kretala se u rasponu od 0 do 30% uz standardnu devijaciju od 8,079. Vrednost medijane bila je 6,5%, a interval poverenja od 95% je bio od 5,78 do 11,82%. U grupi 3 srednja vrednost indeksa krvarenja iz gingive bila je 5,96% i kretala se u rasponu od 0 do 26% uz standardnu devijaciju od 21,788. Vrednost medijane bila je 5,25, a interval poverenja od 95% je bio od 4,24 do 7,68% (Tabela 14.).

Tabela 14.: Deskriptivna analiza indeksa krvarenja iz gingive po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	4,28	3,53 - 5,04	4,30	2,029	1	8
Grupa 2	8,80	5,78 - 11,82	6,50	8,079	0	30
Grupa 3	5,96	4,24 - 7,68	5,25	4,614	0	26

U Tabeli 15. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti dubine inicijalno plitkih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,8089 mm i kretala se u rasponu od 2,00 mm do 3,21 mm uz standardnu devijaciju od 0,42524. Vrednost medijane bila je 2,9975 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,6501 mm do 2,9677 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,594 mm i kretala se u rasponu od 2,24 do 3,02 mm uz standardnu devijaciju od 0,14996. Vrednost medijane bila je 2,605, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,538 do 2,65 mm. U grupi 3 srednja vrednost dubine plitkih parodontalnih džepova bila je 2,5257 i kretala se u rasponu od 1,78 do 3,36 mm uz standardnu devijaciju od 0,26509. Vrednost medijane bila je 2,4889 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,4267 do 2,6247 mm (Tabela 15.).

Tabela 15.: Deskriptivna analiza dubine plitkih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	2,8089	2,6501 - 2,9677	2,9975	0,42524	2,00	3,21
Grupa 2	2,5940	2,5380 - 2,6500	2,6050	0,14996	2,24	3,02
Grupa 3	2,5257	2,4267 - 2,6247	2,4889	0,26509	1,78	3,36

U Tabeli 16. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti dubine inicijalno dubokih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 2,9677 mm i kretala se u rasponu od 4,2 mm do 5,1 mm uz standardnu devijaciju od 0,3026. Vrednost medijane bila je 4,839 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 4,629 mm do 4,855 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 4,197 mm i kretala se u rasponu od 2,7 do 5,5 mm uz standardnu devijaciju od 0,5524. Vrednost medijane bila je 4,2, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,99 do 4,403 mm. U grupi 3 srednja vrednost dubine dubokih parodontalnih džepova bila je 4,715 mm i kretala se u rasponu od 2,9 do 6,8 mm uz standardnu devijaciju od 0,6978. Vrednost medijane bila je 4,72 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 4,454 do 4,795 mm (Tabela 16.).

Tabela 16.: Deskriptivna analiza dubine dubokih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	2,9677	4,629 - 4,855	4,839	0,3026	4,2	5,1
Grupa 2	4,197	3,990 - 4,403	4,200	0,5524	2,7	5,5
Grupa 3	4,715	4,454 - 4,975	4,720	0,6978	2,9	6,8

U Tabeli 17. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti dubine svih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja izraženo u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,2739 mm i kretala se u rasponu od 2,14 mm do 3,88 mm uz standardnu devijaciju od 0,44758. Vrednost medijane bila je 3,2700 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,1068 mm do 3,4410 mm. U grupi 2 srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,1167 mm i kretala se u rasponu od 2,32 do 4,18 mm uz standardnu devijaciju od



0,37014. Vrednost medijane bila je 3,11, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,9785 do 3,2549 mm. U grupi 3 srednja vrednost dubine svih parodontalnih džepova bila je 3,1393 mm i kretala se u rasponu od 2,39 do 3,94 mm uz standardnu devijaciju od 0,34115. Vrednost medijane bila je 3,095 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,0119 do 3,2667 mm (Tabela 17.).

Tabela 17.: Deskriptivna analiza dubine svih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	3,2739	3,1068 - 3,4410	3,2700	0,44758	2,14	3,88
Grupa 2	3,1167	2,9785 - 3,2549	3,1100	0,37014	2,32	4,18
Grupa 3	3,1393	3,0119 - 3,2667	3,0950	0,34115	2,39	3,94

U Tabeli 18. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod inicijalno plitkih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 3,4399 mm i kretala se u rasponu od 2,83 mm do 4,36 mm uz standardnu devijaciju od 0,48431. Vrednost medijane bila je 3,3038 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,2591 mm do 3,6208 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 3,995 mm i kretala se u rasponu od 2,2 do 5,3 mm uz standardnu devijaciju od 0,5571. Vrednost medijane bila je 4,075, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,787 do 4,203 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova bila je 3,0602 mm i kretala se u rasponu od 1,85 do 6,41 mm uz standardnu devijaciju od 1,03459. Vrednost medijane bila je 2,6526 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 2,6739 do 3,4466 mm (Tabela 18.).

Tabela 18.: Deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	3,4399	3,2591 - 3,6208	3,3038	0,48431	2,83	4,36
Grupa 2	3,995	3,787 - 4,203	4,075	0,5571	2,2	5,3
Grupa 3	3,0602	2,6739 - 3,4466	2,6526	1,03459	1,85	6,41

U Tabeli 19. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod inicijalno dubokih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja izraženo u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 3,6208 mm i kretala se u rasponu od 2,9 mm do 6,8 mm uz standardnu devijaciju od 1,0748. Vrednost medijane bila je 5,130 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 4,575 mm do 5,378 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 3,995 mm i kretala se u rasponu od 2,2 do 5,3 mm uz standardnu devijaciju od 0,5571. Vrednost medijane bila je 4,075, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,787 do 4,203 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bila je 4,816 mm i kretala se u rasponu od 2,1 do 8,7 mm uz standardnu devijaciju od 1,7742. Vrednost medijane bila je 4,354 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 4,153 do 5,478 mm (Tabela 19.).

Tabela 19.: Deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	3,6208	4,575 - 5,378	5,130	1,0748	2,9	6,8
Grupa 2	3,995	3,787 - 4,203	4,075	0,5571	2,2	5,3
Grupa 3	4,816	4,153 - 5,478	4,354	1,7742	2,1	8,7

U Tabeli 20. prikazana je deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja izražena u milimetrima. U grupi 1 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 5,378 mm i kretala se u rasponu od 2,70 mm do 4,91 mm uz standardnu devijaciju od 0,79243. Vrednost medijane bila je 3,5975 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,4523 mm do 4,0441 mm. U grupi 2 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 3,3893 mm i kretala se u rasponu od 2,14 do 4,74 mm uz standardnu devijaciju od 0,56455. Vrednost medijane bila je 3,415, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,1785 do 3,6001 mm. U grupi 3 srednja vrednost nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova bila je 3,5137 mm i kretala se u rasponu od 2,03 do 7,3 mm uz standardnu devijaciju od 1,20554. Vrednost medijane bila je 2,9895 mm, a interval poverenja od 95% kretao se od 3,0635 do 3,9638 mm (Tabela 20.).

Tabela 20.: Deskriptivna analiza vrednosti nivoa kliničkog pripoja kod svih parodontalnih džepova po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	5,378	3,4523 - 4,0441	3,5975	0,79243	2,7	4,91
Grupa 2	3,3893	3,1785 - 3,6001	3,4150	0,56455	2,14	4,74
Grupa 3	3,5137	3,0635 - 3,9638	2,9895	1,20554	2,03	7,30

U Tabeli 21. prikazani su deskriptivni parametri vrednosti koncentracija prostaglandina E2 po ispitaniku po grupama na kraju istraživanja prikazani u ng/mL. U grupi 1 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 po ispitaniku bila je 52,5667 ng/mL i kretala se u rasponu od 20,00 ng/mL do 120,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 21,60728. Vrednost medijane bila je 52,00 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 44,4984 do 60,6350. U grupi 2 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 po ispitaniku bila je 54,9667 ng/mL i kretala se u rasponu od 18,00 ng/mL do 120,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 25,16358. Vrednost medijane bila je 49,50 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 45,5704 do 64,3629. U grupi 3 srednja vrednost koncentracije prostaglandina E2 po ispitaniku bila je 57,8333 ng/mL i kretala se u rasponu od 25,00 ng/mL do 123,00 ng/mL uz standardnu devijaciju od 26,97136. Vrednost medijane bila je 52,00 ng/mL, a interval poverenja od 95% kretao se od 47,7621 do 67,9046. (Tabela 21).

Tabela 21.: Srednje vrednosti koncentracije PGE2 po ispitaniku po grupama na kraju istraživanja

	Srednja vrednost	Int poverenja 95%	Medijana	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Grupa 1	52,5667	44,4984 - 60,6350	52,00	21,60728	20,00	120,00
Grupa 2	54,9667	45,5704 - 64,3629	49,50	25,16358	18,00	120,00
Grupa 3	57,8333	47,7621 - 67,9046	52,00	26,97136	25,00	123,00

U Tabeli 22. prikazane su srednje vrednosti promena svih posmatranih parametara po grupama koje su nastale oduzimanjem vrednosti izmerene pre primenjene terapije od vrednosti izmerene posle primenjene terapije. U grupi 1 došlo je do smanjenja vrednosti plak indeksa za 0,59775, gingivalnog indeksa za 0,98692, indeksa krvarenja iz gingive za 37,63967%, dubine plitkih parodontalnih džepova za 0,15317 mm, dubine dubokih parodontalnih džepova za 1,76267 mm, dubine svih parodontalnih

džepova za 0,65817 mm, nivoa kliničkog pripoja u plitkim parodontalnim džepovima za 0,02975 mm, nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima za 0,74108 mm, nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima za 0,34992 mm i koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti za 8,32267 ng/mL. U grupi 2 došlo je do smanjenja vrednosti plak indeksa za 0,865, gingivalnog indeksa za 0,83273, indeksa krvarenja iz gingive za 36,60667%, dubine plitkih parodontalnih džepova za 0,25 mm, dubine dubokih parodontalnih džepova za 1,74333 mm, dubine svih parodontalnih džepova za 0,75333 mm, nivoa kliničkog pripoja u plitkim parodontalnim džepovima za 0,07667 mm, nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima za 0,56833 mm, nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima za 0,16433 mm i koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti za 2,83333 ng/mL. U grupi 3 došlo je do smanjenja vrednosti plak indeksa za 0,55064, gingivalnog indeksa za 0,90961, indeksa krvarenja iz gingive za 33,61188%, dubine plitkih parodontalnih džepova za 0,2338 mm, dubine dubokih parodontalnih džepova za 1,94349 mm, dubine svih parodontalnih džepova za 0,70447 mm, nivoa kliničkog pripoja u plitkim parodontalnim džepovima za 0,0833 mm, nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima za 0,94984 mm, nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima za 0,39873 mm i koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti za 5,08333 ng/mL (Tabela 22.).

Tabela 22.: Srednje vrednosti promena svih posmatranih parametara po grupama koje su nastale oduzimanjem vrednosti izmerene pre primenjene terapije od vrednosti izmerene posle primenjene terapije

	PI	GI	Gkrv	Džpl	Dždb	Džsvi	NKPpl	NKPdb	NKPsvi	PGE2
Grupa 1	-0,59775	-0,98692	-37,63967	-0,15317	-1,76267	-0,65817	-0,02975	-0,74108	-0,34992	-8,32667
Grupa 2	-0,86500	-0,83273	-36,60667	-0,25000	-1,74333	-0,75333	0,07667	-0,56833	-0,16433	-2,83333
Grupa 3	-0,55064	-0,90961	-33,61188	-0,23380	-1,94349	-0,70447	-0,08330	-0,94984	-0,39873	-5,08333

Gde je: PI-plak indeks; GI-gingivalni indeks; Džpl-plitki parodontalni džepovi; Dždb-duboki parodontalni džepovi; Džsvi-svi parodontalni džepovi; NKPpl-nivo kliničkog pripoja u plitkim džepovima; NKPdb-nivo kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima; NKPsvi-nivo kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima.

## V 2. Analitička statistika

Analiza eksperimentalnog uzorka (prve tri grupe) uzorka u smislu homogenosti po polu i starosnoj dobi  $\chi^2$  ( $p = 0,627$ ) testom i analizom varijanse ( $p = 0,707$ ) pokazala je da je uzorak bio homogen. U Tabeli 23. prikazani su rezultati ovih analiza.

Tabela 23.: Analitička statistika homogenosti uzorka.

	broj	pol		Sr vrednost starosti	$\chi^2$	$p$ ANOVA
		muški	ženski			
Grupa 1	30	22	8	45,1667	0,627	0,707
Grupa 2	30	25	5	47,1000		
Grupa 3	30	24	6	46,8333		

Promene praćenih kliničkih parametara unutar grupa analizirane su Vilkoksonovim testom i prikazane u Tabelama 24., 25. i 26. Kao što je već navedeno, utvrđena su tri nivoa statističke značajnosti:  $p < 0,05$  označava statističku značajnu razliku,  $p < 0,01$  označava umereno statistički značajnu razliku i  $p < 0,001$  označava visoko statistički značajnu razliku.

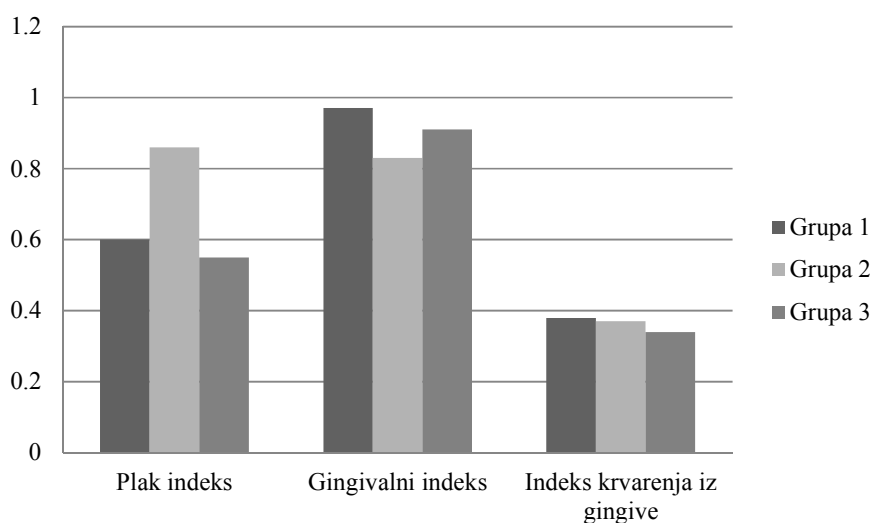
U Tabeli 24. prikazane su početne i krajnje vrednosti za plak indeks, gingivalni indeks i indeks krvarenja iz gingive, kao i vrednosti Vilkoksonovog testa i  $p$  vrednosti po grupama, dok su na Grafikonu 1. preglednije prikazane razlike u ovim vrednostima. U eksperimentalnoj grupi (grupa 1) gde je urađena jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova uz upotrebu meloksikama došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti plak indeksa sa 0,9647 na 0,3669 ( $Z = -4,785$ ;  $p = 0,00$ ). Takođe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa sa 1,3053 na 0,3184 ( $Z = -4,787$ ;  $p = 0,00$ ) i smanjenja vrednosti indeksa krvarenja iz gingive sa 41,923% na 4,28% ( $Z = -4,783$ ;  $p = 0,00$ ). U kontrolnoj grupi (grupa 2) gde je urađena jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama došlo je do visoko statistički značajne promene u smislu smanjenja vrednosti plak indeksa od 1,1407 na 0,2757 ( $Z = -4,782$ ;  $p = 0,000$ ), gingivalnog indeksa sa vrednosti od 1,32507 na 0,4923 ( $Z = -4,659$ ;  $p = 0,000$ ) i indeksa krvarenja iz gingive sa 45,407% na 8,8% ( $Z = -4,515$ ;  $p = 0,000$ ) posle primenjene terapije. U drugoj kontrolnoj grupi (grupa 3) gde je urađena višeseansna

mehanička obrada parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama došlo je do visoko statistički značajne promene u smislu smanjenja vrednosti plak indeksa sa 0,8585 na 0,3079 ( $Z = -4,782$ ;  $p = 0,000$ ), gingivalnog indeksa sa početne vrednosti od 1,25479 na 0,3452 ( $Z = -4,782$ ;  $p = 0,000$ ) i indeksa krvarenja iz gingive sa 39,573% na 5,96% ( $Z = -4,762$ ;  $p = 0,000$ ) posle primenjene terapije (Tabela 24.).

Tabela 24.: Analiza promena vrednosti plak indeksa, gingivalnog indeksa i indeksa krvarenja iz gingive unutar grupa pre i posle terapije Vilkoksonovim testom

	Grupa 1				Grupa 2				Grupa 3			
	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p
Plak indeks	0,9647	0,3669	-4,785	0,000	1,1407	0,2757	-4,782	0,000	0,8585	0,3079	-4,782	0,000
Gingivalni indeks	1,3053	0,3184	-4,787	0,000	1,32507	0,4923	-4,659	0,000	1,25479	0,3452	-4,782	0,000
Indeks krvarenja iz gingive	41,923	4,28	-4,783	0,000	45,407	8,80	-4,515	0,000	39,573	5,96	-4,762	0,000

Grafikon 1.: Prikaz srednjih vrednosti promena plak indeksa, gingivalnog indeksa i indeksa krvarenja iz gingive unutar grupa pre i posle terapije



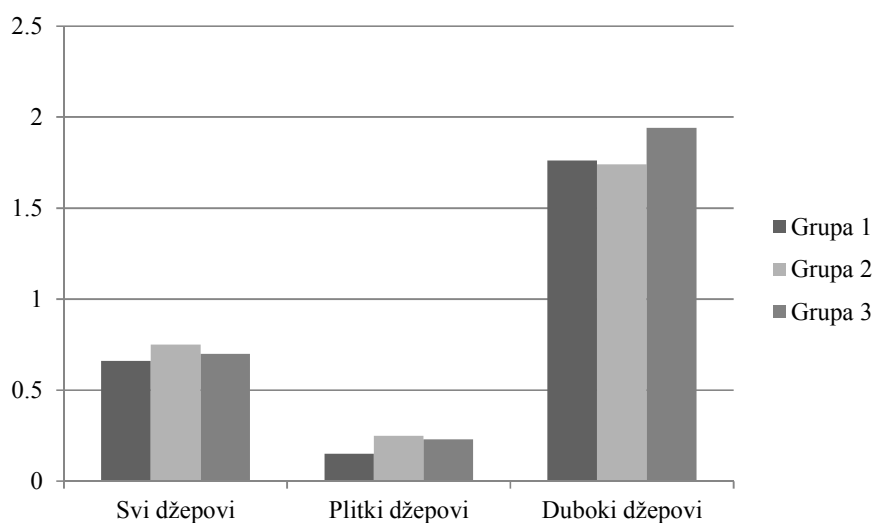
U Tabeli 25. prikazane su početne i krajnje srednje vrednosti za dubinu parodontalnih džepova i to odvojeno svih parodontalnih džepova i dve kategorije: plitki parodontalni džepovi (do pet milimetara) i duboki parodontalni džepovi (pet i više

milimetara), kao i vrednosti Vilkoksonovog testa i  $p$  vrednosti po grupama, dok su na Grafikonu 2. preglednije prikazane razlike u ovim vrednostima. U eksperimentalnoj grupi (grupa 1) gde je urađena jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova uz upotrebu meloksikama došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja dubine svih parodontalnih džepova u odnosu na početne vrednosti sa 3,9321 mm na 3,2739 mm ( $Z = -4,644$ ;  $p = 0,000$ ). Posmatrano po kategorijama plitkih (do pet milimetara) i dubokih (pet i više milimetara) parodontalnih džepova, rezultati su pokazali da u kategoriji plitkih parodontalnih džepova nije došlo do značajne promene u dubini, odnosno da promena sa 2,9621 mm na 2,8089 mm nije pokazivala značajnost ( $Z = -1,247$ ;  $p = 0,213$ ). U kategoriji dubokih parodontalnih džepova došlo je do statistički visoko značajnog smanjenja dubine sa 6,504 mm na 4,742 mm ( $Z = -4,795$ ;  $p = 0,000$ ). U kontrolnoj grupi (grupa 2) zabeležena su visoko statistički značajna smanjenja dubine parodontalnih džepova, kako ukupno sa 3,87 mm na 3,1167 ( $Z = -4,762$ ;  $p = 0,000$ ), tako i po kategorijama. Plitki džepovi smanjili su se sa 2,844 mm na 2,594 mm ( $Z = -4,053$ ;  $p = 0,000$ ) a duboki sa 5,94 mm na 4,197 mm ( $Z = -4,788$ ;  $p = 0,000$  za duboke). U drugoj kontrolnoj grupi (grupa 3) dubina svih parodontalnih džepova se posle terapije visoko statistički značajno smanjila u odnosu na početne vrednosti i to sa 3,8438 mm na 3,1393 mm ( $Z = -4,782$ ;  $p = 0,000$ ). Vrednosti dubine u kategoriji plitkih parodontalnih džepova smanjile su se visoko statistički značajno sa 2,7595 mm na 2,5257 mm ( $Z = -4,042$ ;  $p = 0,000$ ). Rezultati su pokazali da je i u kategoriji dubokih parodontalnih džepova došlo do smanjenja sa 6,658 mm na 4,715 mm što je bilo visoko statistički značajno ( $Z = -4,782$ ;  $p = 0,000$ ) (Tabela 25.).

