

UNIVERZITET U BEOGRADU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Stefan I. Sredojević

**Ispitivanje efekata kauzalne terapije parodontitisa
kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Stefan I. Sredojević

Evaluation of the effects of non-surgical periodontal
therapy in patients with systemic sclerosis

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentori:

Prof. dr Nataša Nikolić Jakoba

Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu

Doc. dr Slavica Pavlov Dolijanović

Docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju

Članovi komisije:

Prof. dr Zoran Aleksić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu

Prof. dr Jelena Roganović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Katedra za stomatološku farmakologiju

Prof. dr Goran Radunović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju

Doc. dr Aleksandar Jakovljević, docent, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Katedra za patološku fiziologiju

Doc. dr Marija Milić, docent, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Katedra za fiziologiju

Datum odbrane:

Najveću zahvalnost dugujem svojim mentorima, prof. dr Nataši Nikolić Jakobi i doc. Dr Slavici Pavlov Dolijanović na posvećenosti i zalaganju koje su mi bile od izuzetne važnosti tokom ovog istraživačkog procesa. Zahvaljujući vašim savetima, stekao sam dragoceno znanje i veštine koje će mi koristiti u daljem napredovanju i radu.

Zahvalan sam i članovima Komisije, profesoru Aleksić Zoranu, profesorki Roganović Jeleni, profesoru Radunović Goranu, docentu Jakovljević Aleksandru i docentkinji Milić Mariji što su prihvatili da budu u Komisiji za odbranu ove doktorske disertacije i uložili vreme i trud za njeno korigovanje.

Veliku zahvalnost dugujem profesorki Roganović Jeleni i doktorki Barać Mileni na pomoći prilikom laboratorijske analize uzoraka.

Zahvaljujem se i svim koleginicama i kolegama Klinike za parodontologiju i oralnu medicinu, Stomatološkog fakulteta na neizmernoj pomoći i podršci tokom sprovođenja ovog kliničkog istraživanja.

Doktorsku disertaciju posvećujem:

Svojim RODITELJIMA jer su se celoga života trudili da me usmere na pravi put.

Svome BRATU jer je uvek uz mene.

Svojoj ŽENI MILENI jer donosi ljubav i radost.

Svojim ĆERKAMA UNI i IVI jer u životu sve stvari čine vrednijim.

ISPITIVANJE EFEKATA KAUZALNE TERAPIJE PARODONTITISA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE

Sažetak

Uvod: Sistemska skleroza je retko autoimuno oboljenje iz grupe reumatskih bolesti koje se karakteriše vaskulopatijom i tkivnom fibrozom. Zbog visoke prevalence parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze u odnosu na sistemski zdrave ispitanike, sistemska skleroza je svrstana u grupu sistemskih bolesti koja mogu imati uticaj na destrukciju parodontalnih tkiva. Jedna od zajedničkih patogenetskih karakteristika sistemske skleroze (SSc) i parodontitisa je destrukcija tkiva posredovana slobodnim radikalima i hroničnom inflamacijom. Iako patogeneza ni sistemske skleroze niti parodontitisa nije u potpunosti razjašnjena, značajna uloga pripada oksidativnom stresu koji nastaje kao posledica poremećaja balansa između slobodnih radikala i kapaciteta antioksidativnog sistema. Antioksidativni sistem pljuvačke sastoji se iz enzima koji vrše neutralizaciju slobodnih radikala (glutation peroksidaza (GSH) i superoksid dizmutaza (SOD)) i neenzimskog sistema zaduženog za neutralizaciju sekundarnih produkata oksidacije čiju osnovu čini mokraćna kiselina (MK). Prisustvo nekompenzovanih slobodnih radikala može uzrokovati destrukciju tkiva bilo direktnom reakcijom sa ćelijama ili posredno, oslobađanjem proinflamatornih citokina. Važnu ulogu u razvoju hronične inflamacije i fibroze takođe imaju signalni molekuli kao što su: faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), vakularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), interleukin 17 (IL-17) i transformišući faktor rasta beta (TGF- β). Pod kontrolom ovih medijatora inflamacije dolazi do povećanja vrednosti serumskih markera sistemske inflamacije poput C-reaktivnog proteina (CRP) i brzine sedimentacije eritrocita (SE).

Cilj: Evaluacija kliničkog parodontalnog statusa, nivoa antioksidanasa (GSH, SOD, MK) u nestimulisanoj pljuvački, citokina (TNF- α , VEGF, TGF- β , IL-17) u gingivalnoj tečnosti i markera sistemske inflamacije u serumu (CRP i SE) kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze sa parodontitisom i sistemski zdravih pacijenata sa i bez parodontitisa, pre i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa.

Materijal i metode: U istraživanje je bilo uključeno 20 pacijenata obolelih od sistemske skleroze i parodontitisa (grupa SSc), 20 sistemski zdravih pacijenata obolelih od parodontitisa (grupa P) i 20 sistemski zdravih ispitanika sa zdravim parodontijumom (grupa K). Klinički parodontalni parametri (dubina sondiranja (DS), nivo ivice gingive (NIG), nivo pripojnog epitela (NPE), krvarenje gingive na provokaciju (KNP)) i plak indeks (PI) evaluirani su na inicijalnom pregledu i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa. Koncentracije antioksidanata (GSH, SOD, MK) u nestimulisanoj salivi, citokina (TNF α , VEGF, TGF- β , IL-17) u gingivalnoj tečnosti i sistemskih markera inflamacije (CRP, SE) u serumu određivane su neposredno pre i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa.

Rezultati: Kod pacijenata u SSc grupi na inicijalnom pregledu zabeležene su značajno veće srednje vrednosti NPE i NIG ($p \leq 0,001$), značajno veća specifična aktivnost GSH i SOD ($p \leq 0,001$ i $p = 0,021$) u nestimulisanoj salivi, kao i veća koncentracija TGF- β u gingivalnoj tečnosti ($p = 0,025$) u odnosu na P grupu. Statistički značajno veća vrednosti serumskog CRP-a uočena je u SSc i P grupi u odnosu na K grupu ($p \leq 0,001$), dok razlika između SSc i P grupe nije bila statistički značajna ($p = 0,785$). Komparacijom preterapijskih vrednosti SE između tri ispitivane grupe, detektovana je veća srednja vrednost u SSc grupi u odnosu na K grupu ($p = 0,008$). Kauzalna terapija parodontitisa kod ispitanika u SSc grupi rezultirala je značajnim smanjenjem srednjih vrednosti KNP i PI ($p = 0,008$ i $p \leq 0,001$), povećanjem specifične aktivnosti GSH i MK u nestimulisanoj salivi ($p \leq 0,001$), kao i smanjenjem ukupne količine VEGF, TGF- β i IL-17 u gingivalnoj tečnosti ($p = 0,08$; $p = 0,003$; $p = 0,048$; redom). Statistički značajno smanjenje koncentracije VEGF-a ($p = 0,05$ i $p = 0,042$), uz značajno povećanje koncentracije TGF- β 1 ($p = 0,018$ i $p = 0,011$) u gingivalnoj tečnosti

detektovano je unutar SSc i P grupe nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa. Takođe, unutar SSc i P grupe detektovana je značajna redukcija vrednosti serumskog CRP-a ($p \leq 0,001$) i SE ($p \leq 0,001$ i $p = 0,02$) nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa.

Zaključak: Kauzalna terapija parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze rezultuje smanjenjem vrednosti kliničkih parodontalnih parametara (KNP i PI), porastom specifične aktivnosti salivarnih antioksidanasa (GSH, MK), te smanjenjem koncentracije proinflamatornog VEGF-a uz porast koncentracije antiinflamatornog TGF- β 1 u gingivalnoj tečnosti. Takođe, kauzalna terapija parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom doprinosi redukciji markera sistemske inflamacije u serumu (CRP i SE). Sve ovo ukazuje na značaj kauzalne terapije parodontitisa u poboljšanju antioksidativnog kapaciteta pljuvačke i antiinflamatornog statusa parodontijuma, ali i kontroli sistemske inflamacije kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze.

Ključne reči: parodontitis, sistemska skleroza, salivarni antioksidansi, proinflamatorni citokini, kauzalna terapija parodontitisa, C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita

Naučna oblast: Medicinske nauke-stomatologija

Uža naučna oblast: Bazične i kliničke stomatološke nauke

UDK broj: 616.314-089.843:615.273(043.3)

EVALUATION OF THE EFFECTS OF NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Abstract

Background: Systemic sclerosis is a rare autoimmune disease from the group of rheumatic diseases characterized by vasculopathy and tissue fibrosis. Due to the high prevalence of periodontitis in patients with systemic sclerosis compared to systemically healthy individuals, systemic sclerosis is classified as a systemic disease that can have an impact on the destruction of periodontal tissue. Tissue destruction mediated by free radicals and chronic inflammation is a common pathogenetic characteristic of systemic sclerosis and periodontitis. Although the pathogenesis of both, systemic sclerosis and periodontitis is not fully elucidated, oxidative stress plays a significant role, which arises as a result of an imbalance between free radicals and the capacity of the antioxidant system. The salivary antioxidant system consists of enzymes that neutralize free radicals (glutathione peroxidase (GPX), and superoxide dismutase (SOD)), and a non-enzymatic system responsible for neutralizing secondary oxidation products, primarily uric acid (UA). The presence of uncompensated free radicals can cause tissue destruction either through direct reactions with cells or indirectly through the release of proinflammatory cytokines. Signaling molecules that play an important role in the development of chronic inflammation and fibrosis include tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 17 (IL-17), and transforming growth factor beta (TGF- β). Under the control of these inflammatory mediators, there is an increase in the values of systemic inflammation markers in the serum such as C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Aim: The evaluation of clinical periodontal status, antioxidant levels (GPX, SOD, UA) in unstimulated saliva, cytokines (TNF- α , VEGF, TGF- β 1, IL-17) in gingival crevicular fluid (GCF) and markers of systemic inflammation in serum (CRP and ESR) in systemic sclerosis patients with periodontitis, and systemically healthy patients with and without periodontitis, before and after the completion of non-surgical periodontal therapy.

Material and methods: The study included 20 patients with systemic sclerosis, and periodontitis (SSc group), 20 systemically healthy patients with periodontitis (P group), and 20 systemically healthy patients with healthy periodontium (C group). Clinical periodontal parameters (probing depth (PD), gingival margin level (GML), clinical attachment level (CAL), gingival bleeding on probing (BOP), and plaque index (PI)) were evaluated at the initial examination and two months after the completion of non-surgical periodontal therapy. Concentrations of antioxidants (GPX, SOD, UA) in unstimulated saliva, cytokines (TNF- α , VEGF, TGF- β 1, IL-17) in GCF and systemic inflammation markers (CRP, ESR) in the blood were determined immediately before and two months after completion of non-surgical periodontal therapy.

Results: In patients in the SSc group significantly higher mean values of CAL and GML ($p \leq 0.001$), significantly higher specific activity of GPX and SOD ($p \leq 0.001$ and $p = 0.021$) in unstimulated saliva, as well as higher concentration of TGF- β in gingival fluid ($p = 0.025$) were recorded at the initial examination compared to the P group. Statistically significantly higher values of serum CRP were observed in the SSc and P groups compared to the C group ($p \leq 0.001$), while the difference between the SSc and P groups was not statistically significant ($p = 0.785$). By comparing the pre-therapy values of ESR between the three examined groups, a higher mean value was detected in the SSc group compared to the C group ($p = 0.008$). Non-surgical therapy of

periodontitis in subjects in the SSc group resulted in a significant decrease in mean values of BOP and PI ($p = 0.008$ and $p \leq 0.001$), an increase in specific activity of GPX and UA in unstimulated saliva ($p \leq 0.001$), as well as a decrease in the total amount of VEGF, TGF- β 1, and IL-17 in GCF ($p = 0.08$; $p = 0.003$; $p = 0.048$; respectively). A statistically significant decrease in the concentration of VEGF ($p = 0.05$ and $p = 0.042$), along with a significant increase in the concentration of TGF- β 1 ($p = 0.018$ and $p = 0.011$) in GCF was detected within the SSc and P groups two months after non-surgical periodontal therapy. Also, a significant reduction in the values of serum CRP ($p \leq 0.001$) and ESR ($p \leq 0.001$ and $p = 0.02$) was detected within the SSc and P groups after non-surgical therapy of periodontitis.

Conclusion: Non-surgical periodontal therapy in patients with systemic sclerosis resulted in a reduction of clinical periodontal parameters (BOP and PI), an increase in specific activity of salivary antioxidants (GPX and UA), as well as a decrease in the concentration of the proinflammatory VEGF along with an increase in the concentration of the anti-inflammatory TGF- β in GCF. Additionally, non-surgical periodontal therapy contributed to the reduction of markers of systemic inflammation in serum (CRP and ESR) of patients with SSc. All of this indicates the importance of non-surgical periodontal therapy in improving the antioxidative capacity of saliva and anti-inflammatory status of the periodontium, as well as in controlling systemic inflammation in patients with systemic sclerosis.

Keywords: periodontitis, systemic sclerosis, salivary antioxidants, proinflammatory cytokine, non-surgical periodontal therapy, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate

Scientific field: Medical sciences-dentistry

Scientific field specialized: Basic and clinical dental sciences

UDK number: 616.314-089.843:615.273(043.3)

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Parodontitisi | 2 |
| 1.2 Patogeneza parodontitisa | 4 |
| 1.3 Sistemska skleroza | 7 |
| 1.4 Patogeneza sistemske skleroze | 11 |
| 1.5 Povezanost sistemske skleroze i parodontitisa | 12 |
| 1.6 Uloga oksidativnog stresa u patogenezi parodontitisa i sistemske skleroze ... | 14 |
| 1.7 Salivarni antioksidansi | 15 |
| 1.8 Kauzalna terapija parodontitisa | 15 |
| 1.9 Zarastanje parodontalne rane nakon kauzalne terapije parodontitisa | 17 |
| 1.10 Značaj kauzalne terapije parodontitisa u prevenciji sistemskih oboljenja .. | 17 |
| | |
| 2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 19 |
| | |
| 3. MATERIJAL I METODE | 21 |
| 3.1 Izbor pacijenata i randomizacija | 22 |
| 3.2 Klinički reumatološki pregled | 25 |
| 3.3 Klinički stomatološki pregled | 25 |
| 3.3.1 Ekstraoralni klinički pregled | 25 |
| 3.3.2 Intraoralni klinički pregled | 27 |
| 3.4 Laboratorijska ispitivanja | 27 |
| 3.5 Analiza uzoraka pljuvačke | 28 |
| 3.6 Analiza uzoraka gingivalne tečnosti | 29 |
| 3.7 Kauzalna terapija parodontitisa | 29 |
| 3.8 Evaluacija efekata kauzalne terapije parodontitisa | 30 |
| 3.9 Statističke analize podataka | 31 |
| | |
| 4. REZULTATI | 32 |
| 4.1 Podaci o ispitanicima | 33 |
| 4.2 Dentalni i parodontalni status ispitanika pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa | 35 |
| 4.3 Specifična aktivnost salivarni antioksidanasa pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa | 39 |
| 4.4 Vrednosti ispitivanih citokina u gingivalnoj tečnosti pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa | 43 |
| | |
| 5. DISKUSIJA | 52 |
| 5.1 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti kliničkih parodontalnih parametara | 53 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.2 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na specifičnu aktivnost antioksidanata u nestimulisanoj salivi | 55 |
| 5.3 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju citokina u gingivalnoj tečnosti | 57 |
| 5.3.1 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju TNF α u gingivalnoj tečnosti | 57 |
| 5.3.2 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju VEGF-a u gingivalnoj tečnosti | 59 |
| 5.3.3 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju TGF- β 1 u gingivalnoj tečnosti | 60 |
| 5.3.4 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju IL-17 u gingivalnoj tečnosti | 62 |
| 5.4 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti markera sistemske inflamacije | 63 |
| 5.4.1 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti CRP-a u serumu | 63 |
| 5.4.2 | Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti SE | 64 |
| 6. | ZAKLJUČCI | 66 |
| 7. | LITERATURA | 69 |
| 8. | PRILOZI | 93 |
| 8.1 | Obrazac obaveštenja o učešću u naučnom istraživanju | 94 |
| 8.2 | Istraživački karton | 96 |
| 8.3 | Obrazac informisanog pristanka za učešće u naučnom istraživanju | 103 |
| 9. | BIOGRAFIJA AUTORA | 104 |

1.Uvod

1.1. Parodontitisi

Parodontitisi su hronična inflamatorna oboljenja koje karakteriše destrukcija parodontalnih tkiva. Najnoviji podaci ukazuju na činjenicu da je prevalenca parodontitisa u drugoj deceniji 21. veka približno 60%, što ukazuje na alarmantno povećanje učestalosti ovog oboljenja u odnosu na period između 1990. i 2010. godine [1]. Dodatno, rezultati mnogobrojnih kliničkih studija ukazuju na potencijalnu povezanost između parodontitisa i sistemskih oboljenja poput reumatoidnog artritisa, dijabetes melitusa, kardiovaskularnih bolesti, inflamatornih bolesti creva, čak i karcinoma [2–6]. Ukoliko se uzme u obzir da su hronična sistemska oboljenja, pre svega kardiovaskularne bolesti, karcinomi i dijabetes melitus, vodeći uzrok smrtnosti u 70% slučajeva na svetskom nivou, postaje jasno zbog čega je parodontitis jedan od osnovnih javnozdravstvenih problema [7,8]. Iz ovih razloga, Svetska zdravstvena organizacija nedavno je izdvojila parodontitis kao jedno od najprevalentnijih hroničnih inflamatornih oboljenja i istakla potrebu za jačanjem mera prevencije ovog oboljenja na globalnom nivou.