Tabela 25.: Analiza promena vrednosti dubine parodontalnih džepova unutar grupa pre i posle terapije Vilkoksonovim testom

	Grupa 1				Grupa 2				Grupa 3			
	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p
Svi džepovi	3,9321	3,2739	-4,644	0,000	3,87	3,1167	-4,762	0,000	3,8438	3,1393	-4,782	0,000
Plitki džepovi	2,9621	2,8089	-1,247	0,213	2,8440	2,5940	-4,053	0,000	2,7595	2,5257	-4,042	0,000
Duboki džepovi	6,504	4,742	-4,795	0,000	5,94	4,197	-4,788	0,000	6,658	4,715	-4,782	0,000

Grafikon 2.: Prikaz srednjih vrednosti promena dubine parodontalnih džepova unutar grupa pre i posle terapije



U Tabeli 26. prikazane su početne i krajnje srednje vrednosti nivoa kliničkog pripoja, kao i vrednosti Vilkoksonovog testa i  $p$  vrednosti po grupama, dok su na Grafikonu 3. preglednije prikazane razlike u ovim vrednostima. Prikazane su vrednosti merenja na svim zubima, kao i vrednosti vezane za inicijalno plitke i inicijalno duboke parodontalne džepove. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da se ukupni nivo kliničkog pripoja u eksperimentalnoj grupi promenio sa 4,0981 mm na 3,7482 mm što je bilo visoko statistički značajno smanjenje ( $Z = -3,182$ ;  $p = 0,000$ ). Promena nivoa kliničkog pripoja u inicijalno plitkim parodontalnim džepovima sa 3,4697 mm na 3,4399 mm nije pokazala statističku značajnost ( $Z = -0,400$ ;  $p = 0,689$ ). Nivo kliničkog pripoja u inicijalno dubokim parodontalnim džepovima se smanjio visoko statistički značajno ( $Z = -4,644$ ;  $p = 0,000$ ) sa 5,718 mm na 4,977 mm. U kontrolnoj grupi (grupa 2) smanjenje ukupnog nivoa kliničkog pripoja bilo je statistički značajno i to sa 3,5537 mm na 3,3893 mm ( $Z = -2,293$ ;  $p = 0,022$ ). Nivo kliničkog pripoja kod inicijalno plitkih parodontalnih džepova nije se statistički značajno promenio posle terapije (sa 2,9923 mm na 3,0690 mm) ( $Z = -0,864$ ;  $p = 0,387$ ), ali je zato zapaženo visoko statistički značajno smanjenje nivoa kliničkog pripoja kod inicijalno dubokih parodontalnih džepova sa 4,563 mm na 3,995 mm ( $Z = -4,745$ ;  $p = 0,000$ ). U drugoj kontrolnoj grupi (grupa 3) došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja ukupnog nivoa kliničkog

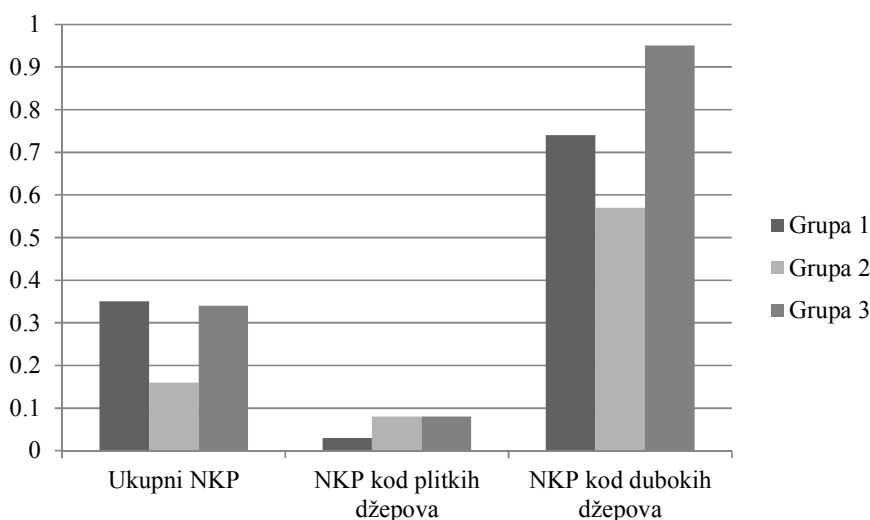


pripoja ( $Z = -4,679$ ;  $p = 0,000$ ) posle terapije sa 3,9124 mm na 3,5137 mm. Posmatrano po kategorijama inicijalne dubine parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja kod inicijalno plitkih parodontalnih džepova se statistički značajno promenio (sa 3,1435 mm na 3,0602 mm) kao posledica primenjene terapije ( $Z = -2,026$ ;  $p = 0,043$ ). Nivo kliničkog pripoja se u inicijalno dubokim parodontalnim džepovima visoko statistički značajno smanjio sa 5,766 mm na 4,816 mm ( $Z = -4,628$ ;  $p = 0,000$ ) (Tabela 26.).

Tabela 26.: Analiza promena vrednosti nivoa kliničkog pripoja unutar grupa pre i posle terapije Viloksonovim testom

	Grupa 1				Grupa 2				Grupa 3			
	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p
Ukupni NKP	4,0981	3,7482	-3,182	0,000	3,5537	3,3893	-2,293	0,022	3,9124	3,5137	-4,679	0,000
NKP kod plitkih dž	3,4697	3,4399	-0,400	0,689	2,9923	3,0690	-0,864	0,387	3,1435	3,0602	-2,026	0,043
NKP kod dubokih dž	5,718	4,977	-4,644	0,000	4,563	3,995	-4,745	0,000	5,766	4,816	-4,628	0,000

Grafikon 3.: Prikaz srednjih vrednosti promena nivoa kliničkog pripoja unutar grupa pre i posle terapije



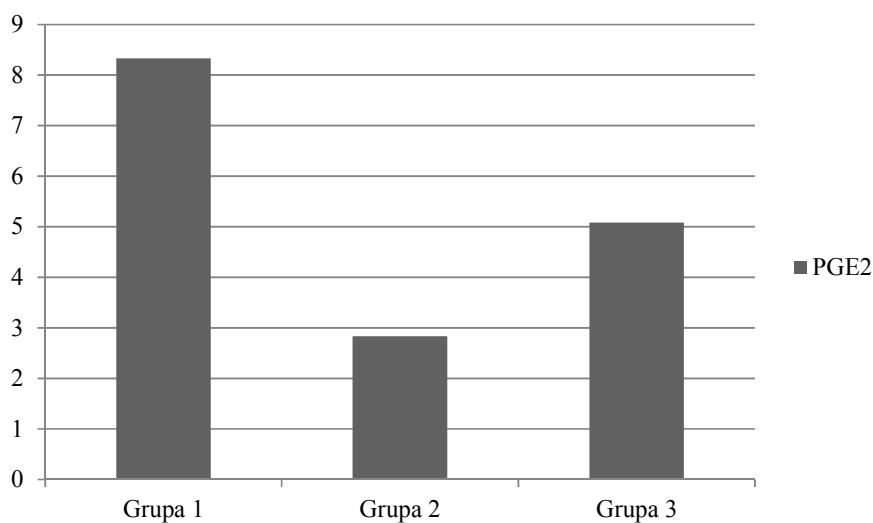
U Tabeli 27. prikazane su početne i krajnje srednje vrednosti koncentracije prostaglandina E2 po grupama kao i vrednosti Viloksonovog testa i  $p$  vrednosti po grupama, dok su na Grafikonu 4. preglednije prikazane razlike u ovim vrednostima. U grupi 1 došlo je do smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 sa 60,8933

ng/mL na 52,5667 ng/mL. Ovo smanjenje unutar grupe bilo je statistički značajno kada je analizirano Vilkoksonovim testom ( $Z = -2,222$ ;  $p = 0,026$ ). U grupi 2 došlo je do statistički neznačajnog smanjenja ( $Z = -1,460$ ;  $p = 0,144$ ) srednje vrednosti koncentracije prostaglandina E2 sa 57,8000 ng/mL na 54,9667 ng/mL. U grupi 3 takođe je došlo do statistički neznačajnog ( $Z = -1,563$ ;  $p = 0,118$ ) smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 sa 62,9167 ng/mL na 57,8333 ng/mL (Tabela 27.).

Tabela 27.: Analiza promena vrednosti koncentracije prostaglandina E2 unutar grupa pre i posle terapije Vilkoksonovim testom

	Grupa 1				Grupa 2				Grupa 3			
	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p	pre	posle	Z	p
PGE2	60,8933	52,5667	-2,222	0,026	57,8000	54,9667	-1,460	0,144	62,9167	57,8333	-1,563	0,118

Grafikon 4.: Prikaz promena vrednosti koncentracije prostaglandina E2 unutar grupa pre i posle terapije



Analiza razlika srednjih vrednosti posmatranih parametara pre i posle primenjene terapije između grupa rađena je Man-Vitnijevim testom *post hoc* testom za one parametre za koje je Kraskal-Volis testom utvrđena statistički značajna razlika između grupa.

U Tabeli 28. prikazane su razlike u srednjim vrednostima tih parametara pre i posle terapije i vrednosti Kraskal-Volisovog testa, kao i vrednosti za  $p$ . Postojala je statistički značajna razlika između grupa za promene u vrednostima plak indeksa ( $\chi^2 = 16,493$ ;  $p = 0,000$ ), dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\chi^2 = 7,916$ ;  $p = 0,019$ ) i nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\chi^2 = 12,124$ ;  $p = 0,002$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika između grupa za promene u vrednostima gingivalnog indeksa ( $\chi^2 = 1,413$ ;  $p = 0,493$ ), indeksa krvarenja iz gingive ( $\chi^2 = 1,269$ ;  $p = 0,53$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\chi^2 = 0,882$ ;  $p = 0,643$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\chi^2 = 1,204$ ;  $p = 0,548$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim parodontalnim džepovima ( $\chi^2 = 2,685$ ;  $p = 0,261$ ), nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\chi^2 = 5,119$ ;  $p = 0,077$ ) i koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti ( $\chi^2 = 1,302$ ;  $p = 0,522$ ) (Tabela 28.).

Tabela 28.: Vrednosti Kraskal-Volis testiranja između grupa za promene merenih parametara

	PI	GI	Gkrv	Džplr	Dždb	Džsvi	NPEpl	NPEdb	NPEsvi	PGE2
$\chi^2$	16,493	1,413	1,269	0,882	7,916	1,204	2,685	12,124	5,119	1,302
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
$p$	0,000	0,493	0,530	0,643	0,019	0,548	0,261	0,002	0,077	0,522

U Tabeli 29. prikazane su razlike u promeni srednjih vrednosti pre i posle terapije između eksperimentalne i kontrolne grupe za plak indeks, dubinu dubokih parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima koje su dobijene Man-Vitni *post hoc* testom, kojim se detaljnije meri između kojih grupa je postojala statistički značajna razlika za parametre za koje je utvrđena razlika između tri grupe Kraskal-Volis testom. Između eksperimentalne i kontrolne grupe postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -3,151$ ;  $p = 0,002$ ) u smanjenju vrednosti plak indeksa i to u korist kontrolne grupe gde se vrednost plak indeksa umanjila za 0,865 u odnosu na eksperimentalnu grupu gde se vrednost plak indeksa umanjila za

0,59775. Nije postojala statistički značajna razlika ( $Z = -1,156$ ;  $p = 0,248$ ) u vrednostima promena dubine dubokih parodontalnih džepova između eksperimentalne (1,76267 mm) i kontrolne grupe (1,74333 mm). Nije postojala statistički značajna razlika ( $Z = -0,763$ ;  $p = 0,445$ ) u vrednostima promena nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova između eksperimentalne (0,74108 mm) i kontrolne grupe (0,56833 mm) (Tabela 29.).

Tabela 29.: Analiza razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe za promene vrednosti plak indeksa, dubine dubokih džepova i nivoa kliničkog pripoja kod dubokih džepova Man-Vitni testom

	Grupa 1	Grupa 2		
	Sr vrednost	Sr vrednost	Z	p
Plak indeks	-0,59775	-0,86500	-3,151	0,002
Duboki džepovi	-1,76267	-1,74333	-1,156	0,248
NKP kod dubokih dž	-0,74108	-0,56833	-0,763	0,445

U Tabeli 30. prikazane su razlike u promeni srednjih vrednosti pre i posle terapije između eksperimentalne i druge kontrolne grupe za plak indeks, dubinu dubokih parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima koje su dobijene Man-Vitni *post hoc* testom, kojim se detaljnije meri između kojih grupa je postojala statistički značajna razlika za parametre za koje je utvrđena razlika između tri grupe Kraskal-Volis testom. Između eksperimentalne i druge kontrolne grupe nije postojala statistički značajna razlika ( $Z = -0,547$ ;  $p = 0,584$ ) u smanjenju vrednosti plak indeksa. U eksperimentalnoj grupi vrednost plak indeksa umanjila za 0,59775, a u drugoj kontrolnoj grupi za 0,55064. Postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -2,576$ ;  $p = 0,010$ ) u vrednostima promena dubine dubokih parodontalnih džepova između eksperimentalne (1,76267 mm) i druge kontrolne grupe (1,94349 mm) i to u korist druge kontrolne grupe gde je smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova bilo veće. Postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -2,130$ ;  $p = 0,033$ ) u vrednostima promena nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova između eksperimentalne (0,74108 mm) i druge kontrolne grupe (0,94984 mm) i to u korist druge kontrolne grupe gde je smanjenje nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bilo veće (Tabela 30.).

Tabela 30.: Analiza razlika između eksperimentalne i druge kontrolne grupe za promene vrednosti plak indeksa, dubine dubokih džepova i nivoa kliničkog pripoja kod dubokih džepova Man-Vitni testom

	Grupa 1	Grupa 3		
	Sr vrednost	Sr vrednost	Z	p
Plak indeks	-0,59775	-0,55064	-0,547	0,584
Duboki džepovi	-1,76267	-1,94349	-2,576	0,010
NKP kod dubokih dž	-0,74108	-0,94984	-2,130	0,033

U Tabeli 31. prikazane su razlike u promeni srednjih vrednosti pre i posle terapije između kontrolne i druge kontrolne grupe za plak indeks, dubinu dubokih parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima koje su dobijene Man-Vitni *post hoc* testom, kojim se detaljnije meri između kojih grupa je postojala statistički značajna razlika za parametre za koje je utvrđena razlika između tri grupe Kraskal-Volis testom. Između kontrolne i druge kontrolne grupe postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -3,793$ ;  $p = 0,000$ ) u smanjenju vrednosti plak indeksa u korist kontrolne grupe. U kontrolnoj grupi vrednost plak indeksa umanjila za 0,86500, a u drugoj kontrolnoj grupi za 0,55064. Postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -1,990$ ;  $p = 0,047$ ) u vrednostima promena dubine dubokih parodontalnih džepova između kontrolne (1,74333 mm) i druge kontrolne grupe (1,94349 mm) i to u korist druge kontrolne grupe gde je smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova bilo veće. Postojala je statistički značajna razlika ( $Z = -3,629$ ;  $p = 0,000$ ) u vrednostima promena nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova između kontrolne (0,56833 mm) i druge kontrolne grupe (0,94984 mm) i to u korist druge kontrolne grupe gde je smanjenje nivoa kliničkog pripoja kod dubokih parodontalnih džepova bilo veće (Tabela 31.).

Tabela 30.: Analiza razlika između kontrolne i druge kontrolne grupe za promene vrednosti plak indeksa, dubine dubokih džepova i nivoa kliničkog pripoja kod dubokih džepova Man-Vitni testom

	Grupa 2	Grupa 3		
	Sr vrednost	Sr vrednost	Z	p
Plak indeks	-0,86500	-0,55064	-3,793	0,000
Duboki džepovi	-1,74333	-1,94349	-1,990	0,047
NKP kod dubokih dž	-0,56833	-0,94984	-3,629	0,000

U Tabeli 31. prikazani su rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima unutar eksperimentalne grupe (gingivalni indeks, indeks krvarenja iz gingive, promene u dubini parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja, ukupno i po kategorijama dubine). Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja vrednosti indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = 0,495$ ;  $p = 0,005$ ) i smanjenja dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,363$ ;  $p = 0,049$ ). Postojala je statistički značajna negativna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,548$ ;  $p = 0,002$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = 0,300$ ;  $p = 0,220$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,208$ ;  $p = 0,270$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = 0,183$ ;  $p = 0,332$ ), nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,310$ ;  $p = 0,096$ ), nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = 0,248$ ;  $p = 0,220$ ) i koncentracije prostaglandina E2 ( $\rho = 0,220$ ;  $p = 0,242$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = 0,133$ ;  $p = 0,483$ ), indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = 0,106$ ;  $p = 0,579$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,035$ ;  $p = 0,856$ ), dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,006$ ;  $p = 0,976$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,085$ ;  $p = 0,653$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = -0,149$ ;  $p = 0,431$ ), nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,021$ ;  $p = 0,914$ ) i nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = 0,288$ ;  $p = 0,122$ ) (Tabela 31.)

Tabela 31.: Rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima u eksperimentalnoj grupi

	GI		IKrG		DDžpl		DDždb		DDžsvi		NKPpl		NKPdb		NKPsvi		PGE2	
	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
PI	0,300	0,220	0,495	0,005	-0,548	0,002	0,363	0,049	-0,208	0,270	0,183	0,332	-0,310	0,096	0,248	0,186	0,220	0,242
PGE2	0,133	0,483	0,106	0,579	0,035	0,856	0,006	0,976	0,085	0,653	-0,149	0,431	-0,021	0,914	0,288	0,122		

U Tabeli 32. prikazani su rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima unutar kontrolne grupe (gingivalni indeks, indeks krvarenja iz gingive, promene u dubini parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja, ukupno i po kategorijama dubine). Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = 0,475$ ;  $p = 0,008$ ), dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,620$ ;  $p = 0,000$ ) i nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = 0,491$ ;  $p = 0,006$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja vrednosti: indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = 0,210$ ;  $p = 0,265$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,310$ ;  $p = 0,960$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,219$ ;  $p = 0,246$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = 0,354$ ;  $p = 0,055$ ), nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,036$ ;  $p = 0,848$ ) i koncentracije prostaglandina E2 ( $\rho = -0,117$ ;  $p = 0,540$ ). Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između smanjenja koncentracije prostaglandina E2 i smanjenja nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = 0,365$ ;  $p = 0,047$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = 0,106$ ;  $p = 0,577$ ), indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = 0,126$ ;  $p = 0,506$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,234$ ;  $p = 0,213$ ), dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,300$ ;  $p = 0,108$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,215$ ;  $p = 0,254$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = 0,302$ ;  $p = 0,104$ ) i nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,112$ ;  $p = 0,557$ ) (Tabela 32.)

Tabela 32.: Rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima u kontrolnoj grupi

	GI		IKrG		DDžpl		DDždb		DDžsvi		NKPpl		NKPdb		NKPsvi		PGE2	
	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
PI	0,475	0,008	0,210	0,265	0,310	0,960	0,620	0,000	-0,219	0,246	0,354	0,055	0,491	0,006	-0,036	0,848	0,365	0,540
PGE2	0,106	0,577	0,126	0,506	0,234	0,213	-0,300	0,108	0,215	0,254	0,302	0,104	-0,112	0,557	0,365	0,047		

U Tabeli 33. prikazani su rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima unutar druge kontrolne grupe (gingivalni indeks, indeks krvarenja iz gingive, promene u dubini parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja, ukupno i po kategorijama dubine). Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,430$ ;  $p = 0,018$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = -0,002$ ;  $p = 0,992$ ), indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = -0,139$ ;  $p = 0,462$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,342$ ;  $p = 0,064$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = 0,035$ ;  $p = 0,855$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = -0,337$ ;  $p = 0,069$ ), nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,237$ ;  $p = 0,206$ ), nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,314$ ;  $p = 0,091$ ) i koncentracije prostaglandina E2 ( $\rho = -0,145$ ;  $p = 0,446$ ). Nije postojala statistički značajna korelacija između smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 i smanjenja vrednosti: gingivalnog indeksa ( $\rho = -0,221$ ;  $p = 0,242$ ), indeksa krvarenja iz gingive ( $\rho = -0,308$ ;  $p = 0,098$ ), dubine plitkih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,078$ ;  $p = 0,681$ ), dubine dubokih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,134$ ;  $p = 0,481$ ), dubine svih parodontalnih džepova ( $\rho = -0,204$ ;  $p = 0,281$ ), nivoa kliničkog pripoja u plitkim džepovima ( $\rho = 0,139$ ;  $p = 0,463$ ) i nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,038$ ;  $p = 0,842$ ) smanjenja nivoa kliničkog pripoja u svim parodontalnim džepovima ( $\rho = -0,016$ ;  $p = 0,932$ ) (Tabela 33.)

Tabela 33.: Rezultati Spirmanove korelacione analize između razlika u početnim i krajnjim vrednostima plak indeksa i koncentracije prostaglandina E2 sa ostalim posmatranim parametrima u drugoj kontrolnoj grupi

	GI		IKrG		DDžpl		DDždb		DDžsvi		NKPpl		NKPdb		NKPsvi		PGE2	
	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
PI	-0,002	0,992	-0,139	0,462	-0,342	0,064	0,430	0,018	0,035	0,855	-0,337	0,069	-0,237	0,206	-0,314	0,091	-0,145	0,446
PGE2	-0,221	0,242	-0,308	0,098	-0,078	0,681	-0,134	0,481	-0,204	0,281	0,139	0,463	-0,038	0,842	-0,016	0,932		



## VI DISKUSIJA

U ovom istraživanju ispitanicima obolelim od generalizovanog hroničnog parodontitisa se pristupilo sa gledišta dobre prakse i uz poštovanje osnovnih principa planiranja terapije parodontitisa koji podrazumevaju fazni pristup terapiji uz odabir odgovarajućih terapijskih postupaka za svakog obolelog. To, sa svoje strane, znači da je svaka terapijska mera primenjena u potpunosti na sve prisutne zube. Svim ispitanicima je objašnjen značaj pravilnog održavanje oralne higijene i adekvatna sredstva i tehnike. Prilikom mehaničke obrade parodontalnih džepova obrađeni su svi prisutni zubi bez obzira na odabir mesta za uzorkovanje gingivalne tečnosti. Na taj način se želelo da se ispita mogućnost primene novog protokola u svakodnevnoj praksi, a koji bi podrazumevao primenu meloksikama kao dodatnog sredstva u zaustavljanju inflamatornih i procesa resorpcije kosti u obolelom parodontijumu. Kratak period istraživanja je odabran na osnovu podataka iz literature (Kurtis i sar. 2007.b, Buduneli i sar. 2010., Cekici i sar. 2014.) da bi se utvrdio stepen smanjenja prostaglandina E2 koji izaziva resorpciju kosti i izbeglo mešanje efekata koji nastaju od pojave citokina iz kasnijih faza zarastanja i smirivanja inflamacije. Analiza istraživačkog uzorka je pokazala da nije bilo razlike u demografskim karakteristikama uzorka, tj. da je uzorak bio homogen po pitanju pola i starosne dobi.

Meloksikam je odabran kao lek iz razloga što je u dostupnoj literaturi pronađeno da ima najmanje neželjenih efekata unutar grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (Hawkey i Langman 2003.). Mehanička obrada parodontalnih džepova je urađena tek posle dva dana od početka primene meloksikama iz razloga što je ovoj grupi lekova potrebno dva dana da postigne odgovarajuću terapijsku koncentraciju u krvi (Kurtis i sar. 2007.b).

S obzirom da su ispitanici kao pomoćnu terapiju uzimali meloksikam sistemski i da je njegovo delovanje bilo sistemsko, koncentracija prostaglandina E2 je smatrana kao ukupna po ispitaniku, te je prikazivana kao srednja vrednost dobijena sa dva merna mesta: plitki i duboki parodontalni džep.

Unutar svih grupa u ovom istraživanju došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti plak indeksa ( $p < 0,001$ ). Ovakav nalaz je bio očekivan, s obzirom na činjenicu da su svi ispitanici bili obavešteni i obučeni u pravilnom održavanju oralne

higijene. Kada se posmatraju razlike u promeni vrednosti plak indeksa posle primenjene terapije, rezultati ovog istraživanja su pokazali da je postojala umereno statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe ( $p < 0,01$ ) i između kontrolne i druge kontrolne grupe ( $p < 0,01$ ). Ovi rezultati su u saglasju sa podacima u dostupnoj literaturi (Buduneli i sar. (2010.), Aras i sar. (2007.), Quirynen i sar. (2006.)).