Osnovna karakteristika parodontitisa je destrukcija marginalne alveolarne kosti udružena sa apikalnom migracijom pripojnog epitela. Klinička slika parodontitisa varira u zavisnosti od tipa oboljenja, kao i od aktivnosti patološkog procesa u parodontalnim tkivima [9]. Najčešći znaci parodontitisa su inflamacija gingive, recesija gingive, prisustvo parodontalnog džepa, gnojni eksudat u parodontalnom džepu, subgingivalni konkrementi (slika 1.), labavljenje i patološka migracija zuba (slika 2.). Iako su subjektivne tegobe pacijenta u početnim stadijumima ovog oboljenja oskudne, sa povećanjem stepena destrukcije parodontalnih tkiva klinički simptomi poput krvarenja gingive na provokaciju, osećaja stranog tela između zuba, neprijatnog zadaha, postaju intenzivniji [10,11]. Progresivni gubitak parodontalnih tkiva, pre svega alveolarne kosti i periodontalnih vlakana, rezultuje labavljenjem i gubitkom zuba u uznapredovalim stadijumima parodontitisa (slika 1.). Rezultati nekoliko nedavnih studija pokazali su da labavljenje i gubitak zuba doprinose poremećaju mastikatorne efikasnosti i smanjenju kvaliteta života pacijenata obolelih od parodontitisa, sa daljim socijalnim i ekonomskim posledicama [12–15].



Slika 1. Tamno prebojeni subgingivalni konkrementi na korenu zuba ekstrahovanog u uznapredovalom stadijumu parodontitisa

Postavljanje dijagnoze parodontitisa zasnovano je na detekciji gubitka parodontalnih tkiva u odnosu na cementno-gleđnu granicu na najmanje dva nesusedna zuba upotrebom graduisane parodontalne sonde. Stepenn destrukcije parodontalnih tkiva klinički se najpreciznije determiniše određivanjem nivoa pripojnog epitela (NPE). Ovaj parodontalni parametar predstavlja mereno rastojanje od cementno-gleđne granice do koronarnog kraja pripojnog epitela i ima ulogu kako u postavljanju dijagnoze parodontitisa tako i u određivanju stadijuma ovog oboljenja [9].

Prema najnovijoj klasifikaciji parodontalnih oboljenja i stanja koja je zasnovana na etiopatogenetskim karakteristikama bolesti razlikuju se tri forme parodontitisa: parodontitis, nekrozni parodontitis i parodontitis kao manifestacija sistemskih oboljenja [9].

Parodontitis je na osnovu stepena destrukcije parodontalnih tkiva i kompleksnosti terapije klasifikovan u četiri stadijuma: stadijum I (inicijalni), stadijum II (umereni), stadijum III (uznapredovali sa rizikom od daljeg gubitka zuba), stadijum IV (uznapredovali sa rizikom od gubitka svih zuba). Svaki stadijum moguće je dodatno definisati na osnovu stepena zahvaćenosti i distribucije lezija u zubnom luku na: lokalizovanu formu, generalizovanu formu i incizivi-molari formu. U odnosu na stepen progresije kojim se procenjuje rizik za brzu progresiju i odgovor na sprovedenu terapiju, parodontitis je dodatno podeljen u tri stepena: stepen A (spora progresija), stepen B (umerena progresija), stepen C (brza progresija) [9].



Slika 2. Prikaz patološke migracije zuba gornje vilice u uznapredovalom stadijumu parodontitisa

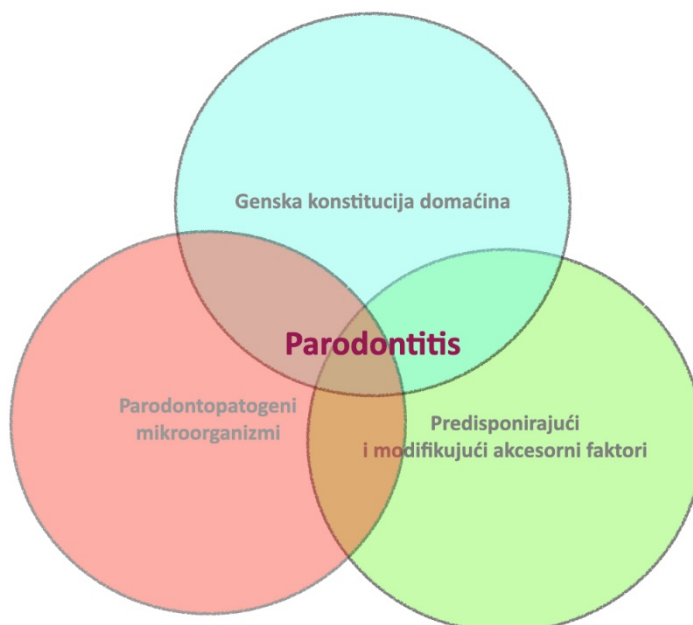
Nekrozni parodontitis karakteriše se bolnom i lividnom gingivom, prisustvom ulceracija na gingivi prekrivenim fibrinskim naslagama, kao i izraženim neprijatnim zadahom iz usta (halitozom). Nastaje kao posledica bakterijske infekcije spirohetama i fuziformnim bakterijama u prisustvu akcesornih faktora koji narušavaju imuni status domaćina [16]. Za razliku od parodontitisa ima akutni tok i izraženu simptomatologiju.

Sistemska oboljenja koja se manifestuju i parodontitisom obuhvataju bolesti koje imaju uticaj na patogenetski tok parodontitisa i one koje dovode do destrukcije parodontalnih tkiva bez inflamacije indukovane biofilmom [17]. Brojna imunološka, endokrini i metabolička oboljenja mogu neposredno uzrokovati alteraciju imunog odgovora domaćina na prisustvo

parodontopatogena, dovodeći tako do inflamacije i destrukcije parodoncijuma. S druge strane, oboljenja koja mogu izazvati destrukciju alveolarne kosti bez inflamacije indukovane biofilmom su veoma retka i pripadaju najčešće neoplastičnim lezijama. U grupu sistemskih oboljenja koje mogu imati uticaj na destrukciju parodontalnih tkiva svrstava se i sistemska skleroza (skleroderma) [18].

1.2 Patogeneza parodontitisa

Patogenetske mehanizme parodontitisa karakteriše mikroorganizmima posredovana aktivacija proteinaza domaćina koja dovodi do destrukcije tkiva parodoncijuma, praćene apikalnom migracijom pripojnog epitela, stvarajući uslove za akumulaciju bakterijskog biofilma na površini korena zuba [19]. Uprkos činjenici da patogeneza parodontitisa nije u potpunosti rasvetljena, danas se smatra da ovo oboljenje nastaje kao posledica kompleksne interakcije između specifičnih mikroorganizama dentalnog biofilma i imune odbrane domaćina (slika 3.). Parodontopatogeni mikroorganizmi dentalnog biofilma poput bakterija *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola* izolovani su iz dubokih parodontalnih džepova kod pacijenata obolelih od parodontitisa [20,21]. Ovi mikroorganizmi i njihovi produkti iniciraju inflamatorni i imuni odgovor u gingivi dovodeći do aktivacije odbrambenih ćelija domaćina. Kao rezultat celularne aktivacije, medijatori inflamacije poput citokina dovode do destrukcije svih parodontalnih tkiva [22].



Slika 3. Shematski prikaz multifaktorijalne etiologije parodontitisa

Ključni proinflamatorni medijatori u patogenezi parodontitisa su faktor nekroze tumora alfa (TNF α), interleukin-1 beta (IL-1 β) i prostaglandin E2 (PGE2) [23]. Vezujući se za receptore na makrofagima, neutrofilima, fibroblastima i keratinocitima, ovi citokini indukuju produkciju matriksnih metaloproteinaza (MMP) [24]. Matriksne metaloproteinaze su grupa cink zavisnih enzima zaduženih za degradaciju ekstracelularnog matriksa u parodonticijumu, pre svega periodontalnih kolagenih vlakana. MMP 1, produkovana od strane fibroblasta, ima ulogu u homeostazi kolagena u zdravom parodonticijumu, a njena aktivnost je prvenstveno regulisana od strane tkivnog inhibitora matriks metaloproteinaze (TIMP). Usled hiperprodukcije MMP-a dolazi do narušavanja balansa izmedju MMP-a i TIMP-a sa posledičnom destrukcijom ekstracelularnog matriksa i stvaranjem zona osiromašenih kolagenom unutar vezivnog tkiva [25].

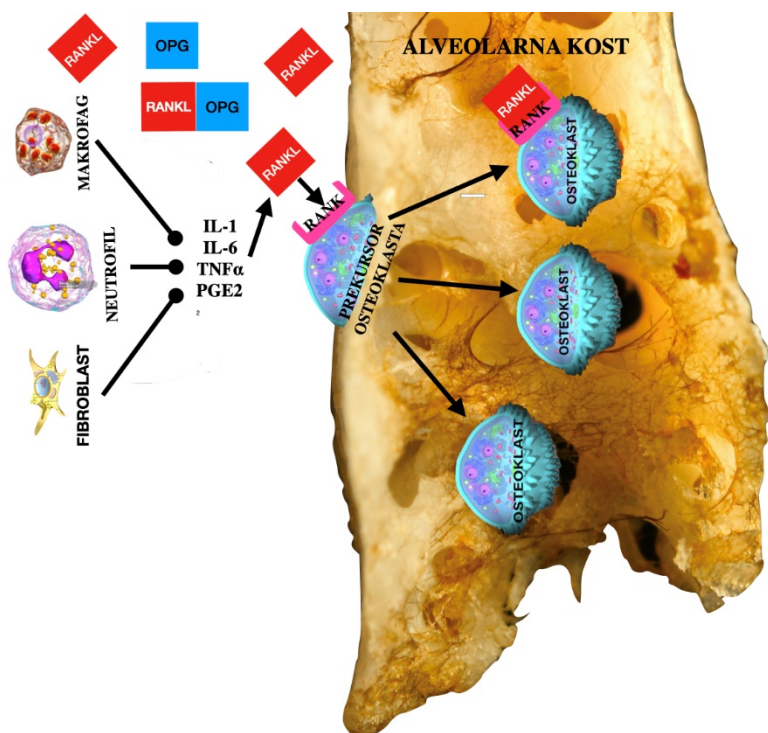
U ovim zonama se u velikom broju akumuliraju neutrofilni granulociti, kao odgovor na prisustvo bakterijskih faktora virulencije, prvenstveno lipopolisaharida [26]. Neutrofilni granulociti uz epitelne ćelije učestvuju u prvoj liniji odbrane protiv mikroorganizama. Oni ovu funkciju ostvaruju produkcijom litičkih enzima, ali i stvaranjem slobodnih radikala unutar fagozoma. Međutim, prolongirana antimikrobna aktivnost neutrofila rezultuje kolateralnom destrukcijom parodontalnih tkiva [27]. Produkcijom matriksnih metaloproteinaza (MMP-8 i MMP-9), neutrofilni granulociti doprinose destrukciji kolagena tip I. Ukoliko se ima u vidu da je kolagen tip I najzastupljeniji protein u parodonticijumu, postaje jasno zbog čega se ove dve matriksne metaloproteinaze smatraju ključnim u patogenezi parodontitisa [28].

U uslovima perzistentne inflamacije gingive, dolazi do aktivacije i specifičnog imunog odgovora koji je zasnovan na složenoj interakciji izmedju antigen prezentujućih ćelija, T i B limfocita. Prilikom interakcije sa antigen prezentujućim ćelijama, naivni T limfociti (Th0) mogu se diferencovati u različite podtipove uključujući Th1, Th2, Th17 i regulatorne T ćelije (Treg). Th1 limfociti učestvuju u celularnom imunom odgovoru, produkcijom TNF- α , TGF- β , IFN- γ i IL-2. Sa druge strane Th2 limfociti produkcijom citokina poput IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i TGF- β u prisustvu IL-4 učestvuju u humoralnom imunom odgovoru [22,24]. Iako se dugo smatralo da se dinamičkom interakcijom izmedju Th1 i Th2 limfocita može objasniti aktivnost i stepen progresije parodontalne bolesti, danas se zna da i ostale subpopulacije T limfocita poput Th17 i Treg ćelija imaju značajnu ulogu u ovom procesu [29].

U patogenezi parodontitisa Th17 i Treg limfociti imaju antagonističku ulogu [24]. Dok Th17 ćelije imaju proinflamatornu aktivnost koju ostvaruju produkcijom IL-17 [30,31], Treg ćelije svoju protektivnu ulogu ostvaruju preko TGF- β [32]. IL-17 deluje sinergistički sa ostalim proinflamatornim citokinima, pre svega sa TNF- α . Svoju proinflamatornu ulogu on ostvaruje indukcijom ekspresije proinflamatornih medijatora (TNF- α i IL-1 β), ali i stimulacijom ekspresije hemokina sa posledičnom aktivacijom neutrofilnih granulocita [33].

Resorpcija alveolarne kosti posredovana medijatorima inflamacije jedna je od primarnih karakteristika parodontitisa. Iako osteoklastična resorpcija alveolarne kosti predstavlja protektivni mehanizam kojim se sprečava direktna invazija kosti od strane mikroorganizama, ona na kraju rezultuje labavljenjem i gubitkom zuba [34,35]. Koštana resorpcija je determinisana poremećajem balansa unutar sistema RANK/RANKL/OPG. Receptor aktivator nuklearnog faktora kB (RANK) je ćelijski receptor ekspimiran od strane prekursora osteoklasta, kao i zrelih osteoklasta. Receptor aktivator nuklearnog faktora kB ligand (RANKL) je ligand koga proizvode brojne ćelije, pre svega fibroblasti, osteoblasti, T i B limfociti, a koji pokazuje visok afinitet prema RANK-u. Vezivanje RANKL-a za RANK rezultuje diferencijacijom i aktivacijom osteoklasta, sa posledičnom resorpcijom alveolarne kosti (slika 4.). Sa druge strane, osteoprotegerin (OPG) svoju funkciju inhibitora RANKL-a ostvaruje vezivanjem za RANKL čime onemogućava njegovu interakciju sa RANK-om [34]. Brojni proinflamatorni citokini poput IL-1 β , IL-6, TNF α mogu stimulisati osteoklastičnu koštanu resorpciju regulisanjem ekspresije RANKL-a i OPG-a [34]. Kod pacijenata

obolelih od parodontitisa detektovan je povećan nivo proinflammatoryh medijatora, prvenstveno TNF- α i IL-1 β , kao i povećan broj T limfocita u inflamatornom infiltratu [36]. Takođe, veća koncentracija RANKL-a i manja koncentracija OPG-a detektovana je u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od parodontitisa u odnosu na pacijente sa zdravim parodontijumom [37]. Sve ovo ukazuje da alteracija regulatora osteoklastične aktivnosti ima ključnu ulogu u resorpciji alveolarne kosti kod pacijenata obolelih od parodontitisa.



Slika 4. Shematski prikaz mehanizma resorpcije alveolarne kosti u toku parodontitisa

Iako je inflamacija važan odbrambeni mehanizam u borbi protiv parodontopatogenih mikroorganizama, kao što je objašnjeno, ona na kraju rezultuje destrukcijom parodontalnih tkiva. Rezolucija inflamacije, nakon adekvatno sprovedene terapije parodontitisa, je aktivan proces koji je regulisan od strane specifičnih mehanizama [38]. Antiinflamatorni lipidni medijatori poput lipoksina, resolvina i protektina imaju ključnu ulogu u fazi rezolucije inflamacije [39]. Ovi visokopotentni signalni molekuli inhibiraju adheziju i hemotaksu neutrofilnih granulocita, ali i pospešuju fagocitnu aktivnost makrofaga prilikom uklanjanje ostataka destruisanog tkiva [40,41]. Oni, takođe, svoj antiinflamatorni i imunoregulatorni efekat ostvaruju inhibicijom produkcije proinflammatoryh citokina (IL-1b i TNF-a) [42,43]. Ovi podaci ukazuju da je rezolucija inflamacije aktivan proces koji ima za cilj ponovno uspostavljanje homeostaze u parodontalnim tkivima.

1. 3 Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (*Systemic Sclerosis* - SSc) ili sklerodermija (skleroderma = tvrda koža) sistemska je bolest u kojoj se oštećuju i uništavaju mali krvni sudovi, imunski sistem doprinosi oštećenju krvnih sudova i aktivira ćelije da pojačano proizvode vezivna vlakna koja se talože u koži i unutrašnjim organima [44]. Prevalenca ovog oboljenja kreće se u opsegu od 4 do 286 obolelih na milion stanovnika, dok incidenca varira od 0,6 do 22,8 obolelih na milion stanovnika godišnje [45]. Od sistemske skleroze tri puta češće oboljevaju žene, predominantno u šestoj i sedmoj deceniji života [46]. Sistemska skleroza može biti udružena sa drugim autoimunim bolestima poput sistemske skleroderme ili polimiozitisa u okviru sindroma preklapanja [47].

Tri osnovna oblika bolesti SSc su ograničena (limitirana) kožna SSc (okSSc), difuzna kožna SSc (dkSSc) i SSc bez sklerodermije.

1. Ograničena (limitirana) kožna SSc (okSSc) se kod oko 70% obolelih razvija sporo, pa je tokom više meseci ili godina jedini klinički znak bolesti, uz spor razvoj oštećenja unutrašnjih organa. Sklerodermija je ograničena na šake i podlaktice, lice i vrat, stopala i potkolenice. Česta su blaža oštećenja gastrointestinalnog sistema i drugih unutrašnjih organa. Kod oko 20% obolelih sa okSSc ozbiljnije su oštećeni krvni sudovi pluća i pritisak u arterijama pluća biva trajno povišen (plućna hipertenzija), što je najčešći uzrok prerane smrti [48].

2. Difuzna kožna SSc (dkSSc). Kod oko 30% obolelih jedini znak bolesti tokom nekoliko nedelja ili meseci je Rejnood (Raynaud) fenomen, a zatim difuzno oteču šake i javlja se sklerodermija. Sklerodermija se ispoljava ne samo na glavi i vratu, šakama, podlakticama, stopalima i potkolenicama nego i na trupu, nadlakticama i natkolenicama. U prvih nekoliko meseci do prve tri godine bolesti javljaju se znaci težeg oštećenja unutrašnjih organa, uz brzo pogoršanje stanja [48].