Posmatrano unutar grupa, u ovom istraživanju u eksperimentalnoj grupi gde je pored jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova kao pomoćna terapija primenjen meloksikam došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja ( $p < 0,001$ ) inflamacije gingive izraženo kroz gingivalni indeks. Unutar obe kontrolne grupe došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja ( $p < 0,001$ ) gingivalnog indeksa posle terapije, što govori da su oba terapijska pristupa (jednoseansna ili višeseansna mehanička obrada bez upotrebe nesteroidnih inflamatornih lekova) imala izraženi pozitivan efekat na stepen inflamacije u gingivi. Naime, smanjivanjem imunskog opterećenja gingivalnog tkiva eliminacijom dentalnog biofilma i zubnog kamenca, omogućeno je smirivanje tog odgovora i vraćanje tkiva gingive u stanje zdravlja. Međutim, analizom dobijenih rezultata smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa pre i posle primenjene terapije između grupa nije nađena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ), što pokazuje da su sva tri modaliteta terapije imala isti efekat na smanjenju vrednosti gingivalnog indeksa.

U istraživanjima drugih autora gde je primenjena terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i mehanička obrada parodontalnih džepova gingivalni indeks je pokazivao različite promene vrednosti pod uticajem terapije.

Jeffcoat i sar. (1991.) primenili su naproksen, u kod ispitanika obolelih od generalizovanog agresivnog parodontitisa odraslih. Naproksen je primenjen u dozi od 500 mg dva puta dan, tokom tri meseca, dok je kontrolna grupa ispitanika dobijala placebo. Mehanička terapija parodontalnih džepova obavljena je u tri do pet seansi. Njihovi rezultati pokazali su da je gingivalni indeks pokazivao trend smanjenja u eksperimentalnoj grupi ( $p < 0,07$ ) posle tri meseca, ali ne i statistički značajno smanjenje, dok u placebo grupi nije postojalo statistički značajno smanjenje ove vrednosti. Reddy i sar. (1993.) ispitali su efikasnost dve različite doze nesteroidnog antiinflamatornog leka iz grupe derivata antranilične kiseline – meklofenamata kao dodatka etiološkoj terapiji generalizovane forme agresivnog parodontitisa višeseansnim pristupom. Jedna eksperimentalna grupa primala je dozu od 100 mg leka dva puta na

dan, druga eksperimentalna grupa dozu leka od 50 mg dva puta na dan, a kontrolna grupa placebo. Ukupno trajanje ispitivanja bilo je šest meseci. Na početku i svaka naredna tri meseca ispitanici su bili podvrgnuti terapijskim merama etiološke faze terapije parodontitisa. U tom ispitivanju gingivalni indeks je u svim grupama značajno smanjen tokom perioda ispitivanja ( $p = 0,046$ ), ali nije bilo razlika među grupama. Treba imati u vidu da se generalizovana forma agresivnog parodontitisa razlikuje od iste forme hroničnog parodontitisa koji je ovde ispitivan. Taiyeb i Waite (1993.) su ispitali efekat na smirivanje inflamacije gingive posle sistemske primene ibuprofena u dozi od 200 mg četiri puta na dan tokom četrnaest dana, posle etiološke faze terapije hroničnog parodontitisa i primene mera oralne higijene. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe, od kojih je jedna primala sistemsku terapiju ibuprofenom. Svi ispitanici su obučeni u održavanju oralne higijene, s tim da su terapijske mere iz etiološke faze terapije parodontitisa primenjene samo na jednoj strani zubnih nizova kod svakog ispitanika. Klinički, na Ramfjordovim zubima (16, 11, 24, 36, 31 i 44), mereni su plak indeks po Limu, gingivalni indeks po Cowellu i dubina parodontalnih džepova. Sva merenja su vršena u intervalima od po dve nedelje, osam nedelja ukupno. Na mestima gde je obrađena površina korenova došlo je do statistički značajnog smanjenja indeksa boje gingive posle šest nedelja od mehaničke terapije i do podjednakog smanjenja otoka gingive. Na strani gde su primenjene samo mere oralne higijene došlo je do značajnog smanjenja indeksa boje gingive posle dve i četiri nedelje i do neznačajnog smanjenja otoka gingive. Autori su zaključili da je posle primene ibuprofena u dozi od 800 mg na dan (podeljeno u četiri doze), posle dve nedelje došlo do značajnog smanjenja znakova inflamacije gingive, što je značilo da je ibuprofen pojačao izlečenje posle primena mera oralne higijene i etiološke faze terapije parodontitisa. Ovo poboljšanje bilo je kratkoročno, ali malo i klinički beznačajno. Jeffcoat i sar. (1995.) poredili su efekat lokalne primene nesteroidnog antiinflamatornog leka, ketorolaka, u vidu tečnosti za ispiranje usta (koncentracije 0,1%) u jednoj grupi ispitanika, u odnosu na sistemsku primenu flurbiprofena u dozi od 50 mg dva puta na dan u drugoj grupi i u odnosu na kontrolnu, placebo, grupu. Istraživanje je ukupno trajalo šest meseci. Nije primenjena etiološka terapija parodontitisa. Ketorolak spada u grupu derivata pirola-pirol karboksilne kiseline i prvi put je ispitan kao pomoćni farmakološki agens u lečenju parodontitisa upravo u ovom istraživanju. Klinički, izmereni su dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja, plak indeks, gingivalni indeks i prikupljena je gingivalna tečnost, gde su mereni nivoi prostaglandina E<sub>2</sub> i interleukina-1 $\beta$ . Autori su

našli da je u svim grupama došlo do statistički značajnog smanjenja gingivalnog indeksa od početka ispitivanja do kraja, šest meseci kasnije. U grupi koja je primala sistemski flurbiprofen zabeležena je razlika od  $p = 0,021$ , i to bez bilo kakve mehaničke obrade parodontalnih džepova. Nije nađena razlika u promenama gingivalnog indeksa između grupa. Istraživanje Brägger i sar. (1997.) imali su nešto drugačiji početni pristup. Cilj istraživanja bio je da se ispita efekat primene flurbiprofena u dozi od 50 mg tri puta na dan, tokom trideset dana, na kost alveolarnog grebena i kliničke parametre zdravlja parodontijuma tokom faze zarastanja posle parodontalne hirurške intervencije. Kontrolnu grupu činili su ispitanici koji su bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji uz istovremeno uzimanje placeba, kao i kontralateralne strane kod ispitanika koji su bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji i uzimali flurbiprofen. Mereni su klinički parametri plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja i pojava krvarenja gingive posle sondiranja. Serijski radiogrami su analizirani kompjuterskom denzitometrijom. Gingivalni indeks je u svim grupama bio preko 1,5 na početku i smanjen je na vrednosti ispod 1 na kraju istraživanja, što je bilo statistički značajno. Rezultati ovih autora su pokazali da je postojala statistički značajna razlika u vrednosti gingivalnog indeksa između grupa gde nije primenjena hirurška terapija i to u korist placebo grupe. U istraživanju Ng i Bissada (1998.) koji su ispitali efekat sistemske primene ibuprofena u pojedinačnoj dozi od 800 mg na dan kao monoterapije u jednoj grupi u odnosu na kombinaciju sa sistemskom primenom tetraciklina (200 mg prvi dan, praćeno sa po 100 mg na dan) zabeleženi su zanimljivi rezultati. Mereni su plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja. Svi ispitanici imali su dijagnozu blago izražene forme hroničnog parodontitisa. Pre primene lekova, svim ispitanicima je na jednoj polovini usta urađena mehanička obrada parodontalnih džepova. Lekovi su primenjeni posle lokalne mehaničke terapije tokom narednih šest nedelja. Klinički parametri mereni su tri, šest, dvanaest i dvadeset četiri nedelje posle mehaničke obrade džepova, čime su praćeni kako kratkoročni, tako i dugoročni efekti pomenutih lekova. Kada se posmatra samo efekat primene ibuprofena uz mehaničku terapiju na gingivalni indeks, zapaženo je da je primena ibuprofena dovela do značajnog smanjenja gingivalnog indeksa u odnosu na placebo grupu posle šest nedelja, odnosno kratkoročno. Dugoročno gledano, tj. posle dvadeset četiri nedelje, gingivalni indeks je u na mestima koja su mehanički obrađena uz terapiju ibuprofenom bio značajno veći u odnosu na početne vrednosti. Unutar placebo grupe, autori su zabeležili da je na mestima gde je izvršena mehanička obrada parodontalnih džepova

došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa u odnosu na mesta gde nije bilo mehaničke obrade džepova. Ovakav nalaz dodatno ističe značaj koji mehanika obrada parodontalnih džepova ima u terapiji svih oblika parodontitisa. Toker i sar. (2006.) ispitivali su efekat sistemske primene meloksikama u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa posle mehaničke obrade parodontalnih džepova na kliničke parametre zdravlja parodoncijuma i nivo interleukina-1 $\beta$  i interleukina-1 $\alpha$ . Klinički parametri koji su mereni bili su plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja. Nivo interleukina je meren ELISA testiranjem u uzorcima gingivalne tečnosti. Ispitanici su bili podeljeni u kontrolnu i placebo grupu. Sva merenja izvršena su pre početka terapije i mesec dana kasnije. Rezultati ovih autora su pokazali da je u eksperimentalnoj grupi došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa posle primenjene terapije. Unutar placebo grupe nije bilo statistički značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa posle mesec dana. Između grupa nije bilo značajnih razlika u vrednostima gingivalnog indeksa. Kurtis i sar. (2007.a) ispitivali su efekat dodatne sistemske primene flurbiprofena mehaničkoj obradi parodontalnih džepova na dve grupe obolelih od hroničnog parodontitisa. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe, po dve grupe pušača i dve grupe nepušača. U svakoj grupi nalazila se jedna eksperimentalna grupa, koja je dobijala dodatnu terapiju flurbiprofenom, i jedna kontrolna grupa, koja je dobijala placebo. Flurbiprofen je primenjen u dozi od 100 mg, dva puta na dan, tokom deset dana. Mereni su nivo prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja, plak indeks i gingivalni indeks. Mehanička obrada parodontalnih džepova urađena je u dve seanse. Prva seansa obuhvatala je obradu samo odabranih zuba za uzorkovanje gingivalne tečnosti trećeg dana od početka primene flurbiprofena. Druga seansa obuhvatala je ostale prisutne zube desetog dana od početka primene flurbiprofena. Uzorci gingivalne tečnosti uzeti su prvog i desetog dana istraživanja. U svim grupama došlo je do značajnog smanjenja vrednosti plak indeksa i gingivalnog indeksa ( $p < 0,05$ ). U drugom istraživanju ista grupa autora (Kurtis i sar. 2007.b) primenila je sličan protokol u smislu vremena trajanja terapije flurbiprofenom i faze terapije parodontitisa kada je lek primenjen, te je stoga moguće porediti rezultate sa istraživanjem obavljenim u ovom radu. Naime, autori su ispitali efekat dodatne sistemske primene flurbiprofena uz mehaničku obradu parodontalnih džepova na dve grupe obolelih od hroničnog parodontitisa, od koji je jedna bila grupa pušača, a druga nepušača. U ovom istraživanju mereni parametri bili su nivo matriksne

metaloproteinaze-8 u gingivalnoj tečnosti, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja, plak indeks i gingivalni indeks. I ovaj put autori su zapazili statistički značajno smanjenje vrednosti gingivalnog indeksa unutar grupa posle primenjene terapije ( $p < 0,05$ ). Aras i sar. (2007.) ispitivali su efekat sistemske primene naproksena uz terapijske mere iz etiološke faze terapije hroničnog parodontitisa na kliničke parametre i nivo enzima mijeloperoksidaze i elastaze u gingivalnoj tečnosti. Naproksen je primenjen u dozi od 275 mg u periodu od šest nedelja. Rezultati ovih autora su pokazali da je došlo do statistički značajnog smanjenja plak indeksa u odnosu na kontrolnu grupu. Gingivalni indeks u njihovoj eksperimentalnoj grupi bio je značajno manji posle šest nedelja od početka terapije u odnosu na početne vrednosti. Takođe, gingivalni indeks u eksperimentalnoj grupi je bio značajno manji posle šest nedelja u odnosu na kontrolnu grupu gde nije primenjen naproksen. U kontrolnoj grupi autori su zabeležili statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje vrednosti gingivalnog indeksa. Ovo istraživanje spada u grupu istraživanja gde je nestereoidni antiinflamatorni lek primenjen u dužem periodu, konkretno 6 nedelja.

Rezultati smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa koji su dobijeni u eksperimentalnoj grupi u ovom istraživanju u saglasju su sa rezultatima istraživanja Jeffcoat i sar. (1991.), Reddy i sar. (1993.), Taiyeb i Waite (1993.), Jefcoat i sar. (1995.), Ng i Bissada (1998.), Toker i sar. (2006.), Kurtis i sar. (2007.a), Kurtis i sar. (2007.b) i Aras i sar. (2007.). Međutim, treba imati u vidu da ni u jednom od ovih istraživanja uz primenu nekog od nesteroidnih antiinflamatornih lekova nije primenjen pristup jednoseansne mehničke obrade parodontalnih džepova, kao i da su postojali različiti vremenski periodi primene mehničke terapije. Sličnost rezultata smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa dobijenih ovim različitim protokolima primene mehničke terapije uz primenu lekova iz ove grupe, doprinosi skupini naučnih dokaza da primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova ima pozitivni efekat na smanjenje inflamacije izazvane dentalnim biofilmom i njegovim produktima. Rezultati poređenja smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa između eksperimentalne grupe i druge kontrolne u ovom istraživanju su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike između navedenih grupa, što je bilo u saglasju sa rezultatima Reddy i sar. (1993.) i Jeffcoat i sar. (1995.). Postojalo je neslaganje sa rezultatima Bragger i sar. (1997.) gde je nađena razlika u korist placebo grupe, što je posledica činjenice da je u istraživanju Bragger i sar. (1997.) primenjena i hirurška terapija parodontitisa, koja zasigurno ima

veći efekat na smirivanje inflamacije gingivalnih tkiva kod odabranih ispitanika od isključivo nehirurškog pristupa. Postojalo je takođe neslaganje sa rezultatima Ng i Bissada (1998.) i Aras i sar. (2007.) koji su svi našli da je u eksperimentalnim grupama došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa u odnosu na kontrolne grupe. U oba navedena istraživanja nesteroidni antiinflamatorni lekovi su primenjeni u periodu od šest nedelja, što je bio znatno duži period od vremena od deset dana koliko je primenjivan meloksikam u ovom istraživanju, te je stoga logično da je smanjenje vrednosti gingivalnog indeksa bilo značajnije.

U grupi istraživanja u kojima je primenjivana jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova bez upotrebe sistemskih medikamenata promene gingivalnog indeksa bile su uglavnom u pozitivnom smislu. Tako su u radu Bollen i sar. (1998.) praćene dve grupe od po osam ispitanika, gde je u eksperimentalnoj grupi primenjen modifikovani protokol potpune dezinfekcije usta. Ispitivani su efekti terapije na mikrobiološke i kliničke parametre. Klinički parametri koji su posmatrani bili su plak indeks, gingivalni indeks po Milemanu i Sonu, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja i krvarenje po sondiranju. Svi uzorci, kao i klinička merenja uzeti su tokom kontrolnih pregleda posle dva i posle četiri meseca od početka lečenja. Klinički parametri gingivalnog indeksa, plak indeksa i frekvencija krvarenja posle sondiranja smanjili su se u obe grupe tokom dva meseca posmatranja. U eksperimentalnoj grupi došlo je do statistički značajno većeg smanjenja ovih parametara u odnosu na kontrolnu grupu na kontroli posle dva meseca, a za parametar krvarenja posle sondiranja ova razlika bila je značajna posle četiri meseca. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da kratkoročno gledano, posle dve nedelje, nije bilo razlike u vrednosti smanjenja niti gingivalnog, niti indeksa krvarenja iz gingive između analognih grupa (kontrolne i druge kontrolne). Moguće je da je kraći period posmatranja, tokom kojeg je bilo manje vremena za oporavak gingivalnih tkiva uzrok ove razlike. Mongardini i sar. (1999.) primenili su isti protokol na većoj grupi ispitanika sa dijagnozom hronične generalizovane parodontopatije, i na maloj grupi od šesnaest ispitanika sa dijagnozom agresivne parodontopatije. Obe grupe bile su praćene tokom osam meseci, a kontrolni pregledi vršeni su posle prvog, drugog, četvrtog i osmog meseca. Rezultati koje su dobili u grupi ispitanika obolelih od hroničnog parodontitisa pokazali su da je došlo do značajnog poboljšanja posmatranih kliničkih parametara. Plak indeks i gingivalni indeks su poboljšani i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi. U eksperimentalnoj grupi

došlo je do statistički značajnog poboljšanja u odnosu na kontrolnu grupu na pregledima posle prvog i drugog meseca. Ovde takođe postoji razlika u odnosu na poređenje između analognih grupa dobijeno u ovom istraživanju, moguće zbog duplo kraćeg perioda posmatranja. U istraživanju Quiryneen i sar. (2000.) grupama ispitanika iz istraživanja Mongardini i sar. (1999.) i Quiryneen i sar. (1999.) priključena je još jedna grupa ispitanika obolelih od hroničnog parodontitisa, kojima je izvršena samo mehanička obrada parodontalnih džepova u dve seanse unutar 24 sata bez dodatne upotrebe hlorheksidina. Praćeni su klinički parametri kao i u pethodnim istraživanjima. Rezultati za kliničke parametre gingivalnog indeksa i indeksa krvarenja posle sondiranja pokazali su da su grupa sa upotrebom hlorheksidina i grupa bez hlorheksidina imale statistički značajnu razliku u srednjim vrednostima ovih parametara na prvoj kontroli posle mesec dana u odnosu na kontrolnu grupu, što ukazuje da je došlo do bržeg oporavka gingivalnih tkiva. Ukupno poboljšanje u svim grupama bilo je značajno tokom ukupnog perioda posmatranja na kontroli posle osam meseci ( $p < 0,001$ ).

Kada se posmatraju rezultati smanjenja gingivalnog indeksa u kontrolnoj grupi (grupi 2) ovog istraživanja gde je primenjena samo jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova bez upotrebe lokalne ili sistemske hemioterapije pored sa rezultatima sličnih grupa u dostupnim istraživanjima, zapaža se da su oni slični sa rezultatima Quiryneen (2000.), koji je pratio ove promene u svojoj eksperimentalnoj grupi gde nije primenio lokalno ispiranje parodontalnih džepova hlorheksidinom. U dostupnoj literaturi nije nađeno drugo istraživanje koje je imalo takav protokol da bi moglo da se poredi sa rezultatima u ovom istraživanju. Zbirno posmatrano, na osnovu analize istraživanja sa sličnim protokolima iz dostupne literature, rezultati smanjenja gingivalnog indeksa iz ovog istraživanja unutar grupe 3 posle terapije, gde je primenjen uobičajeni višeseansni pristup mehaničkoj obradi parodontalnih džepova, su slični sa istraživanjima Reddy i sar. (1993.), Tayieb i White (1993.), Kurtis i sar. (2007.a i 2007.b), Aras i sar. (2007.), Bollen i sar. (1998), Mongardini i sar. (1999.) i Quiryneen i sar. (2000.). Samo je u radovima Ng i Bissada (1998.) i Toker i sar. (2006.) pronađeno je da nije došlo do smanjenja vrednosti za gingivalni indeks tokom terapije u grupi gde je primenjena samo mehanička obrada parodontalnih džepova, dok je u radu Jeffcoat i sar. (1991.) razlika bila neznačajna.

Ng i Bissada (1998.) su u svom kliničkom protokolu koristili pristup jednostrane terapije. Naime, mehaničkoj obradi parodontalnih džepova bili su podvrgnuti zubi samo



sa jedne strane obe vilice, dok je kontralateralna strana bila kontrolna i nije tretirana. Stoga je logično da nije došlo do značajnog smanjenja vrednosti gingivalnog indeksa, imajući u vidu da se ovaj indeks izračunava za sve prisutne zube, kako one gde je usled terapije smanjena inflamacija, tako i one gde je nivo inflamacije ostao na približno istom nivou jer nije umanjeno infektivno opterećenje zbog prisustva zubnog kamenca i konkremenata. U istraživanju Toker i sar. (2006.) nije nađeno smanjenje vrednosti gingivalnog indeksa u kontrolnoj grupi na kontrolnom pregledu posle mesec dana, što je i mogući uzrok ove razlike, imajući u vidu da ispitanici nisu kontrolisani u međuvremenu. Jeffcoat i sar. (1991.) su ispitivali efekte dodatne terapije naproksenom kod ispitanika obolelih od agresivnog generalizovanog parodontitisa, čija je osnovna karakteristika izraženija inflamacija u odnosu na hronični generalizovani parodontitis usled prisustva agresivnih parodontopatogena, pre svega *Porphyromonas gingivlisa*. Eradikacija ovog mikroorganizma je moguća jedino primenom antibiotika, te je iz tog razloga je moguće i logično da se vrednosti gingivalnog indeksa nisu značajno promenile pod uticajem isključivo mehaničke obrade parodontalnih džepova. Međutim, bez obzira na odsustvo primene antibiotika, razlika, iako statistički neznačajna, je ipak postojala, što dodatno ukazuje na nesumnjivi značaj mehaničke obrade zahvaćenih površina zuba.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da kratkoročno gledano, posle dve nedelje, nije bilo razlike u vrednosti smanjenja gingivalnog indeksa između analognih grupa (kontrolne grupe i druge kontrolne grupe). Ovakav nalaz razlikuje se u odnosu na rezultate koje su dobili Bollen i sar. (1998.), Mongardini i sar. (1999.) i Quirynen i sar. (2000.). Moguće je da je kraći period posmatranja u ovom istraživanju, tokom kojeg je bilo manje vremena za oporavak gingivalnih tkiva uzrok ove razlike.

Indeks krvarenja iz gingive je pokazatelj trenutne aktivnosti inflamacije u gingivalnim tkivima. Ima veliki dijagnostički i prognostički značaj u lečenju kako parodontitisa tako i gingivitisa. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u eksperimentalnoj grupi došlo do visoko statistički značajnog smanjenja ( $p < 0,001$ ) indeksa krvarenja iz gingive posle primenjene kombinovane terapije. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u obe kontrolne grupe došlo do visoko statistički značajnog smanjenja indeksa krvarenja iz gingive ( $p < 0,001$ ) posle primenjene terapije u odnosu na početne vrednosti. Međutim, nije nađena razlika u smanjenju vrednosti indeksa krvarenja iz gingive između tri grupe ( $p > 0,05$ ). Iz toga proizilazi da su sva tri

primenjena modaliteta terapije imala pozitivan i značajan efekat na smanjenje stepena inflamacije gingivalnih tkiva izraženo kroz indeks krvarenja iz gingive.