3. Sistemska skleroza bez sklerodermije javlja se veoma retko. Mogu se javiti oštećenje i fibroza unutrašnjih organa, bez klinički ispoljenih promena na koži (*sclerosis systemica sine scleroderma*). Oštećenja i fibroza unutrašnjih organa mogu da budu teški [49].

Uzrok SSc je nepoznat. Na naslednu sklonost ka oboljevanju ukazuje povećana učestalost oboljevanja unutar pojedinih porodica, češća pojava drugih sistemskih bolesti i nalaz autoantitela kod članova porodice obolelog. SSc u porodici povećava rizik za oboljevanje. Specifičnosti u građi (polimorfizam) HLA, IRF5 i STS4 gena mogu biti bitne za povećanu sklonost ka oboljevanju. Nasleđena izmenjena aktivacija gena, bez promene u samoj građi gena (epigenetske promene) takođe mogu biti bitne za oboljevanje od SSc (npr. oslabljena metilacija DNK u T limfocitima) [50].

Nema pouzdanih dokaza da infekcije uzrokuju ili pokreću SSc. Delovi proteina nekih retrovirusa su slični sa topoizomerazom I (molekulska mimikrija). Postoje pretpostavke da infekcija retrovirusima i ispoljavanje njihovih proteina na ćelijama imunskog sistema mogu da pokrenu stvaranje antitela na ove proteine, koja mogu da se vežu i za topoizomerazu I. Ispoljavanje proteina retrovirusa na fibroblastima ljudske kože je povezano sa pojačanom proizvodnjom vezivnih vlakana, što liči na aktivnost ovakvih ćelija u SSc [50].

Nema pouzdanih dokaza da su trovanja, lekovi, nasledni poremećaji ili neki drugi uzroci pojedinačno presudni za oboljevanje.

Iako su inflamatorne i fibrozne promene najizraženije na koži, fibroza unutrašnjih organa, prvenstveno pluća, srca i bubrega, značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata [52]. Petogodišnji stepen preživljavanja kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze je oko 75%, što ukazuje da je ovo oboljenje povezano sa većim stepenom mortaliteta u poređenju sa ostalim reumatskim bolestima [53]. Gastrointestinalni trakt je najčešće zahvaćen visceralni sistem organa, a promene se kreću od gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) do malapsorpcije [54]. Ove promene prevashodno nastaju zbog atrofije glatke muskulature i fibroze zidova unutrašnjih organa, rezultujući poremećajem peristaltike [55]. Refluksni ezofagitis doprinosi povećanju kiselosti usne duplje usled čega se stvaraju uslovi za bržu akumulaciju i mineralizaciju dentalnog biofilma, kao i za razvoj karijesa, parodontitisa i oralne kandidioze [56,57].

Orofacijalne manifestacije sistemske skleroze javljaju se u preko 80% slučajeva i obuhvataju rigiditet i atrofiju kože lica, ograničeno otvaranje usta, gubitak elasticiteta oralne mukoze, teleangiektazije, kserostomiju i parodontitis [58,59]. Najučestalija orofacijalna manifestacija ovog oboljenja je mikrostomija sa produbljivanjem perioralnih brazdi (slika 5.), koja nastaje kao posledica progresivne fibroze facijalne muskulature [60]. Kao rezultat fibroze jezika i mekog nepca, kserostomije i parodontitisa dolazi do poteškoća u žvakanju, gutanju i govoru kod ovih pacijenata [60–62]. Takođe, usled smanjenog interincizalnog rastojanja otežano je održavanje oralne higijene kod ovih pacijenata, ali i sprovođenje stomatoloških intervencija [63]. Baron i sar. pokazali su da je smanjenje interincizalnog rastojanja u direktnoj korelaciji sa aktivnošću i uznapredovalošću bolesti [64]. Uprkos brojnim terapijskim modalitetima kojima je povećan stepen preživljavanja, prisustvo orofacijalnih manifestacija sistemske skleroze i dalje doprinosi značajnom smanjenju kvaliteta života kod ovih pacijenata [65,66].



Slika 5. Karakterističan izgled lica pacijentkinje obolele od difuzne forme sistemske skleroze

Dijagnoza sistemske skleroze prvenstveno se bazira na anamnezi i kliničkom pregledu, dok hematološke analize, radiografija i biopsija kože predstavljaju pomoćne dijagnostičke metode [67]. Dodatno, dijagnoza se potvrđuje kapilaroskopijom ruba nokatne ploče na kojoj se detektuje smanjen broj kapilara, vidljiva polja bez kapilara i proširene i/ili izrazito proširene kapilarne petlje (megakapilari), mikrohemoragije i neujednačen raspored kapilarnih petlji. Najčešći znaci ovog

oboljenja obuhvataju: promene izgleda i teksture kože, formiranje depozita kalcijuma u potkožnom tkivu, kao i promene na malim krvnim sudovima baze nokatne ploče. [68]. Rejnoov (Raynaudov) fenomen (slika 6.) najčešće je prvi klinički znak bolesti (javlja se kod 99% bolesnika) [69]. Karakteriše se promenom boje kože prstiju šaka, stopala i/ili drugih isturenih delova tela, nakon izlaganja hladnoći i/ili emocionalnom stresu. Skleroza se, po pravilu, prvo manifestuje sklerodaktilijom (slika 6.). U početnim stadijumima prsti mogu biti otečeni, a koža na njima sjajna i rigidna [70]. Sa napredovanjem oboljenja, pokretljivost prstiju šaka se smanjuje usled zategnutosti kože što rezultuje smanjenom manuelnom sposobnošću. U rezultatima nedavnog istraživanja pokazano je da je manuelna sposobnost kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze prosečno za 25% manja u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [71].

U tabeli 1. su navedeni kriterijumi za klasifikaciju SSc koji mogu da pomognu u dijagnozi ove bolesti. Ako bolesnik ima sklerodermiju prstiju šaka i istovremeno sklerodermiju proksimalno od korena prstiju (proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova), to je dovoljno da se bolesnik klasifikuje da ima SSc. Ako nema ovih simptoma treba proveriti da li postoje sledeći pokazatelji SSc: sklerodermija prstiju šaka; oštećenja vrhova prstiju šaka (ranice i ožiljci nakon ranica); telangiektazije; sklerodermni tip oštećenja kapilara viđen kapilaroskopijom; intersticijalna bolest (fibroza) pluća ili plućna arterijska hipertenzija; Rejnoov fenomen i antitela povezana sa SSc (antitela na RNK polimerazu III; ANA, ili ACA; ili ATA). Koliko je navedenih pokazatelja potrebno i koja je kombinacija ovih pokazatelja dovoljna za dijagnozu SSc zavisi od kliničke procene lekara kod svakog pojedinačnog bolesnika.

| Kriterijum | Potkriterijum | Bodovi |
|--|---|--------|
| Otvrdla zadebljala koža prstiju + proksimalno od MCP* zglobova | | 9 |
| Zadebljala koža prstiju šaka | Otečeni prsti Sklerodaktilija | 2 4 |
| Oštećenje jagodica | Ulceracije jagodica Ožiljci na jagodicama | 2 3 |
| Telangiektazije | | 2 |
| Sklerodermni tip kapilaroskopskih promena | | 2 |
| Plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijalna fibroza pluća | Plućna arterijska hipertenzija Intersticijalna fibroza pluća | 2 2 |
| Rejnoov fenomen | | 3 |

| | | |
|------------------------|-----------------------------|---|
| Antitela vezana za SSc | ACA, ATA, anti-RNK pol. III | 3 |
|------------------------|-----------------------------|---|

*MCP – metakarpofalangealni zglobovi

Tabela 1. Kriterijumi za klasifikaciju SSc. Ukoliko oboleli ima najmanje 9 bodova smatra se da boluje od SSc. Ovi kriterijumi pomažu pri postavljanju dijagnoze, ali se dijagnoza može postaviti i kada bolesnik ne ispunjava kriterijume



za klasifikaciju.

Slika 6. Karakterističan izgled prstiju šaka pacijenta obolelog od sistemske skleroze

Efikasna terapija kojom je moguće sprečiti prekomernu produkciju kolagenih vlakana kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze trenutno ne postoji. Stoga je cilj terapije ovog oboljenja ublažavanje simptoma bolesti i smanjenje oštećenja unutrašnjih organa. Osnovu reumatološke terapije čine antiinflamatorni lekovi i imunosupresivi, dok se za kontrolu simptoma visceralnih komplikacija i Rejnoovog fenomena koriste inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatori kalcijumovih kanala [50,72,73]. Napadi Rejnoovog fenomena se mogu ublažiti obukom bolesnika da utopljava ruke, izbegava rad na hladnom i sa hladnim predmetima, kao i uzimanjem lekova koji šire krvne sudove (blokatori kalcijumovih kanala, ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina). U teškim napadima se koriste i parenteralni vazodilatatori (analozi prostaciklina) ili selektivni

inhibitori fosfodiesteraze 5 (sildenafil, vardenafil). U lečenju ranica pomažu i parenteralni vazodilatatori (analozi prostaciklina) i selektivni inhibitori fosfodiesteraze 5, a može da pomogne i lečenje kiseonikom pod povećanim pritiskom u hiperbaričnoj komori. Inhibitori protonske pumpe pomažu kod oštećenja jednjaka kiselim sadržajem iz želuca. Kod sindroma malapsorpcije potrebna je posebna ishrana i ponekad pomažu antibiotici u smanjenju preteranog razmnožavanja bakterija u crevima. Rezultati nedavnog sistematskog preglednog rada upućuju na obećavajući potencijal terapije koja je usmerena na proinflamatorne i profibrotičke citokine poput TGF- β [74].