U grupi istraživanja koja su primenjivala neki nesteroidni inflamatorni lek u terapiji hroničnih parodontitisa takođe je meren indeks krvarenja iz gingive. U slučaju istraživanja Heasmana i sar. (1993.) flurbiprofen nije primenjivan sistemski, već je primenjen lokalno, inkorporiran u pastu za pranje zuba. Iako je ovde lek delovao samo lokalno i putem resorpcije kroz gingivalni epitel, može se nazreti neki efekat ovih lekova na krvarenje iz gingive. Ujedno, to je i prvo istraživanje koje je bilo moguće naći u dostupnoj literaturi gde je indeks krvarenje iz gingive ispitivan kod osoba obolelih od hroničnog generalizovanog parodontitisa, a gde je primenjen nesteroidni antiinflamatorni lek tokom neke faze terapije. Flurbiprofen je bio sastavni deo paste za zube u koncentraciji od 1% težinski. U eksperimentalnoj grupi pasta sa flurbiprofenom je primenjivana dva puta na dan u toku jedne godine, dok je u kontrolnoj grupi primenjivana ista osnovna pasta za zube, bez flurbiprofena, tokom istog perioda. Kontrolni pregledi su vršeni svaka tri meseca. Odmah po otpočinjanju eksperimenta, ispitanici su bili podvrgnuti etiološkoj fazi lečenja parodontitisa standardnim pristupom mehaničke obrade parodontalnih džepova u više seansi. Praćeni klinički parametri bili su plak indeks, indeks krvarenja iz gingive, količina gingivalne tečnosti, dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja i promene u visini kosti praćene na serijskim standardizovanim radiogramima. U obe grupe došlo je do značajnog smanjenja plak indeksa i indeksa krvarenja iz gingive ( $p < 0,001$ ), ali nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Taiyeb i Waite (1993.) su ispitali efekat dodatne sistemske primene ibuprofena u dozi od 200 mg četiri puta na dan tokom četrnaest dana, posle etiološke faze terapije hroničnog parodontitisa i primene mera oralne higijene na smirivanje inflamacije gingive. Mehanička obrada parodontalnih džepova je obavljena samo na jednoj strani vilice. Klinički, na Ramfjordovim zubima (16, 11, 24, 36, 31 i 44) meren je gingivalni indeks po Cowellu. Sva merenja su vršena u intervalima od po dve nedelje, osam nedelja ukupno. Nije bilo razlika u nivou plaka ni kod jedne grupe tokom istraživanja. Autori su zabeležili da je u eksperimentalnoj grupi na stranama gde je obrađena površina korenova došlo do statistički značajnog smanjenja indeksa krvarenja gingive posle dve nedelje ( $p < 0,05$ ) u odnosu na iste strane u kontrolnoj (placebo) grupi. Na strani gde su primenjene samo mere oralne higijene došlo je do umereno statistički značajnog ( $p < 0,01$ ) smanjenja krvarenja iz gingive u eksperimentalnoj grupi

u odnosu na kontrolnu grupu posle dve nedelje. Međutim, ovi autori nisu naveli kako su se vrednosti indeksa krvarenja iz gingive promenile unutar grupa tokom istraživanja. Vardar i sar. (2003.) ispitali su dodatne efekte nimezulida, selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, i naproksena, neselektivnog inhibitora obe forme ciklooksigenaze, primenjenog tokom etiološke faze terapije hroničnog parodontitisa na količinu prostaglandina E2 u uzorcima tkiva gingive. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe, dve eksperimentalne, jedna placebo i jedna kontrolna-zdrava. Pre otpočinjanja terapije mereni su klinički parametri dubina parodontalnih džepova, nivo kliničkog pripoja, plak indeks i indeks krvarenja iz papile. Nimezulid je primenjen u dozi od 100 mg, a naproksen od 275 mg, oba leka dva puta na dan tokom deset dana. Trećeg dana od početka farmakološke terapije na mestima odabranim za uzimanje uzoraka izvršena je mehanička obrada parodontalnih džepova. Desetog dana ponovo su izmereni klinički parametri uz završavanje nehirurške terapije na ostalim zubima. Kontrolni pregledi i klinička merenja ponovljeni su posle jednog i posle tri meseca. Indeks krvarenja iz papile unutar svih grupa smanjio se posle deset dana ( $p < 0,02$ ). Zatim su rezultati ovih autora pokazali da je došlo do povećanja vrednosti gingivalnog indeksa posle tri meseca u odnosu na vrednost izmerenu posle desetog dana, s tim da je ovo povećanje bilo statistički značajno samo u grupi koja je primala naproksen ( $p < 0,02$ ). Autori su zapazili da su postojale statistički značajne razlike između tri grupe desetog dana ( $p < 0,05$ ). Između grupe koje je dobijala nimezulid (selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2) i placebo grupe postojala je statistički značajna razlika u vrednosti indeksa krvarenja iz papile posle tri meseca ( $p < 0,02$ ). U istraživanju Aras i sar. (2007.) koji su ispitivali dodatni efekat sistemske primene naproksena u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa na kliničke parametre i nivoe enzima mijeloperoksidaza i elastaza u gingivalnoj tečnosti, posle primene naproksena u dozi od 275 mg u periodu od šest nedelja, nije došlo do statistički značajnih promena indeksa krvarenja iz gingive u odnosu na kontrolnu grupu tokom posmatranog perioda. Međutim, autori jesu zabeležili statistički značajno ( $p < 0,05$ ) smanjenje indeksa krvarenja iz gingive unutar obe posmatrane grupe tokom šest nedelja ispitivanja. Yen i sar. (2008.) ispitali su efekat selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, celekoksiba, primenjenog tokom etiološke faze terapije parodontitisa, na promene dubine parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja iz gingive kod obolelih od hroničnog parodontitisa. Celekoksib je bio primenjen u dozi od 200 mg na dan tokom šest meseci. Osnovna ishodišna varijabla ispitivanja bila je promena dubine parodontalnih džepova, a ostale varijable bile su nivo

kliničkog pripoja i krvarenja iz gingive posle sondiranja. U njihovoj placebo grupi indeks krvarenja iz gingive je smanjen sa 43,8% na 17,4% posle dvanaest meseci. U eksperimentalnoj grupi, isti indeks je smanjen sa 39,9% na 15,5%. Ovde se može samo pretpostaviti da je smanjenje indeksa krvarenja iz gingive bilo značajno, s obzirom da autori nisu naveli rezultate takve statističke analize unutar grupa. Interesantno je da je kada su upoređene promene na svakom kontrolnom pregledu (trećeg, šestog, devetog i dvanaestog meseca) između grupa nije bilo značajnih razlika, osim devetog meseca i to u korist placebo grupe ( $p = 0,0063$ ). Buduneli i sar. (2010.) ispitivali su dejstvo meloksikama u deset dnevnih doza od 7,5 mg primenjenog tokom etiološke faze terapije parodontotosa kao dodatka mehaničkoj obradi parodontalnih džepova na kliničke parametre i nivo prostaglandina E2 kod obolelih od hroničnog parodontitisa. Mehanička obrada parodontalnih džepova je u prvom eksperimentalnom periodu, koji je trajao deset dana, bila ograničena samo na dva zuba koji su odabrani za merenje svih parametara i uzimanje uzoraka gingivalne tečnosti. Tek kasnije je vršena obrada džepova oko ostalih zuba. Indeks krvarenja iz gingive meren je desetog dana i posle četiri nedelje od početka istraživanja. Unutar ispitivanih grupa došlo je do statistički značajnog smanjenja indeksa krvarenja iz gingive posle četiri nedelje kako u odnosu na početne vrednosti ( $p < 0,001$ ), tako i u odnosu na vrednosti izmerene na kontrolnom pregledu posle deset dana ( $p < 0,05$ ).

U ovom istraživanju u eksperimentalnoj grupi dobijeni su rezultati koji pokazuju da je došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti indeksa krvarenja iz gingive što je u saglasju sa rezultatima koje su u svojim eksperimentalnim grupama dobili Heasman i sar. (1993.), Vardar i sar. (2003.), Aras i sar. (2007.), Yen i sar. (2008.) i Buduneli i sar. (2010.). Kada se posmatrju rezultati dobijeni poređenjem između grupa u ovom istraživanju, oni su i saglasju sa rezultatima koje su obili Heasman i sar. (1993.), Aras i sar. (2007.) i Yen i sar. (2008.). Postoji razlika sa nalazima Taiyeb i Waite (1993.) i Vardar i sar. (2003.) koji su pronašli statistički značajnu razliku u korist eksperimentalnih grupa. Razlika u odnosu na rezultate Taiyeb i Waite (1993.) može biti posledica sukcesivne primene leka posle mehaničke obrade parodontalnih džepova čime se praktično produžava period posmatranja. Vardar i sar. (2003.) su primenili nimezulid u svom istraživanju, koji je možda imao jači inhibitorni efekat na ciklooksigenazu-2 te je to mogući razlog razlike koja se javila u odnosu na rezultate dobijene u ovom istraživanju.

U dostupnoj literaturi koja daje rezultate merenja indeksa krvarenja iz gingive u istraživanjima gde je primenjen protokol jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova nađeni su sledeći rezultati. U prvom radu Quirynen i sar. (1995.), koji je postavio temelje jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova (tada nazvane potpunom dezinfekcijom usta), u eksperimentalnoj grupi primenjen je taj protokol, dok je u kontrolnoj grupi primenjen standardni protokol višeseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova. Kontrolni pregledi su obavljani posle mesec dana i posle dva meseca od inicijalne terapije. Rezultati su pokazali da je u obe grupe ispitanika došlo do poboljšanja kliničkih parametara na kontrolnim pregledima. Poređenjem dva vida lečenja, pokazalo se da je u grupi sa potpunom dezinfekcijom usta poboljšanje bilo veće od kontrolne grupe, a da nije bilo razlike u procentu mesta koja su krvarila posle sondiranja između dve grupe ispitanika. Vandekerckhove i sar. (1996.) pratili su kliničke promene na istom uzorku na kontrolnom pregledu posle šest meseci. Mereni su plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnog džepa, recesija gingive i krvarenje gingive posle sondiranja. U obe grupe došlo je do sličnih poboljšanja u vrednostima indeksa krvarenja iz gingive posle sondiranja. Produžavanjem vrmenskog intervala upotrebe rastvora hlorheksidina Bollen i sar. (1998.) pratili su dve grupe od po osam ispitanika, gde je u eksperimentalnoj grupi primenjen modifikovani protokol potpune dezinfekcije usta. Ispitivani su efekti ovakve terapije na mikrobiološke i kliničke parametre. Klinički parametri gingivalnog indeksa, plak indeksa i frekvencija krvarenja iz gingive posle sondiranja smanjili su se u obe grupe na kontrolnom pregledu posle dva meseca. U eksperimentalnoj grupi došlo je do statistički značajno većeg smanjenja ovih parametara u odnosu na kontrolnu grupu na kontrolnom pregledu posle dva meseca, a za parametar krvarenja iz gingive posle sondiranja ova razlika bila je značajna posle četiri meseca. Mongardini i sar. (1999.) primenili su isti protokol na većoj grupi ispitanika sa dijagnozom hroničnog generalizovanog parodontitisa, i na maloj grupi od šesnaest ispitanika sa dijagnozom agresivnog parodontitisa. Obe grupe bile su praćene tokom perioda od osam meseci, sa kontrolnim pregledima posle prvog, drugog, četvrtog i osmog meseca. Indeks krvarenja iz gingive posle sondiranja bio je poboljšan za obe forme parodontitisa, dok je pristup potpune dezinfekcije usta doveo do značajnog poboljšanja u odnosu na obe kontrolne grupe. Quirynen i sar. (2000.) pratili su promene kliničkih parametara u grupi ispitanika kod koje je protokol potpune dezinfekcije usta modifikovan tako što je izbačena upotreba hlorheksidina kao dodatnog sredstva uz jednoseansnu mehaničku obradu parodontalnih džepova. Rezultati za indeks krvarenja

gingive posle sondiranja pokazali su da su grupa sa upotrebom hlorheksidina i grupa gde nije primenjen hlorheksidin imale statistički veću razliku ovih parametara na prvom kontrolnom pregledu posle mesec dana u odnosu na kontrolnu grupu, što ukazuje da je došlo do bržeg oporavka gingivalnih tkiva. Ukupno poboljšanje u svim grupama bilo je značajno tokom ukupnog perioda posmatranja na kontrolnom pregledu posle osam meseci ( $p < 0,001$ ). Rezultati vrednosti indeksa krvarenja iz gingive posle sondiranja pokazali su da je u obe eksperimentalne grupe došlo do značajnog smanjenja u odnosu na kontrolnu grupu, ali da nije bilo razlike između dve eksperimentalne grupe, odnosno da hlorheksidin nije značajno uticao na smanjenje indeksa krvarenja iz gingive. Cilj istraživanja Appatzidou i Kinane (2004.a) bio je da se u drugačijem kliničkom okruženju proveriti razlika u efektima primene protokola modifikovane potpune dezinfekcije usta bez upotrebe hlorheksidina i protokola standardnog višeseansnog pristupa. U istraživanje je bilo uključeno četrdeset ispitanika sa dijagnozom hroničnog parodontitisa, i sa najmanje dva nesusedna mesta sa parodontalnim džepom dubljim od pet milimetara. U eksperimentalnoj grupi urađena je mehanička obrada parodontalnih džepova u dve seanse u istom danu, a ne unutar 24 sata, odnosno dva radna dana kao kod originalnog protokola Quirynen i sar. (1995.), i to bez dodatne primene hlorheksidina, ili bilo kojeg drugog antiseptika. U kontrolnoj grupi mehanička obrada parodontalnih džepova izvršena je u četiri seanse odvojene periodima od po dve nedelje. Mehanička obrada parodontalnih džepova izvršena je upotrebom ultrazvučnih i ručnih instrumenata. Mereni su klinički parametri dubine džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja iz gingive posle sondiranja na svim zubima. Na po jednom zubu po kvadrantu gde je dubina džepa bila najmanje pet milimetara, a gde nije bilo endodontskih problema ili zahvaćenosti furkacije, meren je plak indeks, modifikovani gingivalni indeks, krvarenje iz gingive na sondiranje, supuracija, dubina džepa i relativni nivo kliničkog pripoja. Ovo mesto je korišćeno za kliničku analizu odabranog mesta. Sva klinička merenja izvršena su pre mehaničke obrade, šest nedelja i šest meseci po završetku poslednje seanse mehaničke obrade, što znači da je u kontrolnoj grupi prvi obrađeni kvadrant bio pregledan tek posle dvanaest nedelja. Indeks krvarenja iz gingive bio je smanjen za 58% i 57% po grupama, ali ni u jednom trenutku nije postojala značajna razlika u indeksu krvarenja iz gingive između grupa. Koshy i sar. (2005.) postavili su za cilj svog istraživanja da uporede kliničke i mikrobiološke efekte mehaničke obrade parodontalnih džepova ultrazvučnim instrumentima u jednoj seansi sa i bez dodatne upotrebe antiseptika, sa efektima standardne mehaničke obrade po

kvadrantima. U istraživanje su uključeni ispitanici sa umerenim i razvijenim hroničnim parodontitisom, kod kojih su u svakom kvadrantu bili prisutni parodontalni džepovi dubine od pet i više milimetara. Svi klinički parametri su kontrolisani pre mehaničke terapije, posle prvog, trećeg i šestog meseca. Mereni klinički parametri za kompletnu prisutnu denticiju bili su: procenat prisustva plaka, procenat prisustva krvarenja iz gingive posle sondiranja, dubina parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja. Ispitanici su bili podeljeni u tri grupe po dvanaest, od kojih je u jednoj eksperimentalnoj grupi urađena mehanička terapija ultrazvučnim instrumentima uz upotrebu 1% rastvora povidon jodida. Ispitanici u ovoj grupi takođe su dobili 0,05% rastvor hlorheksidina za ispiranje usta za narednih mesec dana. U drugoj eksperimentalnoj grupi je upotrebljena destilovana voda, a u trećoj, kontrolnoj grupi, mehanička obrada je izvršena u četiri posete razdvojene periodima od po sedam dana uz upotrebu vode u ultrazvučnom instrumentu. Procenat krvarenja iz gingive smanjen je u svim grupama u odnosu na početne vrednosti ( $p < 0,0001$ ). Jednoseansna mehanička obrada svih prisutnih zuba može da se posmatra i kao inicijalna mehanička terapija hroničnog parodontitisa. Često je posle te inicijalne faze potrebno ponovo obraditi ona mesta gde postoje parodontalni džepovi dubine veće od pet milimetara i koji krvare prilikom sondiranja, tj. oni džepovi gde se nije dobio povoljan odgovor tkiva na mehaničku nehiruršku terapiju. Imajući ovo u vidu, cilj istraživanja Wennstrom i sar. (2005.) bio je da se proceni klinički efekat jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova upotrebom ultrazvučnih instrumenata u poređenju sa standardnom obradom upotrebom ručnih instrumenata po kvadrantima sa intervalima od po sedam dana. Dodatni cilj bio je da se analizira efekat ponovljene instrumentacije onih parodontalnih džepova gde se nije dobio povoljan odgovor tkiva na inicijalnu terapiju. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe, gde su primenjeni opisani terapijski modaliteti. Posmatrane su promene u kliničkim parametrima dubine parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja posle sondiranja i to pre mehaničke obrade, posle tri meseca i posle šest meseci. Ponovljena instrumentacija je obavljena na kontrolnom pregledu posle tri meseca. Procenat mesta koja su krvarila posle sondiranja smanjio se u obe posmatrane grupe, uz dodatno smanjenje posle ponovljenog tretmana. Nije postojala statistički značajna razlika između grupa. Prateći istu grupu ispitanika na kontrolnom pregledu godinu dana posle kontrole na šest meseci, Tomasi i sar. (2006.) imali su za cilj da ispitaju incidencu recidiva oboljenja posle jednoseansne obrade parodontalnih džepova ultrazvučnim instrumentima ili obrade ručnim instrumentima po kvadrantima na uzorku iz

istraživanja Wennstrom i sar. (2005.). Ispitanici su pozvani da ponovni pregled godinu dana posle završetka pomenutog istraživanja iz 2005. godine. Smatrano je da postoji recidiv oboljenja ukoliko je došlo do pojave džepova dubine veće od pet milimetara i pojave krvarenja posle sondiranja na tim mestima. U obe grupe zapažena je tendencija povećanja ukupnog procenta krvarenja posle sondiranja, dok je srednja dubina džepova ostala uglavnom nepromenjena. Nije pronađena statistički značajna razlika među grupama. Takođe, nije postojala statistički značajna razlika između grupa u broju ispitanika ili mesta oko zuba sa recidivom oboljenja. Cilj istraživanja Jervoe-Storm i sar. (2006.) bio je da se ispituju klinički efekti jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova u odnosu na višeseansnu obradu po kvadrantima posle tri i šest meseci. Svi ispitanici su uključeni u istraživanje tek po postizanju optimalnog plak skora od manje od 20% površina zuba na kojima je detektovan biofilm od ukupnog broja površina svih prisutnih zuba, što je bilo suprotno protokolu Qurynen i sar. (1995.) gde nisu davane nikakve posebne instrukcije u održavanju oralne higijene. U eksperimentalnoj grupi mehanička obrada parodontalnih džepova urađena je ručnim instrumentima, u dve seanse koje su bile razdvojene vremenskim periodom od 24 sata, i bez upotrebe antiseptika, isto kao u istraživanju Quiryne i sar. (2000.) godine. U kontrolnoj grupi urađena je mehanička obrada parodontalnih džepova po kvadrantima svakih sedam dana. Mereni su klinički parametri dubine parodontalnih džepova, krvarenja na sondiranje i nivoa kliničkog pripoja i to pre mehaničke obrade, posle tri meseca i posle šest meseci i samo u gornjem levom kvadrantu, kao i u istraživanju Quiryne i sar. (2000.). Krvarenje posle sondiranja nije bilo značajno različito između grupa na kontrolnim pregledima. U novom istraživanju Quryne i sar. (2006.) imali su za cilj da ispituju ulogu antiseptika i vremenskih intervala u protokolu potpune dezinfekcije usta poređenjem različitih modifikacija originalnog protokola: sa ili bez upotrebe antiseptika (0,2% hlorheksidin ili amin fluorid/kalajni fluorid, koji je slabiji antiseptik), kao i skraćeni ili produženi vremenski interval između sesija mehaničke obrade. Kao i u njihovim prethodnim istraživanjima, ispitanicima koji su bili u kontrolnoj grupi (sa kvadrantnom obradom) nije bilo dozvoljena puna primena mera oralne higijene (primena sredstava za čišćenje interdentalnih prostora u neobrađenim kvadrantima), čime se težilo omogućavanju lakše kontaminacije obrađenih površina sa neobrađenih površina. Rezultati su pokazali da je u odnosu na početne vrednosti na kontrolnim pregledima posle dva i osam meseci, kako kod jednokorenih, tako i kod višekorenih zuba, za procenat mesta koja su krvarila posle sondiranja, postojala samo



granično značajna statistički veća vrednost u eksperimentalnoj grupi sa upotrebom hlorheksidina u odnosu na ostale grupe.

Dobijeni rezultati iz ovog istraživanja za smanjenje indeksa krvarenja iz gingive unutar kontrolne grupe gde je primenjen protokol jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova u saglasju su sa rezultatima istraživanja Quirynen i sar. (2000.), Appatzidou i Kinane (2004.a), Koshy i sar. (2005.), Wennstrom i sar. (2005.), Jervoe-Storm i sar. (2006.) i Quirynen i sar. (2006.). U pomenutim istraživanjima pored mehaničke obrade parodontalnih džepova nije primenjivana lokalna ili sistemska hemioterapija te bi se moglo reći da su rezultati potpuno uporedivi. Osim ovih, postoji grupa istraživanja gde je takođe dobijeno smanjenje indeksa krvarenja iz gingive unutar grupe gde je primenjen protokol jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova, ali uz primenu lokalne hemioterapije, pre svega ispiranja parodontalnih džepova rastvorom hlorheksidin diglukonata. Ovu grupu istraživanja čine istraživanja Quirynen i sar. (1995.), Vandekerckhove i sar (1996.), Bollen i sar. (1998.), Mongardini i sar. (1999.), Quirynen i sar. (2000.), Koshy i sar. (2005.) i Quirynen i sar. (2006.).

U ovom istraživanju dobijeno je visoko statistički značajno smanjenje indeksa krvarenja iz gingive u grupi ispitanika u kojoj je primenjen višeseansni pristup mehaničkoj obradi parodontalnih džepova. Ovi rezultati su u saglasju sa istraživanjima Heasmana i sar. (1993.), Quirynen i sar. (1995.), Vandekerckhove i sar (1996.), Bollen i sar. (1998.), Mongardini i sar. (1999.), Quirynen i sar. (2000.), Vardar i sar. (2003.), Appatzidou i Kinane (2004.a), Koshy i sar. (2005.), Wennstrom i sar. (2005.), Jervoe-Storm i sar. (2006.) i Quirynen i sar. (2006.), Aras i sar. (2007.), Yen i sar. (2008.) i Buduneli i sar. (2010.).

U dostupnoj literaturi nađeno je samo istraživanje Tomasi i sar. (2006.) sa kojim se rezultati ovog istraživanja ne podudaraju. Naime, Tomasi i sar. (2006.) su u svom istraživanju zabeležili povećanja indeksa krvarenja iz gingive. Imajući u vidu da je u njihovom ispitivanju urađen samo klinički pregled na ispitanicima koji nisu bili pod aktivnom i kontrolisanom terapijom (obolele su pratili njihovi stomatolozi koji su sami procenjivali potrebe i modalitete terapije), moglo bi se reći da je ovakav njihov nalaz bio očekivan i da je u pravo zbog odsustva kontrolisane terapije nastala razlika u indeksu krvarenja iz gingive u odnosu na rezultate dobijene u ovom istraživanju.

U ovom istraživanju nije nađena razlika u promeni vrednosti indeksa krvarenja iz gingive između kontrolne i druge kontrolne grupe. Ovakav rezultat je u saglasju sa rezultatima poređenja analognih grupa u istraživanjima Quiryinen i sar. (1995.), Appatzidou i Kinane (2004.a), Wennstrom i sar. (2005.), Tomasi i sar. (2006.) i Jervoe-Storm i sar. (2006.). Međutim, postoji razlika u odnosu na istaživanja Bollen i sar. (1998.), Mongardini i sar. (1999.), Quiryinen i sar. (2000.) i Quiryinen i sar. (2006.). Verovatni razlog ove razlike je činjenica da je u sva tri pomenuta istraživanja period posmatranja bio znatno duži nego u ovom istraživanju, uz česte kontrole tokom tog perioda, što je gotovo sigurno imalo pozitivan efekat na motivaciju obolelih u merama održavanja oralne higijene, čime se pozitivno uticalo na zdravlje gingivalnih tkiva.

Dubina parodontalnih džepova u ovom istraživanju promenila se u eksperimentalnoj grupi i to tako što je došlo do visoko statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) smanjenja dubine svih parodontalnih džepova. Međutim, kada se smanjenje dubine posmatralo po kategorijama dubine, rezultati su pokazali da smanjenje dubine u kategoriji plitkih džepova nije bilo statistički značajno ( $p > 0,05$ ), dok je u kategoriji dubokih džepova smanjenje bilo visoko statistički značajno ( $p < 0,001$ ). U kontrolnoj grupi (grupa 2) gde je primenjen jednoseansni protokol mehaničke obrade parodontalnih džepova bez upotrebe meloksikama došlo je do visoko statistički značajnog smanjenja dubine svih parodontalnih džepova ( $p < 0,001$ ), kao i kategorije plitkih ( $p < 0,001$ ) i dubokih ( $p < 0,001$ ) parodontalnih džepova posle perioda posmatranja od dve nedelje. Isti rezultati su dobijeni i u drugoj kontrolnoj grupi (grupa 3) za sve tri kategorije dubina parodontalnih džepova.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je došlo do ukupnog srednjeg smanjenja dubine plitkih parodontalnih džepova (dubine do pet milimetara) za 0,242 mm među ispitanicima svih grupa obolelih od parodontitisa gde nije primenjivan meloksikam. U ovom istraživanju srednje smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova (dubine pet i više milimetara) bilo je 1,848 mm u istim grupama. Posebno gledano, smanjenje samo u eksperimentalnoj grupi u kategoriji plitkih džepova bilo je 0,153 mm, a u kategoriji dubokih bilo je 1,762 mm.

Drisko (2000.) je ispitivala literaturne podatke i došla do podataka koji su prikazani u Tabeli 34. U tom istraživanju parodontalni džepovi su podeljeni na tri kategorije: do tri milimetra, od četiri do šest milimetara i preko šest milimetara. Podaci koje je autorka prikupila pokazali su da je prosečno smanjenje dubine džepova do tri

milimetra bilo 0,03 mm, a smanjenje u kategoriji džepova dubine od četiri do šest milimetara bilo je 1,29 mm. Najveća poboljšanja su zapažena kod dubokih parodontalnih džepova gde je prosečno zabeleženo smanjenje bilo 2,16 mm (Tabela 34).

Tabela 34.: Prosečna promena dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja (Drisko, 2000.)

Prvobitna dubina	Smanjenje dubine	Poboljšanje u nivou pripoja
1 – 3 mm	0,03 mm	-0,34 mm
4 – 6 mm	1,29 mm	0,55 mm
>6 mm	2,16 mm	1,19 mm

Iako je podela na kategorije u radu Drisko (2000.) nešto drugačija nego u ovom istraživanju, može se konstatovati da postoji sličan trend smanjivanja dubine kako plitkih, tako i dubokih parodontalnih džepova za vrednosti koje su približne.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je u grupi gde je primenjen meloksikam uz jednoseansnu mehaničku obradu parodontalnih džepova došlo do visoko statistički značajnog ukupnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja ( $p < 0,001$ ). Međutim, kao i kod dubine parodontalnih džepova, posmatrano po kategorijama inicijalne dubine, kod plitkih parodontalnih džepova smanjenje nivoa kliničkog pripoja nije bilo statistički značajno ( $p > 0,05$ ), dok je smanjenje nivoa kliničkog pripoja u inicijalno dubokim parodontalnim džepovima pokazalo visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ). U ovom istraživanju u grupama gde nije primenjivan meloksikam, kontrolnim grupama, nivo kliničkog pripoja ukupno gledano se smanjio i to statistički značajno ( $p < 0,05$ ) u kontrolnoj grupi i visoko statistički značajno ( $p < 0,001$ ) u drugoj kontrolnoj grupi. U obe grupe nije došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti za nivo kliničkog pripoja kod inicijalno plitkih parodontalnih džepova ( $p = 0,10$  za obe grupe). Međutim, rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u obe kontrolne grupe došlo do visoko statistički značajnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja u inicijalno dubokim parodontalnim džepovima u obe kontrolne grupe ( $p < 0,001$  za obe grupe).

Srednja promena nivoa kliničkog pripoja kod inicijalno plitkih parodontalnih džepova (do pet milimetara) u kontrolnim grupama ovog istraživanja bila je -0,46 mm, što znači da je došlo do pogoršanja vrednosti nivoa kliničkog pripoja posle terapije, a kod inicijalno dubokih džepova (pet i više milimetara) bila je 0,76 mm. U

eksperimentalnoj grupi smanjenje u plitkim džepovima bilo je 0,03 mm, a u dubokim je bilo 0,741 mm.

Drisko (2000.) je ispitala promene u nivou kliničkog pripoja posle terapije u dostupnoj literaturi. Njeni rezultati su prikazani u Tabeli 34. Promene su praćene po kategorijama dubine parodontalnih džepova i to: do tri milimetra, od četiri do šest milimetara i preko šest milimetara. Podaci koje je autorka prikupila pokazali su da je prosečna promena nivoa kliničkog pripoja kod džepova inicijalne dubine do tri milimetra bila negativna i to -0,34 mm, što znači da se nivo kliničkog pripoja povećao. U grupi džepova od četiri do šest milimetara došlo je do poboljšanja od 0,55 mm, dok je u grupi džepova preko šest milimetara to poboljšanje bilo 1,19 mm (Tabela 34.) Rezultati ovog istraživanja za nivo kliničkog pripoja pokazuju isti trend kada se porede sa zbirnim rezultatima koje je navela Drisko (2000.).

U ovom istraživanju razlike u smanjenju dubine parodontalnih džepova između eksperimentalne grupe, gde je primenjen meloksikam i jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova, i kontrolne grupe, gde je primenjena samo jednoseansna mehanička obrada parodontalnih džepova, nisu postojale. Posmatrano po kategorijama, nisu uočene statistički značajne razlike ni za promene dubine svih džepova, ni za promene dubine plitkih ili dubokih parodontalnih džepova. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je postojalo statistički značajno veće ( $p < 0,05$ ) smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova u drugoj kontrolnoj grupi i u odnosu na eksperimentalnu i u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, nije nađena statistički značajna razlika u ukupnom smanjenju dubine parodontalnih džepova ni u smanjenju kategorije plitkih parodontalnih džepova između tri grupe. Tačnije, višeseansna mehanička obrada parodontalnih džepova imala je povoljniji efekat na smanjenje dubine dubokih parodontalnih džepova u odnosu na jednoseansnu mehaničku obradu sa ili bez dodatne upotrebe meloksikama. Imajući u vidu da je tokom višeseansne terapije ukupan period lečenja znatno duži (šest nedelja), logično je da su tkiva parodoncijuma imala više vremena za oporavak i zarastanje i samim tim smanjenje dubine džepova.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da nije postojala statistički značajna razlika u promenama vrednosti nivoa kliničkog pripoja, kako ukupno, tako ni po kategorijama u početno plitkim i početno dubokim parodontalnim džepovima između eksperimentalne i kontrolne grupe. Između eksperimentalne i druge kontrolne grupe nije nađena statistički značajna razlika smanjenja ukupnog nivoa kliničkog pripoja.

Posmatrano po kategorijama, nije nađena razlika između ovih grupa za smanjenje vrednosti nivoa kliničkog pripoja u plitkim parodontalnim džepovima. Međutim, postojala je statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u smanjenju vrednosti nivoa kliničkog pripoja u početno dubokim parodontalnim džepovima i to u korist druge kontrolne grupe. U drugoj kontrolnoj grupi period zarastanja je bio duži, te je pomeranje nivoa kliničkog pripoja prema koronarno moglo više da dođe do izražaja nego u eksperimentalnoj grupi. Efekat meloksikama upotrebljenog kratkoročno uz jednoseansnu mehaničku obradu parodontalnih džepova nije bio dovoljno pozitivan da uzrokuje veće smanjenje nivoa kliničkog pripoja. Između kontrolne i druge kontrolne grupe nije nađena statistički značajna razlika u smanjenju ukupnog nivoa kliničkog pripoja. Posmatrano po kategorijama, nije nađena statistički značajna razlika u kategoriji nivoa kliničkog pripoja kod plitkih parodontalnih džepova. Međutim, smanjenje nivoa kliničkog pripoja kod početno dubokih parodontalnih džepova bilo je visoko statistički značajno veće ( $p < 0,001$ ) u drugoj kontrolnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu.

U grupi dostupne literature koja se bavi primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova kao pomoćnog sredstva u terapiji parodontitisa nađeni su različiti rezultati smanjenja dubine parodontalnih džepova. Jeffcoat i sar. (1991.) primenili su naproksen u slučajevima generalizovanog agresivnog parodontitisa odraslih. Naproksen je primenjen u dozi od 500 mg dva puta dan, tokom tri meseca, dok je kontrolna grupa ispitanika dobijala placebo. Mehanička terapija parodontalnih džepova obavljena je u tri do pet seansi. U tom istraživanju nije zapažena promena u nivou kliničkog pripoja u placebo grupi, što se razlikovalo od rezultata dobijenih u ovom istraživanju, gde je u grupi 3 dobijeno smanjenje ukupnog nivoa kliničkog pripoja. Mogući uzrok ove razlike je osnovna dijagnoza ispitanika u istraživanju Jeffcoat i sar. (1991.) koja je bila agresivni generalizovani parodontitis gde postoji indikacija za primenu dodatne antibiotske terapije radi eradikacije *Porphyromonasa gingivalisa*, mikroorganizma koji se smatra izazivačem ove forme parodontitisa. Jeffcoat i sar. (1991.) zapazili su trend poboljšanja nivoa kliničkog pripoja u svojoj eksperimentalnoj grupi, ali ova promena nije imala statističku značajnost. Kada se rezultati promene nivoa kliničkog pripoja u eksperimentalnoj grupi iz ovog istraživanja porede sa rezultatima Jeffcoat i sar. (1991.) zapaža se da su promene slične za kategoriju plitkih džepova, tj. da nisu bile značajne, dok postoji razlika u kategoriji

dubokih džepova. Agresivna forma parodontitisa je teži oblik oboljenja, gde je osim mehaničke obrade džepova neophodna primena antibiotske terapije, koju Jeffcoat i sar. (1991.) nisu primenili. Stoga je moguće da je to razlog uočene razlike u odnosu na ovo istraživanje. Heasman i sar. (1993.) ispitali su efekat lokalne primene flurbiprofena kod ispitanika obolelih od hroničnog parodontitisa. Flurbiprofen je bio sastavni deo paste za zube u koncentraciji od 1% težinski. Kontrolni pregledi su vršeni svaka tri meseca. Odmah po otpočinjanju eksperimenta, ispitanici su bili podvrgnuti mehaničkoj obradi parodontalnih džepova standardnim pristupom u više seansi u okviru etiološke faze terapije parodontitisa. Posle godinu dana korišćenja ovakve paste za zube, došlo je do statistički značajnog smanjenja dubine parodontalnih džepova u eksperimentalnoj-flurbiprofen grupi (sa 3,5 mm na 2,5 mm) kao i u placebo grupi (sa 3,7 mm na 2,9 mm). Nivo kliničkog pripoja se u eksperimentalnoj grupi ovih autora smanjio sa 10,2 mm na 9,7 mm, a u placebo grupi sa 10,1 mm na 9,6 mm, što je bilo statistički značajno u obe grupe. Rezultati koji su dobijeni u eksperimentalnoj grupi ovog istraživanja gde je posle kratkotrajne sistemske primene meloksikama došlo do smanjenja ukupne dubine parodontalnih džepova, kao i ukupnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja su u saglasju sa rezultatima eksperimentalne grupe Heasman i sar. (1993.). Ovde se može zapaziti da je dugotrajna lokalna primena nesteroidnog antiinflamatornog leka imala sličan rezultat kao i kratkoročna sistemska primena kada se posmatraju ovi klinički parametri. Rezultati Heasman i sar. (1993.) za promene u dubinama parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u placebo grupi su u saglasju sa rezultatima ovog istraživanja, što je očekivano, imajući u vidu da je nesteroidni antiinflamatorni lek primenjen lokalno pri čemu je dubina prodiranja leka u dublja tkiva parodoncijuma smanjena. Heasman i sar. (1993.) nisu našli statistički značajnu razliku između grupa u posmatranim periodima, što je u saglasju sa rezultatima dobijenim u ovom istraživanju. Reddy i sar. (1993.) ispitali su efikasnost dve različite doze meklofenamata kao dodatka mehaničkoj terapiji u etiološkoj fazi terapije generalizovane forme agresivnog parodontitisa. Jedna eksperimentalna grupa primala je dozu od 100 mg meklofenamata dva puta na dan, druga eksperimentalna grupa dozu meklofenamata od 50 mg dva puta na dan, a kontrolna grupa placebo. Ukupno trajanje ispitivanja bilo je šest meseci. Na početku i svaka naredna tri meseca ispitanici su bili podvrgnuti terapijskim merama etiološke faze terapije parodontitisa. U sve tri grupe nađeno je značajno smanjenje dubine parodontalnih džepova ( $p = 0,028$ ), ali između grupa nije postojala statistički značajna razlika, što znači da ni veća ni manja doza meklofenamata primenjene na ovaj način

nisu imale dodatni efekat na smanjenje dubine parodontalnih džepova. Iz podataka datih u tabeli autora, može se zapaziti da je smanjenje dubine džepova bilo najveće tokom prva tri meseca, dok u druga tri meseca smanjenja tako reći nije ni bilo. Nivo kliničkog pripoja je u istraživanju Reddy i sar. (1993.) pokazao tendenciju smanjivanja u sve tri grupe, pri čemu su našli da je najveće smanjenje bilo u grupi sa jačom dozom meklofenamata. Nije postojala statistički značajna razlika između grupa. Kada su posmatrali razliku u promenama posle šest meseci i to tako da je mesto merenja bilo jedinica posmatranja, a ne zub, posle korekcije nađena je značajnost od  $p = 0,02$ . Rezultati Reddy i sar. (1993.) koji su dobijeni u eksperimentalnim grupama i placebo grupi su u saglasju sa rezultatima analognih grupa iz ovog istraživanja za smanjenje dubine parodontalnih džepova, dok postoji razlika u tome da je u ovom istraživanju dobijena visoko statistički značajna razlika u nivou kliničkog pripoja na kontrolnom pregledu posle dve nedelje. Uzrok ove razlike može biti skraćeni interval posmatranja u ovom istraživanju u odnosu na ispitivanja Reddy i sar. (1993.). Takođe, nalaz da nije postojala statistički značajna razlika između grupa za ukupno smanjenje dubine parodontalnih džepova je u saglasju sa rezultatima koji su dobijeni u ovom istraživanju. Jeffcoat i sar. (1995.) poredili su efekat lokalne primene nesteroidnog antiinflamatornog leka, ketorolaka, u vidu tečnosti za ispiranje usta (koncentracije 0,1%), u odnosu na sistemsku primenu flurbiprofena u dozi od 50 mg dva puta na dan i u odnosu na kontrolnu, placebo, grupu. Istraživanje je trajalo šest meseci. Nije primenjena mehanička terapija parodontalnih džepova tokom istraživanja. Posmatrajući ovde samo grupu koja je primala sistemski flurbiprofen i u odnosu na placebo grupu, dubina parodontalnih džepova smanjila se u obe grupe značajno tokom šest meseci ( $p < 0,001$ ) i to za 1,1 mm u flurbiprofen i za 1,07 mm u placebo grupi. Međutim, nije bilo razlike u smanjenju dubine džepova između grupa. Rezultati koji su dobijeni poređenjem između analognih grupa u ovom istraživanju u smislu smanjenja dubine parodontalnih džepova su u saglasju sa navedenom nalazom Jeffcoat i sar. (1995.). Nivo kliničkog pripoja u istraživanju Jeffcoat i sar. (1995.) takođe je imao tendenciju smanjivanja tokom šest meseci. Merenja manuelnom parodontalnom sondom pokazala su razliku u flurbiprofen grupi od 0,38 mm ( $p = 0,19$ ), a u placebo grupi od 0,55 mm ( $p = 0,45$ ). Razlike između grupa u smanjenju nivoa kliničkog pripoja nije bilo. U ovom istraživanju primenjena je mehanička obrada parodontalnih džepova i takođe je zapaženo smanjenje dubine parodontalnih džepova u svim grupama kao i kod Jeffcoat i sar. (1995.), za 0,7 mm što je nešto manje smanjenje, ali i očekivano s obzirom na skraćeni period posmatranja.

Nivo kliničkog pripoja je visoko statistički značajno smanjen u ovom istraživanju, tako da je i takav rezultat u saglasju sa tendencijom koju su prikazali Jeffcoat i sar. (1995.), ali takođe nije nađeno statistički značajno smanjenje ukupnog nivoa kliničkog pripoja između grupa. Ng i Bissada (1998.) ispitali su efekat sistemske primene ibuprofena u pojedinačnoj dozi od 800 mg na dan sa i bez sistemske primene tetraciklina (200 mg prvi dan, praćeno sa po 100 mg na dan tokom šest nedelja). Analizom rezultata ovih autora, može se zapaziti da je kratkoročno (posle tri nedelje) u grupi koja je primala ibuprofen došlo do smanjenja dubine parodontalnih džepova koje je bilo statistički značajno veće ( $p < 0,05$ ) u odnosu na placebo grupu, gde nije došlo do bilo kakvog smanjenja dubine džepova. U eksperimentalnoj grupi u ovom istraživanju dobijeno je takođe statistički značajno ukupno smanjenje dubine parodontalnih džepova, što je u saglasju sa rezultatima Ng i Bissada (1998.). Prikazani rezultat promene dubine parodontalnih džepova u placebo grupi Ng i Bissada (1998.) je različit u odnosu na rezultate koji su dobijeni u ovom istraživanju gde je u drugoj kontrolnoj grupi, koja odgovara placebo grupi Ng i Bissada (1998.), nađeno visoko statistički značajno smanjenje dubine parodontalnih džepova posle mehaničke terapije. U ovom istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između eksperimentalne i druge kontrolne grupe u smislu smanjenja dubine parodontalnih džepova, što je suprotno nalazima Ng i Bissada (1998.), ali i očekivano, ako se u obzir uzme podatak da u kontrolnoj grupi Ng i Bissada (1998.) uopšte nije ni došlo do smanjenja dubine parodontalnih džepova za razliku od druge kontrolne grupe u ovom istraživanju. U istom periodu ispitivanja ovi autori su zabeležili značajno smanjenje nivoa kliničkog pripoja u ibuprofen grupi ( $p < 0,05$ ) u odnosu na placebo grupu, što je takođe različito u odnosu na rezultate iz ovog istraživanja. U placebo grupi nisu našli smanjenje nivoa kliničkog pripoja posle tri nedelje, za razliku od rezultata u ovom istraživanju. Ng i Bissada (1998.) vršili su mehaničku obradu parodontalnih džepova samo na jednoj strani vilica, te je zbog toga izostanak smanjenja dubine parodontalnih džepova i promena nivoa kliničkog pripoja očekivan i logičan. Vardar i sar. (2003.) ispitali su efekte nimezulida, selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, i naproksena, neselektivnog inhibitora obe forme ciklooksigenaze, kao dodatka mehaničkoj obradi parodontalnih džepova u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa na količinu PGE2 u tkivu gingive. Nimezulid je primenjen u dozi od 100 mg, a naproksen od 275 mg, oba leka dva puta na dan tokom deset dana. Trećeg dana od početka farmakološke terapije odabrana mesta su mehanički obrađena. Desetog dana ponovo su izmereni klinički parametri uz završavanje