1.4 Patogeneza sistemske skleroze

Četiri osnovne patogenetske karakteristike sistemske skleroze su: vaskularna oštećenja, produkcija autoantitela, inflamacija i fibroza [75]. Mnogobrojni faktori poput slobodnih radikala, infektivnih agenasa ili autoantitela, mogu inicirati aktivaciju i apoptozu endotelnih ćelija dovodeći do vaskularnih oštećenja [76,77]. Na ovaj način aktivirane endotelne ćelije, produkuju velike količine Endotelina-1 (ET-1) i fon Vilebrandovog faktora što rezultuje poremećajem balansa između vazodilatacije i vazokonstrikcije. Perzistentno izmenjen mikrovaskularni tonus doprinosi ishemiji tkiva i hroničnoj hipoksiji [78,79]. Takođe, povećan nivo Endotelina-1 aktivira transformaciju fibroblasta u miofibroblaste, promovišući zadebljavanje tunike intime i sužavanje lumena krvnih sudova, sa posledičnom redukcijom protoka krvi [80]. Sa druge strane, povećana produkcija fon Vilebrandovog faktora stimuliše i agregaciju trombocita što dodatno povećava stepen opstrukcije u malim krvnim sudovima [78,79]. Naizmenična ishemija i reperfuzija doprinose povećanoj produkciji slobodnih radikala što uvodi endotelne ćelije u začarani krug destrukcije [50,81].

Izmenjene endotelne ćelije karakterišu se povećanom ekspresijom adhezivnih molekula i produkcijom brojnih proinflamatornih i profibrotičkih citokina (TNF- α , TGF- β , IL-1 α) i hemokina [82,83]. Nadalje, DNK i RNK oslobođene nakon oštećenja endotelnih ćelija bivaju prepoznate od strane toličnih receptora (TLR7 i TLR9). Na ovaj način aktivirane dendritičke ćelije, makrofagi i B limfociti produkuju IFN- γ , TNF- α , IL-1 i IL-6. Sa druge strane tolični ligand 1 može direktno transformisati fibroblaste u miofibroblaste dovodeći do fibroze tkiva. Disbalans između matriksnih metaloproteinaza (MMP) i tkivnih inhibitora matriksnih metaloproteinaza (TIMP) rezultuje povećanom akumulacijom i smanjenim katabolizmom ekstracelularnog matriksa [84,85]. Čitav proces dodatno je praćen insuficijentnim kompenzatornim mehanizmima angiogeneze nastalim usled poremećenog balansa između angiogenetskih (VEGF, ET-1, MMP-9) i angiostatskih faktora (MMP-12, endostatin, angiostatin) [77,86]. Redukcija, deficijencija i smanjena mobilizacija endotelnih progenitornih ćelija dodatno doprinosi poremećaju angiogeneze kod ovog sistemskog oboljenja [87].

U patogenezi sistemske skleroze glavna uloga pripada celularnom imunitetu. Mononuklearni ćelijski infiltrat u koži se predominantno sastoji iz T pomoćnih (Th) limfocita. Povećana transendotelna migracija Th limfocita i produkcija brojnih citokina kao što su VEGF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17 zapaža se i u cirkulaciji i u visceralnim organima pacijenata obolelih od sistemske skleroze [50,88]. Monociti mogu biti aktivirani od strane Th1 limfocita posredstvom IFN- γ , ali i alternativnim putem preko IL-4 and IL-13, oslobođenim od strane Th2 ćelija. Makrofagi aktivirani alternativnim putem produkuju PDGF i TGF- β [50].

Pored Th1 i Th2 limfocita čija uloga je detaljno ispitivana u prethodnih decenijama, rezultati nekoliko nedavnih studija ukazuju na važnu ulogu Th17 limfocita u autoimunosti i patogenezi ovog oboljenja [89]. Pored IL-17 po kome su ove ćelije i dobile naziv, Th17 limfociti produkuju i IL-9, IL-21, IL-22, IL-26, ostvarujući na taj način važnu ulogu u povezivanju nespecifičnog i specifičnog imunog odgovora [90]. IL-17 je proinflamatorni citokin čija dvojaka uloga u patogenezi sistemske skleroze već godinama zbunjuje istraživače. Sa jedne strane, stimulišući sekreciju proinflamatornih citokina IL-17 pojačava imuni odgovor, dok sa druge strane deluje antifibrotički [91]. Rezultati nedavne *in vitro* studije pokazali su da ovaj medijator smanjuje sintezu kolagenih vlakana, dok istovremeno stimuliše sekreciju MMP 1 i IL-8 od strane aktiviranih fibroblasta [92]. Međutim, povećan nivo IL-17 detektovan je u cirkulaciji obolelih od sistemske skleroze, što je povezano sa većom aktivnošću ovog oboljenja i plućnom disfunkcijom [93–95]. S obzirom da produkcija IL-17 nastaje kao odgovor na prisustvo profibrotičkih medijatora kao što su TGF- β i IL-23, određeni istraživači smatraju da hiperprodukcija IL-17 može biti posledica mehanizma negativne povratne sprege usled desenzitizacije receptora za IL-17 na fibroblastima [96]. U zaključku nedavnog sistematskog preglednog rada istaknuta je potreba za daljim rasvetljavanjem uloge ovog medijatora u patogenezi sistemske skleroze, kako bi se obezbedile nove strategije za terapiju ovog oboljenja [97].

Pored aktiviranja celularnog imunog sistema, kod ovog sistemskog oboljenja zapaža se i pojačana aktivnost humoralnog imunog odgovora. Pojava različitih specifičnih autoantitela može biti indikator razlika u kliničkoj slici sistemske skleroze [50]. Anti-topoizomeraza 1 antitela (anti SCL 70) mogu se vezati za DNK ili RNK indukujući prekomernu produkciju proinflamatornih i profibrotičkih citokina poput IL-6, IL-17 i TGF- β . Sa druge strane, ova autoantitela mogu smanjiti i oslobađanje antiinflamatornih citokina kao što je IL-10 [98]. Anti-fibrilin-1 antitela stimulišu produkciju TGF- β iz aktiviranih fibroblasta. Ova autoantitela su prediktor teške kliničke slike sistemske skleroze praćene progresivnom destrukcijom visceralnih organa i visokim mortalitetom [99]. Nasuprot njima, anticentromerna antitela (ACA) i antitela na Th nukleolusni antigen se češće sreću kod limitirane kutane forme bolesti [100]. Prisustvo ACA pozitivno korelira sa Rejnoovim fenomenom, kalcinozom, ezofagealnim dismotilitetom, sklerodaktilijom i teleangiektazijama [101]. Odsustvo ACA u prisustvu anti-topoizomeraza 1 antitela je povezano sa većim rizikom za nastanak visceralnih komplikacija poput plućne fibroze [102]. Pokazano je, takođe, da se anti-angiotenzin receptor antitela mogu vezati za određene receptore na endotelnim ćelijama, stimulišući ekspresiju TGF- β gena, što je povezano sa uznepredovalošću bolesti i mortalitetom [103].

Rezolucija inflamacije kod sistemske skleroze praćena je fibrozom tkiva koja nastaje kao posledica prekomerne produkcije ekstracelularnog matriksa. U patogenezi ove hronične inflamatorne bolesti, miofibroblast koji ekcesivno produkuje kolagena vlakna ključna je ćelija odgovorna za fibrozu tkiva. Ove ćelije mogu nastati od mezenhimalnih, epitelnih ili endotelnih ćelija u prisustvu profibrotičkih medijatora poput TGF- β , PDGF, VEGF i IL-13 [50]. Miofibroblasti pojačano produkuju pre svega kolagen tip I i III, a u manjoj meri kolagen tip IV, VI i fibronektin [104]. Fibroza i ishemija vezivnog tkiva doprinose slabljenju veza između epitelnih ćelija, istanjenju epitela, čak i dodatnoj transformaciji epitelnih ćelija u miofibroblaste [105].

1.5 Povezanost sistemske skleroze i parodontitisa

Rezultati nekoliko nedavnih studija ukazuju na veću učestalost parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [58,106]. Razlike u kliničkoj

slici parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave pacijente ogleđaju se u povećanoj prevalenci recesija gingive i smanjenim krvarenjem gingive na provokaciju sondiranjem [58]. Pojava smanjenog krvarenja gingive na provokaciju kao najobjektivnijeg pokazatelja inflamacije gingive otežava postavljanje dijagnoze gingivitisa i evaluaciju uspešnosti terapije parodontitisa kod pacijenata sa ovim sistemskim oboljenjem. Iako je kod ovih pacijenata detektovan poremećaj mikrocirkulacije u parodontalnim tkivima koji može biti značajan u patogenezi i terapiji parodontitisa [107], nijedna studija do sada nije ispitivala efekat kauzalne terapije parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom.