mehaničke obrade parodontalnih džepova na ostalim zubima. Kontrolni pregledi i klinička merenja ponovljeni su posle jednog i posle tri meseca. Ovi autori našli su da je u grupi koja je primala nimezulid, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, kao dodatak mehaničkoj terapiji parodontalnih džepova, došlo do smanjenja dubine džepova u odnosu na početne vrednosti ( $p < 0,05$ ). Unutar placebo grupe takođe su našli statistički značajno smanjenje dubine parodontalnih džepova ( $p < 0,05$ ). Nije postojala razlika između grupa. Isti rezultat dobili su i kada su poredili efekte na nivo kliničkog pripoja. U odnosu na rezultate za promene ovih parametara unutar svih grupa, kao i između grupa, koji su dobijeni u ovom istraživanju, rezultati Vardar i sar. (2003.) su u saglasju. Toker i sar. (2006.) ispitivali su efekat sistemske primene meloksikama u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa posle mehaničke obrade parodontalnih džepova na kliničke parametre zdravlja parodontocijuma i nivo interleukina-1 $\beta$  i interleukina-1ra. Klinički parametri koji su mereni bili su plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja. Ispitanici su bili podeljeni u kontrolnu i placebo grupu. Sva merenja izvršena su pre početka terapije i mesec dana kasnije. Rezultati ovih autora su pokazali da je u eksperimentalnoj grupi došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti dubine parodontalnih džepova, ali nije bilo statistički značajnog smanjenja vrednosti nivoa kliničkog pripoja. Pojačana doza meloksikama koja je korišćena u ovom istraživanju može biti razlog što je u eksperimentalnoj grupi došlo do statistički značajnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja, što se razlikuje od rezultata Toker i sar. (2006.). Smanjenje dubine parodontalnih džepova je u saglasju sa rezultatima ovog istraživanja. U placebo grupi nije došlo do smanjenja vrednosti dubine parodontalnih džepova ni nivoa kliničkog pripoja po završetku ispitivanja, što je rezultat koji se razlikuje od rezultata dobijenih u ovom istraživanju gde je nađeno smanjenje nivoa kliničkog pripoja unutar grupa.. Autori nisu našli statistički značajnu razliku u vrednostima dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja između grupa na kraju istraživanja, što je u saglasju sa rezultatima ukupnog smanjenja za ove parametre posmatrano između grupa u ovom istraživanju. Kurtis i sar. (2007.a) ispitivali su efekat sistemske primene flurbiprofena kao dodatka mehaničkoj terapiji parodontalnih džepova u etiološkoj fazi terapije na dve grupe pacijenata sa hroničnim parodontitisom, od koji je jedna bila grupa pušača, a druga nepušača. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe, po dve pušačke i dve nepušačke. U svakoj grupi nalazila se jedna eksperimentalna grupa, koja je dobijala dodatnu terapiju flurbiprofenom, i jedna kontrolna grupa, koja je dobijala placebo. Flurbiprofen je primenjen u dozi od 100 mg, dva puta na dan, tokom

deset dana. Mehanička obrada parodontalnih džepova urađena je u dve seanse. Prva seansa obuhvatala je obradu samo odabranih zuba za uzorkovanje gingivalne tečnosti trećeg dana od početka primene flurbiprofena. Druga seansa obuhvatala je ostale prisutne zube desetog dana od početka primene flurbiprofena. Rezultati ovih autora pokazali su da u periodu posmatranja nije došlo do smanjenja ( $p > 0,05$ ) dubine parodontalnih džepova niti nivoa kliničkog pripoja ni u jednoj posmatranoj grupi. Ni u svom drugom istraživanju Kurtis i sar. (2007.b), koje je bilo gotovo identične metodologije osim što su ispitivani drugi medijatori zapaljenja u gingivalnoj tečnosti, nisu uočili statistički značajne promene u dubini parodontalnih džepova i nivou kliničkog pripoja u grupama. Objavljeni nalazi u po grupama u oba istraživanja Kurtis i sar. (2007.a i 2007.b) različiti su od nalaza u grupama ovog istraživanja. Međutim, treba imati u vidu da Kurtis i sar. (2007.a i 2007.b) nisu posmatrali udruženi efekat flurbiprofena i mehaničke obrade parodontalnih džepova. Naime, mehanička obrada parodontalnih džepova je urađena tek kada je prestala upotreba flurbiprofena, tako da u efekti bili sukcesivni, a ne udruženi kao u ovom istraživanju. Oni su takođe prikazali da se dubina džepova nije smanjila pod uticajem placeba, što je bilo za očekivati. Aras i sar. (2007.) ispitivali su efekat sistemske primene naproksena uz mehaničku obradu parodontalnih džepova u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa na kliničke parametre i nivoe mijeloperoksidaze i elastaze u gingivalnoj tečnosti. Posle primene naproksena u dozi od 275 mg u periodu od šest nedelja, došlo je do značajnog smanjenja dubine parodontalnih džepova, u obe grupe odnosu na početak terapije ( $p < 0,05$ ). Takođe, postojala je statistički značajna razlika između eksperimentalne i placebo grupe ( $p < 0,05$ ), što je bilo različito u odnosu na rezultate dobijene u ovom istraživanju. Ovi autori primenili su mehaničku terapiju po jednoseansnom pristupu, mada nisu to smatrali kao poseban modalitet. Imajuću u vidu da je mehanička obrada parodontalnih džepova u ovom istraživanju izvršena uz jednoseansni pristup, rezultati Aras i sar. (2007.) imaju značaja za poređenje. Tako je u obe grupe Aras i sar. (2007.) zapaženo smanjenje dubine parodontalnih džepova, što je u saglasju sa rezultatima ovog istraživanja u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi gde je primenjen jednoseansni pristup mehaničkoj obradi parodontalnih džepova. Yen i sar. (2008.) ispitali su efekat selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, celekoksiba, udruženog sa mehaničkom obradom parodontalnih džepova u etiološkoj fazi terapije parodontitisa, na promene dubine parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja na sondiranje iz gingive, kod pacijenata sa hroničnim parodontitisom. Celekoksib je bio primenjen u

dozi od 200 mg na dan tokom šest meseci. Osnovna ishodišna varijabla ispitivanja bila je promena dubine parodontalnih džepova, uz ostale varijable nivo kliničkog pripoja i krvarenja iz gingive posle sondiranja. Dubine džepova merene su na šest mesta oko svih zuba i podeljene u grupe na malu dubinu (1 – 3 mm), srednju (4 – 6 mm) i veliku (preko 7 mm). Unutar grupa došlo je do promena dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja. Rezultati poređenja srednjih vrednosti dubina džepova između eksperimentalne grupe i kontrolne grupe, koja je primala placebo, pokazalo je da je postojala statistički značajna razlika u korist eksperimentalne grupe na svim kontrolnim pregledima (3., 6., 9., i 12. mesec). Ove razlike bile su veće za dublje džepove, gde su izmerili srednju dubinu džepova u rasponu od 3,8 do 4,49 mm u eksperimentalnoj i od 5,58 do 6,12 mm u placebo grupi. Kada je poređen efekat celekoksiba na različite grupe dubine džepova, nađeno je da je smanjenje dubine džepova bilo najveće u grupi dubokih džepova i da je postojala statistički značajna razlika u efektima celekoksiba u odnosu na placebo. Ova razlika bila je evidentna na svakoj kontroli. Rezultati koji su dobijeni u ovom istraživanju pokazali su da je nasuprot rezultatima Yen i sar. (2007.) višeseansni pristup dao bolje efekte na promenu dubine dubokih parodontalnih džepova u odnosu na jednoseansni pristup uz upotrebu meloksikama. Promene dubine srednjih parodontalnih džepova pokazale su sličan trend, osim što nije postojala razlika na kontrolnim pregledima posle šest i devet meseci. Nije bilo značajnih promena dubine plitkih džepova između grupa na kontrolnim pregledima, što je bio identičan nalaz kao i u ovom istraživanju. Ovi rezultati su u saglasju sa rezultatima dobijenim u ovom istraživanju gde je nađeno da je dodatna upotreba meloksikama imala statistički značajan efekat na smanjenje dubokih parodontalnih džepova unutar eksperimentalne grupe. Promene nivoa kliničkog pripoja bile su iste kao i promene dubine parodontalnih džepova. Unutar eksperimentalne grupe nađena je statistički značajno veća frekvencija izmerenih mesta koja su pokazivala smanjenje nivoa kliničkog pripoja više od 2 mm (86,31% za duboka mesta posle 3 meseca, 84,55% posle 6 meseci, 88,28% posle 12 meseci) u odnosu na kontrolnu grupu (53,1% posle tri meseca, 56,82% posle šest meseci, 53,73% posle dvanaest meseci) i to na kontroli posle tri meseca ( $p < 0,0001$ ), posle šest meseci ( $p < 0,0001$ ) i posle dvanaest meseci ( $p < 0,0005$ ). Kada se rezultati ovog istraživanja porede sa rezultatima Yen i sar. (2008.), zapaža se da je u drugoj kontrolnoj grupi promena dubine plitkih i dubokih parodontalnih džepova u saglasju sa rezultatima pomenutih autora. Međutim, u rezultatima ovog istraživanja nije nađena statistički značajna promena nivoa kliničkog pripoja u inicijalno plitkim parodontalnim

džepovima posle dve nedelje, što je različito od rezultata Yen i sar. (2008.) kod koji je nađena pozitivna statistički značajna promena ovog parametra posle tri meseca. Moguće je da je duži period posmatranja koji su imali Yen i sar. (2008.) omogućio tkivima parodontijuma više vremena za regeneraciju čime je popravljen i nivo kliničkog pripoja u inicijalno plitkim parodontalnim džepovima. Rezultati dobijeni za promene nivoa kliničkog pripoja u dubokim džepovima su u saglasju sa rezultatima Yen i sar. (2008.). Buduneli i sar. (2010.) ispitivali su dejstvo meloksikama u deset dnevnih doza od 7,5 mg uz primenu mehaničke obrade parodontalnih džepova u etiološkoj fazi terapije na kliničke parametre i nivo prostaglandina E2 kod obolelih od hroničnog parodontitisa. Mehanička obrada parodontalnih džepova je u prvom eksperimentalnom periodu, koji je trajao deset dana, bila ograničena samo na dva zuba koji su odabrani za merenje svih parametara i uzimanje uzoraka gingivalne tečnosti. Tek kasnije je vršena obrada džepova oko ostalih zuba. U tom istraživanju došlo je do statistički značajnog smanjenja dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja unutar ispitivanih grupa ( $p < 0,001$ ) na kontrolnom pregledu posle četiri nedelje. Na kontrolnom pregledu posle deset dana nije primećena statistički značajna razlika ovih parametara unutar grupa. Međutim, autori (Buduneli i sar. 2010.) nigde nisu naveli da li su ispitivali razlike u dubini parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja između dve grupe. U eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi ovog istraživanja došlo je do smanjenja dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja posle dve nedelje. Ovi nalazi se razlikuju od nalaza Buduneli i sar. (2010.), što je logično imajući u vidu tri razlike u postavci eksperimenta. Naime, Buduneli i sar. (2010.) su ispitivali efekat duplo manje doze meloksikama (7,5 mg u odnosu na 15 mg), nisu vršili potpunu mehaničku obradu svih zuba tokom delovanja meloksikama i prvi kontrolni pregled je bio posle deset dana, što je bilo četiri dana kraće.

Quiryneen i sar. (1995.) uveli su u praksu ideju potpune dezinfekcije usta koja je obuhvatala već pomenuti protokol primene hlorheksidina u različitim oblicima uz jednoseansnu mehaničku obradu parodontalnih džepova. Rezultati Quiryneen i sar. (1995.) su pokazali da je u obe grupe ispitanika došlo do poboljšanja kliničkih parametara na kontrolnim pregledima. Međutim, poređenjem dva vida lečenja, pokazalo se da je u grupi sa potpunom dezinfekcijom usta poboljšanje bilo veće od kontrolne grupe. U eksperimentalnoj grupi došlo je do značajno većeg smanjenja dubine džepova, naročito džepova dubine veće od 7 mm, na kontrolama posle mesec dana ( $p = 0,02$ ) i

posle dva meseca ( $p = 0,03$ ). Vandekerckhove i sar. (1996.) pratili su kliničke promene na uzorku ispitanika iz istraživanja Bollen i sar. (1996.). Kod parodontalnih džepova dubine veće od 7 mm u grupi sa potpunom dezinfekcijom usta došlo je do značajno većeg smanjenja ( $p = 0,01$ ) na svakoj kontrolnoj poseti sa smanjenjem od 4 mm (sa 8 mm na 4 mm), u poređenju sa 3 mm (sa 8 mm na 5 mm) kod klasične terapije. Povećanje vrednosti gingivalne recesije u grupi sa potpunom dezinfekcijom usta bilo je ispod vrednosti od 0,7 mm dok je u kontrolnoj grupi dostiglo vrednost od 1,9 mm posle osam meseci. Na ovaj način došlo je do poboljšanja u vrednosti nivoa kliničkog pripoja od 3,7 mm u eksperimentalnoj grupi u odnosu na 1,9 mm u kontrolnoj grupi. Bollen i sar. (1998.) dobili su kao rezultat da je dubina parodontalnih džepova smanjena u eksperimentalnoj grupi značajno više za džepove dubine veće od 7 mm, i to kod višekorenih zuba za dodatnih 1,4 mm ( $p < 0,005$ ) i za 2,3 mm kod jednokorenih zuba ( $p < 0,005$ ) posle četiri meseca u odnosu na kontrolnu grupu. Za džepove dubine 5 - 6 mm došlo je do značajnog smanjenja u eksperimentalnoj grupi za dodatnih 0,7 mm kod višekorenih zuba i za 0,9 mm kod jednokorenih zuba u odnosu na kontrolnu grupu. Nivo kliničkog pripoja takođe je značajno više poboljšan u eksperimentalnoj grupi za višekorene zube za dodatnih 1,3 - 1,7 mm i za jednokorene zube za dodatnih 1,6 - 1,3 mm. Rezultati Mongardini i sar. (1999.) pokazali su da je došlo do redukcije dubine parodontalnih džepova u svim podgrupama bez obzira na dijagnozu ili tip lečenja. Poređenjem potpune dezinfekcije sa standardnim pristupom, nađeno je značajna razlika ( $p < 0,05$ ) na svim kontrolama i kod dubokih i kod srednje dubokih džepova, bez obzira na početnu dijagnozu. Kod ispitanika sa hroničnom parodontopatijom u eksperimentalnoj grupi došlo je do smanjenja koje je bilo za 1,9 mm i 1,6 mm veće u odnosu na kontrolnu grupu za jednokorene i višekorene zube. Kod ispitanika sa agresivnom formom, nije uvek bilo moguće otkriti značajne razlike, mada je postojalo generalizovano smanjenje dubine džepova koje je bilo 0,5 mm veće od kontrolne grupe. Nivo kliničkog pripoja na mestima sa dubokim džepovima kod ispitanika sa hroničnom formom bio je statistički značajno više poboljšan u eksperimentalnoj grupi i to za 1,5 mm i kod jednokorenih i kod višekorenih zuba. Na mestima sa srednje dubokim džepovima (5 - 6 mm) postojalo je takođe veće poboljšanje na kontrolnom pregledu osmog meseca. Kod ispitanika sa agresivnom formom poboljšanje u nivou kliničkog pripoja bilo je manje, ali su ipak postojale male razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe. Quirynen i sar. (2000.) su isključili upotrebu hlorheksidina iz svog originalnog protokola. Kao rezultat, redukcija dubine parodontalnih džepova u sve tri

grupe ispitanika (originalni protokol, samo mehanička obrada džepova i višesensni pristup) je bila statistički značajna u odnosu na početne vrednosti za oba tipa zuba, za sve dubine džepova i u svim intervalima merenja. Obe eksperimentalne grupe su pokazale veću redukciju u odnosu na kontrolnu grupu ( $p$  uvek  $<0,01$ ), ali razlike između dve eksperimentalne grupe nisu bile značajne. Statističko poređenje srednjih vrednosti smanjenja nivoa kliničkog pripoja između tri grupe pokazalo je veće smanjenje kod eksperimentalnih grupa u odnosu na kontrolnu bez obzira na tip zuba ili početnu vrednost. Poređenjem rezultata dve eksperimentalne grupe nađene su male, ali neznačajne razlike. U radu Appatzidou i Kinane (2004.a) rezultati poređenja srednjih vrednosti ukupne dubine džepova na svim zubima među grupama pokazali su da nije postojala značajna razlika. Ukupno poboljšanje na drugoj kontroli za eksperimentalnu grupu bilo je 1,8 mm, a za kontrolnu bilo je 1,7 mm. Poboljšanje nivoa kliničkog pripoja u obe grupe bilo je 1,1 mm ( $p < 0,001$ ). Indeks krvarenja iz gingive bio je smanjen za 58% i 57% po grupama, a smanjenje broja džepova dubine preko 5 mm bilo je 60% i 56% ( $p < 0,001$ ). Smanjenje dubine džepova na odabranim mestima na drugoj kontroli bilo je u eksperimentalnoj grupi 2,9 mm, a u kontrolnoj 2,6 mm ( $p < 0,001$ ), sa poboljšanjem kliničkog pripoja od 1 i 1,2 mm. Posmatrano po početnoj dubini džepova, u eksperimentalnoj grupi došlo je do značajnog smanjenja dubine džepova koji su početno bili dublji od 7 mm u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ), dok je kod džepova dubine od 5 do 7 mm značajnije smanjenje u kontrolnoj grupi posle prve kontrole, na kojoj je za kontrolnu grupu proteklo vreme zarastanja od dvanaest, a ne šest nedelja. Na kontrolnom pregledu posle šest meseci, kada je period zarastanja bio, po autorima, izjednačen, razlike među grupama nisu postojale za dubinu parodontalnih džepova, ali jesu za nivo kliničkog pripoja i to u korist eksperimentalne grupe, mada je broj džepova velike dubine bio mali. Rezultati Koshy i sar. (2005.) pokazali su da se dubina parodontalnih džepova smanjila u sve tri ispitivane grupe na svim kontrolnim pregledima ( $p < 0,001$ ), sa značajnim poboljšanjima kod džepova dubine veće od 5 mm. Međutim nisu pronađene razlike između grupa za ove parametre ( $p > 0,05$ ). Čak i kada su podaci podeljeni po tipu zuba (jednokoreni i višekoreni) i dubinama džepova (5 - 7 mm i preko 7 mm) nisu pronađene razlike između grupa za razliku od rezultata grupe iz Leuvena. U kontrolnoj grupi došlo je do smanjenja dubine džepova srednje dubine za 2,8 mm a veće dubine za 3,8 mm kod jednokorenih zuba i za 2,5 mm i 3,9 mm kod višekorenih zuba, što je u oba slučaja veće od nalaza Quirynen i sar. (2000.). Kada je izmeren broj džepova koji su početno bili veći od 5 mm, pronađeno je veće smanjenje

njihovog broja kod eksperimentalnih grupa. U grupi sa povidon jodidom broj je smanjen za 48,4 %, u grupi sa vodom za 45,5% dok je u kontrolnoj grupi smanjenje bilo 38,3%. Ukupno gledano za kliničke parametre, razlike između dve eksperimentalne grupe nisu bile značajne, što upućuje na to da hemijski agens sa antimikrobnim dejstvom nema dodatno dejstvo. Nivo kliničkog pripoja popravio se u sve tri grupe, ali nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Wennstrom i sar. (2005.) zabeležili su da se dubina džepova smanjila posle tri meseca za 1,8 mm, a nivo kliničkog pripoja za 1,2 - 1,3 mm u obe grupe. Ponovljeni tretman doveo je do dodatnog smanjenja za 0,3 i 0,4 mm na kontrolnom pregledu posle šest meseci. Između grupa nisu pronađene statistički značajne razlike. Procenat džepova koji su se smanjili za dva ili više milimetara bio je u eksperimentalnoj grupi za srednje džepove 50%, a za duboke 61%, dok je u kontrolnoj grupi bio 56% i 65% posle tri meseca. Nije bilo značajne razlike za ove vrednosti između grupa. Prateći istu grupu ispitanika na kontrolnom pregledu godinu dana posle kontrole na šest meseci, Tomasi i sar. (2006.) imali su za cilj da ispituju incidencu recidiva oboljenja posle jednoseansne obrade parodontalnih džepova ultrazvučnim instrumentima ili obrade ručnim instrumentima po kvadrantima. Smatrano je da postoji recidiv oboljenja ukoliko je došlo do pojave džepova dubine veće od 5 mm i pojave krvarenja posle sondiranja na tim mestima. U obe grupe zapažena je tendencija povećanja ukupnog procenta krvarenja posle sondiranja, dok je srednja dubina džepova ostala uglavnom nepromenjena. Nije pronađena statistički značajna razlika među grupama. Takođe, nije postojala statistički značajna razlika između grupa u broju ispitanika ili mesta oko zuba sa recidivom oboljenja. Zaključak autora bio je da je metoda jednoseansne obrade džepova upotrebom ultrazvučnih instrumenata dala iste rezultate kao i obrada ručnim instrumentima po kvadrantima, ali uz mnogo manje upotrebljenog vremena za lečenje. Jervoe-Storm i sar. (2006.) postavili su za cilj svojeg istraživanja da ispituju kliničke efekte pune mehaničke obrade parodontalnih džepova posle tri i šest meseci u odnosu na višeseansnu obradu parodontalnih džepova po kvadrantima. Svi ispitanici su uključeni u istraživanje tek po postizanju optimalnog plak skora od manje od 20% za cela usta, što je bilo suprotno protokolu Qurynen i sar. (1995.) gde nisu davane posebne instrukcije u održavanju oralne higijene. U eksperimentalnoj grupi obrada parodontalnih džepova urađena je ručnim instrumentima, u dve seanse koje su bile razdvojene vremenskim periodom od 24 sata, i bez upotrebe antiseptika, isto kao u istraživanju Quiryne i sar. iz 2000. godine. U kontrolnoj grupi urađena je obrada džepova po kvadrantima svakih sedam dana. Mereni su klinički

parametri dubine parodontalnih džepova, krvarenja na sondiranje i nivoa kliničkog pripoja i to pre mehaničke obrade, posle tri meseca i posle šest meseci i samo u gornjem levom kvadrantu kao i u istraživanju Quirynen i sar. (2000.). U gornjem desnom kvadrantu kod džepova srednje dubine (5 - 7 mm) obe vrste lečenja dale su statistički značajno smanjenje dubine na kontrolama posle tri i šest meseci. Kod eksperimentalne grupe smanjenje je bilo 1,3 i 1,5 mm, a kod kontrolne 1,8 i 1,6 mm. Nije bilo značajne razlike između grupa. Isti trend zabeležen je i za nivo kliničkog pripoja i krvarenja na sondiranje. Nivo kliničkog pripoja poboljšao se u eksperimentalnoj grupi za 0,7 mm i 1 mm, a u kontrolnoj grupi za po 1 mm na obe kontrole. U gornjem desnom kvadrantu kod džepova veće dubine (više od 7 mm) u eksperimentalnoj grupi poboljšanja su bila 1,5 i 1,6 mm, a u kontrolnoj 2 i 1,5 mm na dve kontrole. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Nivo kliničkog pripoja poboljšao se u eksperimentalnoj grupi 0,9 i 1,1 mm, a u kontrolnoj 1 i 0,9 mm. Posmatrano na svim zubima, poboljšanje kod džepova srednje dubine u eksperimentalnoj grupi bilo je 1,5 i 1,6 mm, a u kontrolnoj 1,7 i 1,8 mm. Poboljšanje nivoa kliničkog pripoja bilo je u eksperimentalnoj grupi 0,9 i 1,1 mm, a u kontrolnoj 1 i 0,9 mm, dok je smanjenje procenta mesta koja su krvarila na sondiranje bilo u eksperimentalnoj grupi 34,9% i 43,2%, a u kontrolnoj 55,6% i 49,3%. Ni kod jednog od ovih parametara nije zabeležena statistički značajna razlika među grupama. Poboljšanje kod džepova veće dubine u eksperimentalnoj grupi bilo je 2,6 i 1,7 mm, a u kontrolnoj bila je 2,2 i 2,1 mm. Ovo poboljšanje bilo je značajno različito u korist eksperimentalne grupe na kontrolnom pregledu posle tri meseca, dok je posle šest meseci ta razlika neznčajna. Nivo kliničkog pripoja je bio značajno različit između grupa na kontrolnim pregledima. Kada se posmatra proporcija džepova koji su na kontrolnim pregledima bili dubine manje od četiri milimetra onda se zapaža veća proporcija takvih džepova u eksperimentalnoj grupi na oba kontrolna pregleda. Frekvencija džepova čija se dubina smanjila za najmanje dva milimetra bila je slična u obe grupe i nije postojala statistički značajna razlika. U novom istraživanju Quirynen i sar. (2006.) imali su za cilj da ispituju ulogu antiseptika i vremenskih intervala u protokolu potpune dezinfekcije usta poređenjem različitih modifikacija originalnog protokola: sa ili bez upotrebe antiseptika (0,2% hlorheksidin ili amin fluorid/kalajni fluorid, koji je slabiji antiseptik), kao i skraćeni ili produženi vremenski interval između sesija mehaničke obrade. Kao i u njihovim prethodnim istraživanjima, ispitanicima koji su bili u kontrolnoj grupi (sa kvadrantnom obradom) nije bilo dozvoljena puna primena mera oralne higijene (primena sredstava za čišćenje interdentalnih prostora u



neobrađenim kvadrantima), čime se težilo omogućavanju lakše kontaminacije obrađenih površina sa neobrađenih površina. Rezultati su pokazali da je u svim grupama ispitanika došlo do značajnih redukcija dubine parodontalnih džepova u odnosu na početne vrednosti na kontrolnim pregledima posle dva i osam meseci, kako kod jednokorenih, tako i kod višekorenih zuba. Ovo smanjenje bilo je u rasponu od 1,2 do 1,7 mm za džepove srednje dubine (4 - 5 mm) i u rasponu od 2,2 do 2,9 mm za džepove veće dubine (više od 6 mm). Redukcija je uvek bila veća u eksperimentalnoj grupi sa upotrebom hlorheksidina u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ), u eksperimentalnoj grupi bez upotrebe hlorheksidina (samo mehanička obrada unutar 24 sata) u odnosu na kontrolnu grupu sa graničnom statističkom značajnošću. Redukcija u grupi bez upotrebe hlorheksidina bila je manja od one u grupi sa hlorheksidinom, ali nikada nije dostigla statističku značajnost. Isti trend primećen je i za promene u vrednosti nivoa kliničkog pripoja. Što se tiče procenta mesta koja su krvarila posle sondiranja, pronađena je samo granično značajna statistički veća vrednost u eksperimentalnoj grupi sa upotrebom hlorheksidina u odnosu na ostale grupe.