Oslobađanje proinflamatornih medijatora od strane ćelija domaćina sa posledičnom hroničnom inflamacijom i destrukcijom tkiva je još jedna zajednička karakteristika parodontitisa i inflamatornih reumatskih oboljenja [5,108,109]. U razvoju hronične inflamacije glavna uloga pripada proinflamatornim citokinima: faktoru nekroze tumora-alfa (TNF- α), vaskularnom endotelijalnom faktoru rasta (VEGF) i IL-17. Povećan nivo ovih proinflamatornih citokina detektovan je u krvnom serumu i tkivima obolelih organa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom [50]. Različitoj ekspresiji ovih medijatora inflamacije kod pacijenata sa sistemskom sklerozom doprinose i razlike u statusu autoantitela. Autoantitela usmerena protiv nukleinskih kiselina indukuju povećanu produkciju IL-17, dok autoantitela usmerena protiv fibrilina putem aktivacije fibroblasta indukuju hiperprodukciju TGF- β [50].

Jedini proinflamatorni medijator ispitivan u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od sistemske skleroze je TNF- α . [110]. Ova studija, iako je detektovala veće vrednosti TNF- α kod SSc pacijenata u odnosu na sistemski zdrave ispitanike, nije razjasnila da li je ovo posledica inflamatorne komponente sistemskog oboljenja ili parodontitisa. Povećan nivo TNF- α u serumu pacijenata sa sistemskom sklerozom doprinosi nastanku plućne fibroze i plućne arterijske hipertenzije zbog čega se u lečenju ovog sistemskog oboljenja koriste i TNF- α inhibitori [111]. Inhibitori ovog citokina redukuju sistemsku inflamaciju i poboljšavaju endotelnu funkciju, što upućuje da bi određivanje njegove vrednosti u gingivalnoj tečnosti moglo doprineti neinvazivnom praćenju efekata terapije sistemske skleroze.

Ključnim medijatorom fibroze tkiva kod sistemske skleroze smatra se TGF- β koji je odgovoran za akumulaciju komponenti ekstracelularnog matriksa putem aktivacije i proliferacije fibroblasta [112]. Značajno veći nivo TGF- β u gingivalnoj tečnosti detektovan je kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom u odnosu na ispitanike sa zdravim parodontacijumom. Dodatno, pokazano je da nakon uspešno sprovedene kauzalne terapije parodontitisa vrednost ovog citokina u gingivalnoj tečnosti značajno se smanjuje [113].

Povećane vrednosti IL-17 detektovane su u serumu i kožnim lezijama kod pacijenata sa sistemskom sklerozom [89]. Iako uloga ovog citokina u patogenezi sistemske skleroze nije u potpunosti ispitana, nekoliko studija ukazuje na njegovu povezanost sa povećanom aktivnošću sistemske skleroze i plućnom disfunkcijom [93,114]. Sa druge strane, rezultati većine dosadašnjih studija ukazuju na povećanu produkciju IL-17 u tkivu gingive kod pacijenata obolelih od parodontitisa u odnosu na pacijente sa gingivitisom i ispitanike sa zdravim parodontacijumom [115]. Pokazano je, takođe, značajno smanjenje nivoa ovog citokina u gingivalnoj tečnosti, tkivu gingive i krvnom serumu nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod sistemski zdravih osoba [116,117].

Vakularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) je još jedan citokin koji ima značajnu ulogu u patogenezi oba oboljenja. Ovaj proinflamatorni glikoprotein povećava mikrovaskularni permeabilitet, promovira angiogenezu i stimuliše migraciju, proliferaciju i preživljavanje endotelnih ćelija [118]. Povećana ekspresija VEGF-a detektovana je u uzorcima tkiva gingive kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze u poređenju sa sistemski zdravim osobama [119]. Takođe, povećana

ekspresija ovog citokina u gingivalnoj tečnosti pronađena je i kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom [120]. Prema našim saznanjima, nijedna dosadašnja studija nije ispitivala nivo TGF- β , VEGF i IL-17 u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa sistemskom sklerozom, kao ni uticaj kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju ovih citokina.

1.6 Uloga oksidativnog stresa u patogenezi parodontitisa i sistemske skleroze

Tokom nekoliko prethodnih decenija, brojne eksperimentalne i kliničke studije ispitivale su povezanost oksidativnog stresa i parodontitisa [121]. Rezultati većine ovih istraživanja saglasni su da mehanizam oksidativnog stresa ima važnu ulogu u razvoju i progresiji parodontitisa. Neutrofilni granulociti, kao najbrojnije ćelije inflamatornog infiltrata, predstavljaju osnovni izvor slobodnih radikala u parodontitisu [122]. Pored brojnih odbrambenih mehanizama koji uključuju fagocitozu, degranulaciju i netozu, neutrofilni granulociti svoju antimikrobnu aktivnost ostvaruju i produkcijom slobodnih radikala [123]. Tokom fagocitoze, neutrofilni granulociti kao završne produkte mitohondrijalne respiracije, oslobađaju brojne slobodne radikale, uključujući vodonik-peroksid, superoksid anjon i hidrosil radikal [121]. Iako ovi molekuli igraju značajnu ulogu u međucelijskoj komunikaciji, regulaciji genske ekspresije i antimikrobnoj odbrani, povećana produkcija slobodnih radikala redukuje antioksidativni kapacitet, dovodeći do destrukcije tkiva [124,125]. Slobodni radikali svoju destruktivnu ulogu ostvaruju prvenstveno kroz proces lipidne peroksidacije, ali i direktnim oštećenjem nukleinskih kiselina i proteina [126,127]. Nekoliko nedavnih studija utvrdilo je povećanu prooksidativnu aktivnost neutrofilnih granulocita izolovanih iz periferne krvi pacijenata obolelih od parodontitisa u odnosu na pacijente sa zdravim parodontacijumom [128,129]. Pored navedenog, podaci iz dve nedavno sprovedene *in vitro* studije pokazuju da i druge ćelije u parodontacijumu, poput monocita i fibroblasta, prilikom stimulacije faktorima virulencije parodontopatogenih mikroorganizama, reaguju hiperprodukcijom slobodnih radikala [130,131]. Utvrđeno je da prisustvo nekompenzovanih slobodnih radikala dovodi do povećane ekspresije RANKL-a što dodatno narušava balans između formiranja i resorpcije alveolarne kosti, dovodeći do destrukcije parodontacijuma [132]. Treba istaći, takođe, da slobodni radikali smanjuju nivo nuklearnog faktora eritroid 2 povezanog sa faktorom 2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* -NRF 2), ključnog antioksidativnog regulatora, što je povezano sa razvojem brojnih hroničnih inflamatornih oboljenja, među kojima su i parodontitis i sistemska skleroza [133,134].

Osnovni izvor slobodnih radikala u sistemske sklerozi čini ishemijsko-reperfuzijska povreda, hiperreaktivni monociti i poremećaj metabolizma azot-monoksida [135]. Brojni proinflamatorni medijatori i faktori rasta poput IL-3, IL-6, TNF- α i TGF- β mogu indukovati produkciju slobodnih radikala u tkivima pacijenata obolelih od sistemske skleroze [136]. Rezultati nekoliko studija ukazuju da je kod ovih pacijenata narušena oksido-redukciona ravnoteža (*redox homeostasis*) i u tkivima i u telesnim tečnostima [137–139]. Takođe, nedavni sistematski pregledni rad sa meta-analizom pokazao je povećane vrednosti biomarkera oksidativnog stresa u krvi kod SSc bolesnik u odnosu na sistemski zdrave ispitanike, ali i manju aktivnost antioksidanasa poput superoksid dizmutaze i vitamina C [140]. Prisustvo nekompenzovanih slobodnih radikala dovodi do promena na svim ćelijama koje su uključene u patogenezu sistemske skleroze [81]. Povećan nivo slobodnih radikala detektovan je u monocitima, T limfocitima i eritrocitima pacijenata obolelih od sistemske skleroze u poređenju sa izolovanim ćelijama sistemski zdravih donora [141–143]. Oni svoju ulogu ostvaruju aktivacijom i apoptozom endotelnih ćelija, kao i inhibicijom angiogeneze [144]. Svoj doprinos hroničnoj inflamaciji i autoimunosti ostvaruju produkcijom epitopa, dovodeći do aktivacije makrofaga, T i B imfocita [81]. Dodatno, stimulacijom produkcije proteina ekstracelularnog matriksa od strane diferentovanih fibroblasta doprinose fibrozi tkiva [138]. Sve ovo ukazuje da lokalni i sistemski oksidativni stres predstavlja ključni mehanizam koji dovodi do intracelularnih promena u ranim fazama patogeneze ovog sistemskog oboljenja.

Iz prethodno navedenih podataka može se pretpostaviti da bi redukcija slobodnih radikala i podizanje antioksidativnog kapaciteta u parodontijumu, mogao biti jedan od glavnih ciljeva kauzalne terapije parodontitisa.