U ovom istraživanju rezultati su pokazali smanjenja dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u kontrolnoj grupi gde je primenjena jednoseansna obrada parodontalnih džepova tokom etiološke faze terapije hroničnog parodontitisa. Ovakvi rezultati su u saglasju sa rezultatima odgovarajućih grupa ispitanika u istraživanjima Qurynen i sar. (2000.), Appatzidou i Kinane (2004.a), Koshi i sar. (2005.), Wennstrom i sar. (2005.), Jervoe-Storm i sar. (2006.) i Qurynen i sar. (2006.).

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju koji pokazuju da je došlo do smanjenja dubine parodontalnih džepova i nivoa kliničkog pripoja u grupi gde je primenjen pristup višeseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova tokom etiološke faze terapije parodontitisa u saglasju su sa rezultatima odgovarajućih grupa u istraživanjima Qurynen i sar. (1995.), Mongardini i sar. (1999.), Qurynen i sar. (2000.), Appatzidou i Kinane (2004.a), Wennstrom i sar. (2005.) i Jervoe-Storm i sar. (2006.) i Qurynen i sar. (2000.).

Kada se porede rezultati koji su dobijeni poređenjem efekata terapije jednoseansnim pristupom u odnosu na višeseansni koji su dobijeni u ovom istraživanju, tačnije rezultat koji pokazuje da nije postojala razlika između grupa za ukupno smanjenje dubine parodontalnih džepova i ukupno smanjenje nivoa kliničkog pripoja, zapaža se da su saglasni rezultatima koje su dobili Koshi i sar. (2005.), Wennstrom i sar. (2005.), Tomasi i sar. (2006.), Jervoe-Storm i sar. (2006.) i Qurynen i sar. (2006.).

Takođe, postoji saglasje sa rezultatima posmatranja nivoa kliničkog pripoja u istraživanju Appatzidou i Kinane (2004.a). Suprotno ovome, u istraživanjima Quirynen i sar. (1995.), Vandekerckhove i sar. (1996.), Bollen i sar. (1998.), Mongardini i sar. (1999.) i Quirynen i sar. (2000.) nađena je razlika u dubini parodontalnih džepova, naročito kategorije dubokih parodontalnih džepova u korist eksperimentalne grupe, što je bilo suprotno nalazu u ovom istraživanju. U svim navedenim ispitivanjima, period posmatranja je bio dug, više meseci, uz česte kontrole ispitanika te time može da se pojasni razlika koja je postojala.

U ovom istraživanju u eksperimentalnoj grupi došlo je statistički značajnog ( $p < 0,05$ ) smanjenja nivoa prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti obolelih od hroničnog generalizovanog parodontitisa gde je pored jednoseansne mehaničke obrade parodontalnih džepova primenjen meloksikam. U kontrolnim grupama nije zapažena statistički značajna razlika. Takođe, između grupa nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti posle primenjenih modaliteta terapije.

Nivo prostaglandina E2 u literaturi je meren kako u gingivalnoj tečnosti, tako i na uzorcima gingivalnog tkiva. Takođe razmatrana je njegova uloga kao dijagnostičkog i prognostičkog testa za promene u toku bolesti. Dewhirst i sar. (1981.) merili su nivo prostaglandina E2 tromboksana i prostaciklina u uzorcima parodontalnih tkiva. Uzorci tkiva uzeti su od obolelih od parodontitisa na mestima gde je bila indikovana hirurška intervencija. Uzorci su podeljeni na uzorke uzete sa dna parodontalnog džepa, iz tkiva marginalne gingive i iz tkiva zdrave gingive. Nivo medijatora meren je radioimunesejem. U zdravim tkivima nije bilo moguće detektovati prostaglandnin E2, dok je raspon vrednosti koncentracije prostaglandina E2 sa dna džepova bio veliki, mada je većina uzoraka (73%) imala srednju vrednost od 122 pg/mL. Nivo PGE2 u tkivima marginalne gingive bio je statistički značajno manji od vrednosti u dnu parodontalnih džepova, čime se ukazuje na povećani nivo prostaglandina E2 na mestu gde se odvija napredovanje patološkog procesa. Takođe, nađen je manji nivo PGE2 u neinflamiranim tkivima u odnosu na obolela tkiva. Noguchi i sar. (1996.) su pokazali da je nivo proizvedenog PGE2 od strane gingivalnih fibroblasta posle stimulacije lipopolisaharidom (LPS) porekla iz različitih mikroorganizama zavisio upravo od tipa mikroorganizma. U ćelijskoj kulturi *in vitro*, lipopolisaharid porekla iz *Porphyromonasa gingivalisa* indukovao je osam puta veću proizvodnju PGE2 u odnosu

na LPS poreklom iz *A. Actinomycetemcomitans* i 3,6 puta više u odnosu na LPS poreklom iz *E. Coli* posle stimulacije koja je trajala 48 sati. Čak i posle šest sati ovakve stimulacije bilo je više PGE2 u odnosu na kontrolne ćelije ( $p < 0,05$ ). Dodavanjem neselektivnog (indometacin) ili selektivnog (NS-398) inhibitora ciklooksigenaze, utvrđeno je da je do porasta nivoa PGE2 došlo upravo dejstvom ciklooksigenaze-2, jer je NS-398 potpuno inhibirao pojavu PGE2 u kulturi. Mereći nivo prostaglandina E2 *in vitro* u kulturi ćelija koštane srži miševa, Ueda i sar. (1998.) pronašli su da je indometacin svojim dejstvom inhibirao formaciju osteoklasta u tom sistemu. Stimulisane lipopolisaharidom poreklom od *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* ćelije kulture koštane srži proizvele su PGE2 i IL-1 $\alpha$ . Postojala je dobra korelacija između količine PGE2 i broja novostvorenih osteoklasta. Trećeg i šestog dana došlo je do statistički značajnog povećanja količine novo proizvedene ciklooksigenaze-2 u kulturi. Dodavanjem anti-IL-1 $\alpha$  antitela, u kulturi je došlo do smanjenja dužine životnog veka osteoklasta. Autori nisu pokazali da PGE2 utiče na produženje životnog veka osteoklasta. Noguchi i sar. (1999.) ispitali su ulogu ciklooksigenaze-1 i ciklooksigenaze-2 na produkciju prostaglandina E2 od strane humanih fibroblasta poreklom iz periodontalnog ligamenta koji su bili stimulisani interleukinom-1 $\alpha$ , kao i regulaciju produkcije PGE2 međućelijskom interakcijom između humanih keratinocita poreklom iz gingive i ćelija periodontalnog ligamenta. Proizvodnja PGE2 od strane fibroblasta stimulisanih IL-1 $\alpha$  bila je povećana tokom vremena stimulacije. Dodavanjem neselektivnog (indometacin) i selektivnog (NS-398) inhibitora ciklooksigenaze, došlo je do inhibicije sekrecije PGE2 stimulisanih fibroblasta i to dozom od 1 $\mu$ M indometacina i od 100nM NS-398. IL-1 $\alpha$  indukovao je ekspresiju ciklooksigenaze-2 mereno putem prisustva specifične mRNK, što je dodatno pokazano supresijom mRNK od strane deksametazona. Humani keratinociti iz gingive koji su dodati kulturi fibroblasta izazvali su povećanje proizvodnje PGE2, koja je bila inhibirana dodavanjem antagoniste IL-1 $\alpha$ , čime je pokazano da upravo ovaj medijator utiče na povećanje proizvodnje PGE2 od strane keratinocita. Ova proizvodnja je takođe bila inhibirana primenom selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2. Tipton i sar. (2003.) ispitali su efekte selektivnih i neselektivnih nesteroidnih anti-inflamatornih lekova na produkciju PGE2 i sledstvenu produkciju IL-6 od strane kultivisanih gingivalnih fibroblasta ispitanika obolelih od agresivnog parodontitisa i parodontitisa udruženog sa hematološkim poremećajem. Nađeno je da je indometacin (neselektivni inhibitor) izazvao smanjenje sekrecije PGE2, ali ne i smanjenje sekrecije IL-6, dok su

selektivni inhibitori (NS-398, celekoksib i rofekoksib) izazvali smanjenje sekrecije oba medijatora. Efekat neselektivnih inhibitora nije bio posledica njihove toksičnosti, jer nisu imali negativan efekat na životni vek ispitivanih ćelijskih struktura.

Cilj istraživanja Offenbacher i sar. (1984.) bio je da se ispita poreklo, varijabilnost i klinički značaj prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti obolelih od hroničnog parodontitisa i agresivnog parodontitisa. Izmereni nivo PGE2 u gingivalnoj tečnosti i uzorcima tkiva koji su odgovarali mestima gde je uzet uzorak tečnosti, pokazao je veliki stepen korelacije ( $r = 0,925$ ), što znači da je PGE2 u gingivalnoj tečnosti porekla iz lokalnih tkiva i da nema drugih mogućih izvora osim lokalnog krvotoka. Nivo PGE2 u gingivalnoj tečnosti nije se menjao u kratkom vremenskom intervalu, ali je bez ikakvog lečenja došlo do povećanja njegovog nivoa na 55,4 ng/mL posle tri do četiri nedelje. Nivo PGE2 je kod obolelih od agresivne forme parodontitisa bio tri puta veći (144 ng/mL) u odnosu na obolele od hronične forme (57,5 ng/mL) za isti nivo gubitka kliničkog pripoja od 3 mm. Daljom analizom ustanovljena je veoma značajna korelacija između srednje vrednosti količine PGE2 u gingivalnoj tečnosti i srednje vrednosti gubitka kliničkog pripoja. Nije nađena korelacija između eritema, supuracije, krvarenja posle sondiranja ili bola i nivoa PGE2 u gingivalnoj tečnosti kod obolelih od hroničnog parodontitisa. Offenbacher i sar. (1986.) ispitali su u longitudinalnom istraživanju kakav je odnos između nivoa prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti i povećanja vrednosti (gubitak) nivoa kliničkog pripoja. Ispitanici su podvrgnuti etiološkoj fazi terapije parodontitisa, a zatim kontrolisani svaka tri meseca naredne tri godine. Na svakom kontrolnom pregledu uzimani su uzorci gingivalne tečnosti, a na mestima gde je primećen gubitak kliničkog pripoja veći od 3 mm, uzimani su dodatni uzorci, rađena dodatna mehanička terapija i nastavljeno praćenje ispitanika. Uzorci gingivalne tečnosti uzimani su mezio-vestibularno kod svakog zuba, a vrednosti PGE2 su prikazane kao srednja ukupna vrednost za datog ispitanika u dato vreme. Srednja ukupna vrednost PGE2 kod zdravih ispitanika bila je 12,4 ng/mL, što je približno vrednostima koje su dobijene kod zdravih ispitanika u ovom istraživanju. Kod obolelih od hroničnog parodontitisa bila je 56,6 ng/mL, a kod obolelih od agresivnog parodontitisa bila je 139,4 ng/mL. U trenutku kada je primećen gubitak kliničkog pripoja veći od tri milimetra kod ispitanika je izmerena srednja koncentracija PGE2 od 85 ng/mL, što je veće od srednje vrednosti u trenutku kada nije bilo gubitka kliničkog pripoja. Osim toga, srednja koncentracija PGE2 bila je povećana

u periodu koji je prethodio gubitku kliničkog pripoja. Na samom mestu gde je došlo do gubitka pripoja vrednost PGE2 bila je 305,6 ng/mL i opala je na 16 ng/mL posle terapije. Analizom merenja u grupi gde je u narednih šest meseci bilo gubitka kliničkog pripoja pokazalo se da prilikom epizode egzacerbacije parodontitisa dolazi do ukupnog opterećenja obolelog sa povećanjem srednjeg nivoa PGE2 (sa 50,7 ng/mL na 113,4 ng/mL) koje se u nekom trenutku reflektuje na pojedinačnim mestima gde dolazi do gubitka kliničkog pripoja sa naglim povećanjem vrednosti PGE2. Autori su odredili da je vrednost od 66,2 ng/mL, koja je bila vrednost od dve standardne devijacije koncentracije PGE2 kod zdravih, granična vrednost koja određuje da li će biti gubitak kliničkog pripoja kod obolelog u narednih šest meseci. Ukoliko postoji vrednost veća od 66,2 ng/mL onda postoji četrdeset sedam puta veća verovatnoća da će doći do gubitka kliničkog pripoja u narednih šest meseci. Kao test za skrining rizika od gubitka kliničkog pripoja, srednja koncentracija PGE2 ima specifičnost od 96% i senzitivnost od 76%. U istraživanju Heasman i sar. (1993.) merena je količina prostaglandina E2, interleukina-1 $\beta$ , leukotriena B4 i tromboksana B2 u gingivalnoj tečnosti ispitanika koji su prekinuli održavanje oralne higijene čime je izazvan eksperimentalni gingivitis. Uzorci gingivalne tečnosti uzimani su svakih sedam dana. Mereni su klinički parametri eritema gingive, krvarenja po sondiranju i prisustva plaka na marginalnoj gingivi. Svi parametri su beleženi kao dihotomne vrednosti (prisutan/odsutan) i izražavani kao procentulane vrednosti. Klinički eritem gingive se linearno povećavao tokom perioda od četiri nedelje od vrednosti od 0% do vrednosti od 100%. Procenat krvarenja iz gingive samo postepeno je rastao do vrednosti od 5% tokom prve tri nedelje, da bi se povećao na 25% tokom poslednje nedelje. Početni nivo prostaglandina E2 u stanju zdrave gingive bio je 20,5 ng/mL, održavao se relativno stabilno tokom tri nedelje, a onda naglo porastao na 53,5 ng/mL tokom poslednje nedelje. Porast nivoa prostaglandina E2, kao medijatora koga luče monociti na vrednosti bliske graničnoj vrednosti od 66,2 ng/mL, koja ukazuje na budući gubitak kliničkog pripoja, koincidirao je sa porastom procenta mesta koja krvare na sondiranje, što je ukazalo na gubitak integriteta epitelnog tkiva i sledstveni prelazak sa gingivitisa na parodontitis. Vrednosti od 50 ng/mL PGE2 kod obolelih od parodontitisa ukazuje na površnu inflamaciju gingivalnih tkiva, a ne na budući gubitak kliničkog pripoja. Alexander i sar. (1996.) merili su nivo prostaglandina E2 u uzorcima gingivalne tečnosti kod ispitanika koji su bili podvrgnuti parodontološkoj terapiji, koja se sastojala od nehirurške i hirurške terapije. Mereni su klinički parametri dubine džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja gingive na

sondiranje, uz uzorkovanje gingivalne tečnosti i to na inicijalnom pregledu, posle četiri nedelje od kraja etiološke faze terapije, tri meseca posle završetka hirurške terapije i u fazi održavanja šest meseci kasnije. Kod svih ispitanika došlo je statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) smanjenja procenta džepova dubine pet i više milimetara, kao i do značajnog smanjenja nivoa kliničkog pripoja i ostalih kliničkih parametara. Koncentracija PGE2 smanjila se tokom ukupnog perioda posmatranja, ali jedina značajnost je uočena u smanjenju posle hirurške terapije, dok tokom prethodnih kontrola nije pronađena statistička značajnost. Ovi rezultati su saglasni rezultatima dobijenim u ovom istraživanju. Tsai i sar. (1998.) merili su nivo prostaglandina E2 i leukotriena B4 u uzorcima gingivalne tečnosti kod ispitanika sa zdravim parodontcijumom, gingivitisom i hroničnim parodontitisom. Količine merenih medijatora su korelirane sa kliničkim parametrima: plak indeks, gingivalni indeks, dubina parodontalnih džepova i nivo kliničkog pripoja. Ispitanicima kojima je dijagnostikovano parodontitis obavljena je nehirurška terapija. Pronađene su statistički značajne razlike u količini PGE2 i LTB4 između grupa. Postojala je pozitivna korelacija između količine PGE2 i merenih kliničkih parametara. Posle primenjene terapije došlo je značajnog smanjenja srednje ukupne količine PGE2, kao i merenih kliničkih parametara, međutim nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima pre i posle lečenja, što je u saglasju sa rezultatima dobijenim u ovom istraživanju. Posle primenjene terapije došlo je do značajnog smanjenja odnosa PGE2 i LTB4 ( $p < 0,001$ ). Ovo upućuje na stepen izraženosti oboljenja. U istraživanjima efekata sistemske i lokalne primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova primećen je trend porasta koncentracije i količine prostaglandina E2 u gingivlanoj tečnosti ispitanika koji su dobijali placebo. Stoga je cilj istraživanja Preshaw i Heasman (2002.) bio da se u longitudinalnoj studiji prati srednja koncentracija PGE2 u gingivalnoj tečnosti kod ispitanika sa nelečenim hroničnim parodontitisom tokom perioda posmatranja od sto pedeset dana. Svakih trideset dana uzimani su uzorci gingivalne tečnosti, koji su ispitivani ELISA testovima. Istovremeno mereni su klinički parametri dubine parodontalnih džepova, nivoa kliničkog pripoja i krvarenja posle sondiranja. Za sve vreme ispitivanja nisu preduzimane nikakve mere lečenja oboljenja parodonticijuma, niti su objašnjene mere održavanja oralne higijene. Tokom preioda posmatranja primećen je longitudinalni i statistički značajan porast koncentracije PGE2 od početka (40,3 ng/mL) do poslednjeg dana (83,1 ng/mL). Kada su podaci izraženi kao apsolutna količina takođe je dobijen isti trend (od 14,1 ng do 26 ng). Istovremeno nije primećena promena vrednosti merenih kliničkih parametara, osim

blagog smanjenja prosečne dubine parodontalnih džepova za 0,2 mm. Imajući u vidu da autori nisu naveli rezultate korelacione analize, može se samo pretpostaviti da porast koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti nije bio u pozitivnoj korelaciji sa pogoršanjem merenih kliničkih parametara.

Abramson i sar. (1992.) proveli su istraživanje sa ciljem da ispituju efekat sistemske primene flurbiprofena na nivo prostaglandina E2 i tromboksana B2 (TxB2) u gingivalnoj tečnosti. Studija je bila postavljena kao randomizovana, dvostruko slepa i paralelna, gde je kontrolna grupa dobijala placebo, a eksperimentalna flurbiprofen u dozi od 100 mg tri puta na dan u trajanju od četrdeset dva dana. Prvih sedam i poslednjih sedam dana, od ukupno pedeset sedam, svi ispitanici su dobijali placebo tablete, tako da je bilo moguće izmeriti nivoe PGE2 i TxB2 pre primene flurbiprofena i posle sedam dana od prestanka njegove primene. Ovako je omogućeno merenje kretanja nivoa ispitivanih metabolita po prestanku dejstva leka. Gingivalna tečnost je prikupljena pomoću filter papira na odabranim zubima (17, 16, 26, 36, 37), ili na susednim zubima, u slučaju nedostatka. Nivoi ispitivanih metabolita nisu se razlikovali među grupama pre početka ispitivanja. U kontrolnoj grupi nije bilo promene u nivoima ispitivanih medijatora. U eksperimentalnoj grupi došlo je do statistički značajnog smanjenja nivoa PGE2 sa 56,8 ng/mL na 31,9 ng/mL ( $p < 0,05$ ), što je slično rezultatima koji su dobijeni u eksperimentalnoj grupi ovog istraživanja. Ovo smanjenje PGE2 bilo je statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,05$ ), što u ovom istraživanju nije bio slučaj, verovatno zbog činjenice da je meloksikam primenjen kratkoročno. Isti trend je zabeležen i za nivo TxB2. Nivo PGE2 i TxB2 povećao se sedam dana posle prestanka upotrebe flurbiprofena u eksperimentalnoj grupi na statistički značajno veće vrednosti u odnosu na period terapije ( $p < 0,05$ ). Ovaj nivo nije bio statistički značajno različit u odnosu na kontrolnu grupu u istom periodu i pokazuje da nema dugoročnog efekta flurbiprofena na metabolizam arahidonske kiseline posle prestanka njegove primene. Jeffcoat i sar. (1995.) poredili su efekat lokalne primene nesteroidnog anti-inflamatornog leka, ketorolaka, u vidu tečnosti za ispiranje usta (koncentracije 0,1%), u odnosu na sistemska primenu flurbiprofena u dozi od 50 mg dva puta na dan i u odnosu na kontrolnu, placebo, grupu. Istraživanje je trajalo šest meseci. Nije primenjena etiološka terapija parodontitisa. Nivo prostaglandina E2 u grupi koja je primala ketorolak značajno se smanjio posle tri meseca ( $p < 0,001$ ) i posle šest meseci. U grupi koja je primala flurbiprofen nije bilo značajne promene nivoa PGE2 tokom svih šest

meseci, dok je u kontrolnoj grupi došlo do značajnog povećanja nivoa PGE2 tokom istraživanja ( $p = 0,012$  posle tri i  $p = 0,023$  posle šest meseci). Grupa koja je dobijala terapiju ketorolakom je posle tri meseca imala najveće smanjenje nivoa PGE2 u gingivalnoj tečnosti i istovremeno najmanji gubitak alveolarne kosti za isti period. Ovde ponovo postoji razlika u odnosu na rezultate dobijene u ovom istraživanju, pre svega zbog produžene primene lekova. Cavannaugh i sar. (1998.) ispitali su odnos između količine prostaglandina E2 i interleukina-1 $\beta$  sa metaboličkim dešavanjima u alveolarnoj kosti na istom uzorku iz istraživanja Jeffcoata i sar. (1995.). Oni su pronašli značajnu korelaciju između srednje količine prostaglandina E2 i interleukina-1 $\beta$  i maksimalnog gubitka koštane mase ( $r = 0,84$  za  $p = 0,001$  i  $r = 0,85$  za  $p < 0,005$ , respektivno). Imajući u vidu da lipopolisaharid indukuje proizvodnju interleukina-1 $\beta$  koji onda indukuje proizvodnju prostaglandina E2, ispitana je i korelacije srednje koncentracije ova dva medijatora. U kontrolnoj grupi nađena je statistički značajna međusobna korelacija. U grupi tretiranoj ketorolakom nije nađena korelacija. Ovaj nedostatak korelacije objašnjen je farmakološkim delovanjem leka, kojim je suzbijena proizvodnja PGE2. Preshaw i sar. (1998.) su u svom istraživanju vršili merenja promene koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti ispitanika koji su ispirali usta tečnošću koja je sadržavala 0,1% ketorolak trometamin. Svi ispitanici su imali postavljenu dijagnozu srednje uznapredovalog hroničnog parodontitisa. Obe grupe ispitanika bile su odabrane na osnovu prethodnih ispitivanja srednjeg nivoa PGE2, gde je bila postavljena donja granica od 30 ng/mL. Prvog dana uzeti su uzorci gingivalne tečnosti i podeljen je placebo rastvor u obe grupe. Posle četrnaest dana eksperimentalnoj grupi je dodeljen rastvor sa ketorolakom, a kontrolnoj placebo. Posle dvadeset osam dana prikupljeni su uzorci gingivalne tečnosti i podeljen je placebo rastvor u obe grupe. Posle četrdeset dva dana prikupljeni su uzorci gingivalne tečnosti. Rezultati su pokazali da je rastvor za ispiranje usta sa ketorolakom sprečavanja progresivnog porasta koncentracije PGE2 u gingivalnoj tečnosti, koji je primećen u placebo grupi, gde je došlo do statistički značajnog povećanja koncentracije PGE2 ( $p < 0,01$ ). U eksperimentalnoj grupi srednje koncentracije PGE2 nisu se statistički značajno povećale dvadeset osmog i četrdeset drugog dana u odnosu na prvi dan ( $p > 0,53$ ). Paquette i sar. (2000.) ispitivali su farmakodinamske efekte različitih koncentracija ketorolaka u oralnom gelu (0,5%, 1%, 1% alternativna formulacija i 2%) u poređenju sa sistemskom primenom istog agensa u dozi od 25 mg dva puta dnevno. Ukupni farmakološki tretman trajao je dve nedelje. Ispitivan je efekat leka na nivo prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti kratkoročno, u



satima posle aplikacije, i dugoročno sedam dana posle poslednje aplikacije. U svim grupama došlo je do smanjenja nivoa PGE2 tokom perioda neposredno posle aplikacije i nije bilo značajne razlike među grupama, što je u saglasju sa smanjenjem koje je dobijeno u eksperimentalnoj grupi iz ovog istraživanja. U uzorku uzetom sedam dana po prestanku terapije primećeno je povećanje nivoa PGE2 u gingivalnoj tečnosti u odnosu na početne nivoe. Vardar i sar. (2003.) ispitali su efekte nimezulida, selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, i naproksena, neselektivnog inhibitora obe forme ciklooksigenaze, kao dodatka nehirurškoj terapiji hroničnog parodontitisa na količinu PGE2 u tkivu gingive. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe, dve eksperimentalne, jedna placebo i jedna kontrolna-zdrava. U odnosu na početnu, količina prostaglandina E2 u gingivalnom tkivu desetog dana bila je u grupi sa nimezulidom statistički neznačajno ( $p > 0,05$ ) manja, u grupi sa naproksenom statistički značajno manja ( $p = 0,0051$ ), dok je u placebo grupi bila značajno veća ( $p = 0,0093$ ). U odnosu na vrednosti u zdravoj kontrolnoj grupi desetog dana, količina PGE2 u grupi sa nimezulidom bila je značajno veća ( $p = 0,0052$ ), u grupi sa naproksenom nije bilo razlike, a u placebo grupi bila je statistički značajno veća ( $p = 0,0002$ ). Kurtis i sar. (2007.a) ispitali su efekat sistemske primene flurbiprofena kao dodatka nehirurškoj terapiji na dve grupe pacijenata sa hroničnim parodontitisom, od koji je jedna bila grupa pušača, a druga nepušača. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe, po dve pušačke i dve nepušačke. U svakoj grupi nalazila se jedna eksperimentalna grupa, koja je dobijala dodatnu terapiju flurbiprofenom, i jedna kontrolna grupa, koja je dobijala placebo. Flurbiprofen je primenjen u dozi od 100 mg, dva puta na dan, tokom deset dana. Nije nađena statistički značajna razlika u nivou prostaglandina E2 između eksperimentalne i kontrolne podgrupe grupe nepušača, ali je postojala razlika između odgovarajućih podgrupa u grupi pušača ( $p < 0,05$ ). Nije nađena statistički značajna razlika u nivou PGE2 između eksperimentalne podgrupe nepušača i odgovarajuće podgrupe pušača, niti između kontrolne podgrupe pušača i kontrolne grupe nepušača. Buduneli i sar. (2010.) ispitali su dejstvo meloksikama u deset dnevnih doza od 7,5 mg uz primenu mehaničke obrade parodontalnih džepova na kliničke parametre i nivo prostaglandina E2 kod obolelih od hroničnog parodontitisa. Mehanička obrada parodontalnih džepova je u prvom eksperimentalnom periodu, koji je trajao deset dana, bila ograničena samo na dva zuba koji su odabrani za merenje svih parametara i uzimanje uzoraka gingivalne tečnosti. Tek kasnije je vršena obrada džepova oko ostalih zuba. Autori su u uzrocima gongivalne tečnosti pronašli prostaglandin E2. Međutim, nisu pronašli statistički značajne razlike u

totalnim količinama i koncentracijama PGE2 između grupa ni na kontrolnom pregledu posle deset ni posle dvadeset osam dana ( $p > 0,05$ ). Takođe, nije zapažena promena količine niti koncentracije PGE2 unutar grupa na kontrolnim pregledima ( $p > 0,05$ ).

Rezultati Spirmanove korelacione analize u ovom istraživanju su pokazali da je postojala statistički značajna pozitivna korelacija ( $p < 0,05$ ) između smanjenja vrednosti plak indeksa i indeksa krvarenja iz gingive unutar eksperimentalne grupe. Takođe, postojala je statistički značajna pozitivna korelacija ( $p < 0,05$ ) između smanjenja vrednosti plak indeksa i smanjenja dubine kategorije dubokih parodontalnih džepova unutar sve tri posmatrane grupe. Ovakva korelacija dodatno daje na značaju provođenju mera adekvatne oralne higijene čiji najveći efekat se, gledajući rezultate ovog istraživanja, dobija upravo u najkritičnijim, dubokim, parodontalnim džepovima. U kontrolnoj grupi smanjenje vrednosti plak indeksa bilo je u statistički pozitivnoj korelaciji ( $p < 0,05$ ) sa smanjenjem vrednosti gingivalnog indeksa i smanjenjem vrednosti nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima.

Rezultati Spirmanove korelacione analize između smanjenja vrednosti koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti i svih posmatranih kliničkih parametara pokazala je da nije postojala statistički značajna korelacija ( $p < 0,05$ ), osim što je postojala statistički značajna korelacija ( $p < 0,05$ ) sa smanjenjem nivoa kliničkog pripoja u dubokim parodontalnim džepovima u kontrolnoj grupi. Ovaj pojedinačni izuzetak je zasigurno posledica velike standardne devijacije u vrednostima koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti. Drugi autori koji su prikazali rezultate korelacione analize između ovih parametara, a u dostupnoj literaturi je nađen ovakav rezultat samo u radovima Offenbacher i sar. (1984.) i Tsai i sar. (1998.), došli su do sličnih rezultata u svojim istraživanjima. U radu Preshaw i Heasman (2002.) autori nisu naveli rezultate korelacione analize, te se može samo pretpostaviti da porast koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti nije bio u pozitivnoj korelaciji sa pogoršanjem merenih kliničkih parametara.

Upotreba meloksikama kao dodatne terapije jednoseansnoj obradi parodontalnih džepova pokazala se kao delotvorna posmatrano kroz smanjenje koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti i poboljšanje kliničkih parametara. Ovaj vid terapije dao je pozitivne i zadovoljavajuće kliničke rezultate. Ovaj rezultat nije se razlikovao kada je upoređen sa druga dva, standardna, pristupa etiološkoj fazi terapije

hroničnih parodontitisa. Takođe, nije postojala značajna razlika ni između dva standardna pristupa bez upotrebe medikamenata.

## VII ZAKLJUČAK

U delu dostupne literature meloksikam se preporučuje za upotrebu u etiološkoj fazi terapije hroničnog parodontitisa zbog svog pozitivnog dejstva kako na kliničke parametre, tako i na koncentraciju prostaglandina E2. Međutim, u nekim istraživanjima postoje podaci koji ne potvrđuju opravdanost njegovog korišćenja.

Iz tih razloga cilj ovog istraživanja bio je da se određenim kliničkim protokolom utvrdi da li postoji dovoljno dokaza za primenu meloksikama u etiološkoj fazi terapije obolelih od hroničnog parodontitisa.

U ovom istraživanju, kada je dat kratkotrajno kao dodatna terapija jednoseansnoj mehaničkoj obradi parodontalnih džepova, meloksikam je doveo do značajnog smanjenja koncentracije prostaglandina E2 u gingivalnoj tečnosti i poboljšanja kliničkih parametara.

Iz dobijenih rezultata proizilazi da se jednoseansna terapija obrade parodontalnih džepova kombinovana sa primenom meloksikama može primenjivati u svakodnevnoj praksi kao ravnopravna procedura, mada nema prednosti nad standardno korišćenim metodama lečenja.

## VIII LITERATURA

Abramson MM, Wolff LF, Offenbacher S, Aeppli DM, Hardie ND, Friedman HM. Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and thromboxane levels in humans. *Journal of Periodontal Research*. 1992;27:539-543.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*. 1975;25(4):229-235.

Alani A, Seymour R. Systemic medication and the inflammatory cascade. *Periodontology 2000*. 2014;64:198-210.

Alexander DCC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Cohen ME. Interleukin-1 beta, prostaglandin E2 and immunoglobulin G subclasses. I gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *Journal of Periodontology*. 1996;67:755-762.

Appatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. 1. Clinical findings. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004a;31:132-140.

Appatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. 2. Microbiological findings. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004b;31:141-148.

Aras H, Caglayan F, Guncu GN, Berberoglu A, Kilinc K. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology*. 2007;78:868-873.

Bezerra MM, de Lima V, Alencar VBM, Vieira IB, Brito GAC, Ribeiro RA, Rocha FAC. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*. 2000;71:1009-1014.

Bichara J, Greenwell H, Drisko C, Wittwer JW, Vest TM, Yancey J, Goldsmith J, Rebitksi G. The effect of postsurgical naproxen and a bioabsorbable membrane on osseous healing in intrabony defects. *Journal of Periodontology*. 1999;70:869-877.

Bollen CML, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirinen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25:56-66.

Bollen CML, Vadekerckhove BNA, Papaioannou W, Van Eldere J, Quirynen M. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study: long-term microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*. 1996;23:960-970.

Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *Journal of Periodontology*. 2002;73:103-109.

Buduneli N, Buduneli E, Cetin EO, Kirilmaz L, Kutukculer. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin 1 beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*. 2010;11(11):1805-1812.

Cavanaugh Jr PF, Meredith MP, Buchanan W, Doyle MJ, Reddy MS, Jeffcoat MK. Coordinate production of PGE2 and IL-1 $\beta$  in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *Journal of Periodontal Research*. 1998;33:75-82.

Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke T. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2014;64:57-80.

Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2003;31:167-180.

Chapple IL, Cross IA, Glenwright HD, Matthews JB. Calibration and reliability of the Periotron 6000 for individual crevicular fluid samples. *Journal of Periodontal Research*. 1995;30:73-79.

de Vasconcelos Gurgel BC, Duarte PM, Nociti Jr.FH, Sallum EA, Casati MZ, Sallum AW, de Toledo S. Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on

the progression of experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*. 2004;75:1613-1618.

Dewhirst FE, Moss DE, Offenbacher S, Goodson JM. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. *Journal of Periodontal Research*. 1983;18:156-163.

Dietrich JW, Goodson JM, Raisz LG. Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins*. 1975;10:231-238.

Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000. 2001;25:77-88.

Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(6):433-442.

Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *Gut*. 2002;50(suppl III):iii25-iii30.

Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles of COX-2 inhibitors and proton pumps inhibitors. *Gut*. 2003;52:600-608.

Heasman PA, Benn DK, Kelly PJ, Seymoir RA, Aitken D. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20:457-464.

Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of IL-1b, LTB4, PGE2, TXB2 and TNFalpha in experimental gingivitis in humans. *Journal of Periodontal Research*. 1993;28:241-247.

Heasman PA, Offenbacher S, Collins JG, Edwards G, Seymour RA. Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20:732-738

Heasman PA, Seymour RA. The effect of systemically-administered non-steroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) on experimental gingivitis in humans. *Journal of Clinical Periodontology*. 1989;16:551-556.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegrin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of bone and mineral research*. 2000;15(1):2-12.

Holzhausen M Spolidorio DMP, Muscara MN, Hebling J, Spolidorio LC. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2005;40:208-211.

Holzhausen M, Rossa Jr.C, Marcantonio Jr.E, Nassar PO, Spolidorio DMP, Spolidorio LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*. 2002;73:1030-1036.

Howell TH, Fiorellini J, Weber HP, Williams RC. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in Beagle dogs. *Journal of Periodontal Research*. 1991;26:180-183.

Howell TH, Jeffcoat MK, Goldhaber P, Reddy MS, Kaplan ML, Johnson HG, Hall CM, Williams RC. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. *Journal of Periodontal Research*. 1991;26:498-501.

Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Winnawisuite A, Waite P, Palcanis K, Cogen R, Williams RC, Basch C. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 1991;26:415-421.

Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP, Nelson SL, Goodale MB, Wehmeyer KR. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *Journal of Periodontology*. 1995;66:329-338.

Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, English R, Goldhaber P. Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *Journal of Clinical Periodontology*. 1988;23:381-385.

Jervoe-Storm P-M, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *Journal of Clinical Periodontology*. 2006;33:209-215.



Johnson RH, Armitage GC, Francisco C, Page RC. Assessment of the efficacy of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, Naprosyn, in the treatment of gingivitis. *Journal of Periodontal Research*. 1990;25:230-235.

Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2007;43:294-315.

Kirkwood KL, Taba MJr, Rossa CJr, Preshaw PM, Giannobile WV. Molecular biology of the host-microbe interaction in periodontal diseases: selected topics. In Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA eds. *Carranza's Clinical Periodontology 10th ed*. St, Louis:Saunders Elsevier, 2006;259-274.

Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*. 1970;86:1436-1440.

Kornman KS, Blodgett RF, Brunsvold M, Holt SC. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. *Journal of Periodontal Research*. 1990;25:300-307.

KoshyG, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:734-743.

Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase 1 periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *Journal of Periodontology*. 2007;78:104-111.

Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pinar S, Demirel I, Toyman U. GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planing accompanied by systemic use of flurbiprofen. *Journal of Periodontology*. 2007;78:1954-1961.

LoeH, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1963;21:533-551.

Mongardini C, Van Steenberghe, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-

onset periodontitis. 1. Long-term clinical observations. *Journal of Periodontology*. 1999;70:632-645.

Morton RS, Dongari-Bagtzoglou. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *Journal of Periodontology*. 2001;72:461-469.

Ng VW-K, Bissada NF. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *Journal of Periodontology*. 1998;69:772-776.

Noguchi K, Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007;43:85-101.

Noguchi K, Shitashige M, Ishikawa I. Involvement of cyclooxygenase-2 in interleukin-1 $\alpha$ -induced prostaglandin production by human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontology*. 1999;70:902-908.

Noguchi K, Shitashige M, Yanai M, Morita I, Nishihara T, Murota S, Ishikawa I. Prostaglandin production via induction of cyclooxygenase-2 by human gingival fibroblasts stimulated with lipopolysaccharides. *Inflammation*. 1996;20(5):555-568.

Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *Journal of Periodontology*. 1979;50:450-461.

O'Brein P, Roszkowsky MT, Wolff LF, Hinrichs JE, Hargreaves KM. Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, immunoreactive leukotriene and pain after periodontal surgery. *Journal of Periodontology*. 1996;67:1307-1316.

Offenbacher S. Periodontal disease: pathogenesis. *Annals of Periodontology*. 1996;1:821-878.

Offenbacher S, Collins JG, Heasman PA. Diagnostic potential of host response mediators. *Advances in Dental Research*. 1993;7(2):175-181.

Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *Journal of Periodontology*. 1993;64:432-444.

Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD, Johnson HG, Hal CM, McClure H, Orkin JL, Strobert EA, Green MD. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in *Macaca mulatta*. *Journal of Periodontal Research*. 1989;24:63-74.

Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*. 1984;19:1-13.

Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *Journal of Periodontal Research*. 1986;21:101-112.

Offenbacher S, Salvi GE. Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clinical Infection Diseases*. 1999;28:505-513.

Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, Smith MA, Hall CM, Johnson HG, Goldhaber P. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *Journal of Periodontal Research*. 1992;27:207-213.

Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM, Dionisio TJ, Cestari TM, Taga R, Amarai SL, Santos CF. COX-2 inhibition decreases VEGF expression and alveolar bone loss during the progression of experimental periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*. 2008;79:1062-1069.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation*. 1976;33:235-249.

Palmer RJr. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontology 2000*. 2014;64:20-39.

Paquette DW, Lawrence HP, Maynor GB, Wilder R, Binder TA, Troullos E, Annett M, Friedman M, Smith PC, Offenbacher S. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27:558-566.

Preshaw PM, Heasman PA. Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: observations in untreated chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29:15-20.

Preshaw PM, Lauffart B, Brown P, Zak E, Heasman PA. Effects of ketorolac tromethamine mouthrinse (0,1%) on crevicular fluid prostaglandin E2 concentrations in untreated chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 1998;69:777-783.

Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research*. 1995;74(8):1459-1467.

Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, Van Eldere J, Van Steenberghe D. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27:578-589.

Quirynen M, Mongardini C, Pauwels M, Bollen CML, Van Eldere J, van Steenberghe D. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. 2. Long-term impact on microbial load. *Journal of Periodontology*. 1999;70:646-656.

Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, van Steenberghe D. Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2006;33:639-647.

Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000*. 2002;28:72-90.

Reddy MS, Palcanis KG, Barnett ML, Haigh S, Charles CH, Jeffcoat MK. Efficacy of meclofenamate sodium (Meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20:635-640.

Roux S, Orcel P. Bone loss factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Research*. 2000;2:451-456.

Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32(Suppl. 6):108-129.

Sekino S, Romberg P, Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:182-187.

Shoji M, Tanabe N, Mitsui N, Tanaka H, Suzuki N, Takeichi O, Sugaya A, Maeno M. Lipopolysaccharide stimulates the production of prostaglandin E2 and the receptor Ep4 in osteoblasts. *Life Sciences*. 2006;78:2012-2018.

Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition . *Acta Odontologica Scandinavica*. 1964;22:121-135.

Taiyeb Ali TB, Waite IM. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20:723-728.

Tipton DA, Flynn JC, Stein SH, Dabbous MKh. Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease interleukin-1 $\beta$ -stimulated prostaglandin E2 and IL-6 production by human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*. 2003;74:1754-1763.

Toker H, Marakoglu I, Poyraz O. Effect of meloxicam on gingival crevicular fluid IL-1 $\beta$  and IL1 receptor antagonist levels in subjects with chronic periodontitis, and its effects on clinical parameters. *Clinical Oral Investigations*. 2006;10:305-310.

Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E, Wennstrom JL. Full-mouth ultrasonic debridement and risk of disease recurrence: a 1-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*. 2006;33:626-631.

Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *Journal of Dentistry*. 1998;26:97-103.

Ueda N, Koide M, Ohguchi M, Ishihara Y, Noguchi T, Okahashi N, Nishihara T. Involvement of PGE2 and IL-1 $\alpha$  in the differentiation and survival of osteoclasts induced by lipopolysaccharide from *A. actinomycetemcomitans* Y4. *Journal of Periodontal Research*. 1998;33:509-516.

Vandekerckhove BNA, Bollen CM, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M. Full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observations of a pilot study. *Journal of Periodontology*. 1996;67(12):1251-1259.

Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2 $\alpha$  and clinical parameters of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2003;74:57-63.

Weeks-Dybvig M, Sanavi F, Zander H, Rifkin BR. The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 1982;17:90-100.

Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:851-859.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell H, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, Reddy MS, Goldhaber P. Altering the progression of human alveolar bone loss with non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *Journal of Periodontology*. 1989;60:485-490.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Hall CM, Johnson HG, Wechter WJ, Goldhaber P. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. *Journal of Periodontal Research*. 1987;22:403-407.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Reddy MS, Johnson HG, Hall CM, Goldhaber P. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *Journal of Periodontal Research*. 1988 ;23:166-169.

Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Reddy MS, Johnson HG, Hall CM, Goldhaber P. Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Journal of Periodontal Research*. 1988;23:225-229.

Williams RC, Jeffcoat MK, Wechter WJ, Johnson HG, Kaplan ML, Goldhaber P. Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in beagles. *Journal of Periodontal Research*. 1984;19:633-637.

Williams RC, Offenbacher S, Jeffcoat MK, Howell TH, Johnson HG, Hall CM, Wechter WJ, Goldhaber P. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. *Journal of Periodontal Research*. 1988;23:134-138.

Yen Ac, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2008;79:104-113.