1.7 Salivarni antioksidanti

Pljuvačka, zahvaljujući svom antioksidativnom sistemu, učestvuje u prvoj liniji odbrane organizma protiv slobodnih radikala [145]. Antioksidativni sistem pljuvačke sastoji se iz enzima koji vrše direktnu neutralizaciju slobodnih radikala i neenzimskog sistema koji omogućava neutralizaciju sekundarnih produkata oksidacije [146]. Glavni enzim antioksidativnog sistema pljuvačke je glutathion peroksidaza (GSH), produkovana u pljuvačnim žlezdama, dok mokraćna kiselina (MK) poreklom iz krvne plazme čini osnovu neenzimske antioksidativne zaštite pljuvačke [121]. Mokraćna kiselina je najzastupljeniji salivarni antioksidant, sa preko 85% udela u totalnoj antioksidativnoj aktivnosti, kod ispitanika sa zdravim parodontijumom, ali i kod pacijenata sa parodontitisom [147]. Sa druge strane, superoksid dizmutaza (SOD) koja je u pljuvački prisutna u formi nekoliko izoenzima, ima sekundarnu antioksidativnu ulogu [148].

Rezultati nekoliko nedavnih studija pokazali su smanjenje nivoa antioksidanata u salivi i gingivalnoj tečnosti kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom [149,150]. Takođe, pokazano je da terapija parodontitisa rezultuje povećanjem aktivnosti salivarnih antioksidanata što upućuje na mogućnost upotrebe ovih molekula kao biomarkera u evaluaciji parodontalnog statusa i proceni uspešnosti terapije [151]. Dodatno, nedavni sistematski pregledni rad u zaključku ističe evaluaciju statusa oksidativnog stresa u salivi kao važan faktor u postavljanju dijagnoze i prognoze brojnih sistemskih oboljenja [152].

Tokom proteklih desetak godina, razvijene su brojne metode za analizu aktivnosti salivarnog antioksidativnog sistema, što ukazuje na veliko interesovanje kako istraživača, tako i kliničara za upotrebu salivarnih antioksidanata kao markera za dijagnozu, prognozu i terapiju oralnih i sistemskih oboljenja. Ipak, uprkos utvrđenoj značajnoj ulozi salivarnih antioksidanata u očuvanju zdravlja sluzokože usne duplje [153,154], dostupna je samo jedna studija u kojoj je ispitan antioksidativni status pljuvačke kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze [155]. Međutim, ova studija u kojoj je utvrđena promenjena aktivnost antioksidanata u stimulisanj i nestimulisanj pljuvački, nije obuhvatila kompletnu evaluaciju parodontalnog statusa ispitanika sa sistemskom sklerozom. Sve ovo nameće potrebu za sprovođenjem dodatnih ispitivanja kako bi se razjasnio patogenetski mehanizam nastanka parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze, ali i utvrdila uloga salivarnih antioksidanata u očuvanju zdravlja parodontijuma.

1.8 Kauzalna terapija parodontitisa

S obzirom da su parodontopatogeni mikroorganizmi dentalnog biofilma i njihovi produkti osnovni etiološki faktor u nastanku parodontitisa, terapijske procedure u okviru kauzalne terapije prvenstveno su usmerene ka eliminaciji dentalnog biofilma, kao i lokalnih akcesornih faktora koji pospešuju njegovu akumulaciju [156]. Kauzalna (nehirurška) terapija parodontitisa ima za cilj redukciju inflamacije u parodontijumu i podizanje biološkog kapaciteta tkiva, i predstavlja najvažnji segment terapije parodontitisa [157]. Tokom kauzalne terapije sprovodi se edukacija i

motivacija pacijenta u održavanju oralne higijene, kao i uklanjanje svih supra- i subgingivalnih mekih i čvrstih zubnih naslaga mašinskim i ručnim instrumentima. Uspostavljanje adekvatne oralne higijene nezaobilazna je karika u prevenciji i terapiji parodontitisa, kao i u dugoročnom održavanju postignutih terapijskih rezultata. Kako bi se stvorili uslovi za adekvatno održavanje oralne higijene, neophodno je ukloniti sve faktore koji doprinose akumulaciji i retenciji dentalnog biofilma. Stoga se u okviru kauzalne terapije parodontitisa sprovodi i eliminacija ili korekcija neadekvatnih ispuna i protetskih radova, kao i sanacija karijesnih lezija zuba [158].

Obrada parodontalnih džepova jedan je od najznačajnijih terapijskih postupaka u okviru ove faze terapije, a ogleda se u mehaničkoj subgingivalnoj instrumentaciji kojom se uklanja ili narušava struktura subgingivalnog biofilma i uklanjaju subgingivalni konkrementi sa površine eksponiranog dela korena zuba [157]. Mehanička obrada tvrdog zida parodontalnog džepa sprovodi se najefikasnije kombinacijom ultrazvučnih i ručnih instrumenata [159]. Prednosti ultrazvučne mehaničke instrumentacije u odnosu na ručnu obradu parodontalnih džepova kiretama ogledaju se u skraćenom vremenu intervencije, manjem uklanjanju čvrste zubne supstance, kao i manjoj traumi mekog tkiva [160,161]. Dodatno, pokazano je da je obrada parodontalnih džepova upotrebom ultrazvučnih instrumenata efikasnija u odnosu na instrumentaciju kiretama kod furkacionih defekata, kao i kod uskih parodontalnih džepova [162]. Sa druge strane, obrada parodontalnih džepova kiretama, iako tehnički osetljivija i zahtevnija procedura, rezultuje boljim uklanjanjem subgingivalnih konkremenata i subgingivalnog dentalnog biofilma u dubljim parodontalnim džepovima [163,164]. Takođe, neravna površina korena zuba koja zaostaje nakon upotrebe ultrazvučnih instrumenata iziskuje potrebu za završnim glačanjem tvrdog zida parodontalnog džepa kiretama [165,166]. Rezultati nekoliko studija ukazuju da efikasnost obrade tvrdog zida parodontalnog džepa pre svega zavisi od inicijalne dubine sondiranja, morfologije parodontalnog defekta i iskustva kliničara [167–169]. Tvrdi zid se obrađuje dok se sondiranjem ne ustanovi da je njegova površina glatka i tvrda, a kireta bez sadržaja.

Tradicionalno, obrada parodontalnih džepova sprovodila se po kvadrantima, u vremenskim razmacima od po nedelju dana između poseta. Ovakva vrsta terapije, iako efikasna, ostavljala je mogućnost translokacije parodontopatogenih mikroorganizama iz neobrađenih parodontalnih džepova i drugih oralnih niša (jezik, tonzile) u tek obrađene parodontalne prostore [170]. Kako bi se eliminisao ovaj nedostatak, krajem dvadesetog veka predstavljen je koncept dezinfekcije celih usta [171]. Ovaj koncept obuhvata obradu svih parodontalnih džepova unutar vremenskog perioda od 24 časa, subgingivalnu irigaciju i ispiranje usta rastvorom hlorheksidina, kao i čišćenje dorzalne površine jezika hlorheksidin gelom. Iako je kod ove procedure manji utrošak vremena za obradu parodontalnih džepova, manji broj poseta nosi rizik otežane optimizacije oralne higijene bolesnika [159]. Takođe, pokazano je da nakon procedure dezinfekcije celih usta može doći do značajnog porasta sistemskih markera inflamacije, zbog čega se ovaj protokol izbegava kod pacijenata koji imaju sistemska oboljenja. Sa druge strane, dezinfekcija celih usta mogla bi predstavljati metodu izbora kod pacijenata gde je indikovana dodatna upotreba antibiotika u terapiji parodontitisa, koji svoj najjači efekat ostvaruju nakon narušavanja integriteta subgingivalnih naslaga [172].

U zaključku dva nedavna sistematska pregledna rada ističe se da su oba terapijska protokola obrade parodontalnih džepova podjednako efikasna [172,173]. S tim u vezi, može se pretpostaviti da kritičan faktor za uspeh kauzalne terapije parodontitisa nije izbor terapijskog modaliteta, već adekvatna obrada tvrdog zida parodontalnog džepa i dugoročno optimalno održavanje oralne higijene od strane pacijenta.

1.9 Zarastanje parodontalne rane nakon kauzalne terapije parodontitisa

Zarastanje rane nakon obrade parodontalnog džepa dinamičan je proces koji obuhvata mnogobrojne složene mehanizme na celularnom nivou [174]. Ovaj proces reparacije tkiva parodonticijuma odvija se u vremenskom periodu od oko 30 dana, a započinje formiranjem koaguluma u uskom prostoru parodontalne rane. Neposredno nakon obrade parodontalnog džepa, u vezivnom tkivu slobodne gingive dolazi do reaktivne hiperemije i neutrofilne infiltracije. Već prvog dana, započinje migracija epitelnih ćelija, predominantno iz ostataka pripojnog epitela [175]. Najveću mitotičku aktivnost ove ćelje pokazuju samo dva dana nakon obrade parodontalnog džepa [166]. U toku narednih sedam dana, površina već delimično organizovanog koaguluma postaje u potpunosti prekrivena epitelnim ćelijama. Već petog dana nakon obrade parodontalnog džepa, epitelne ćelije mogu biti pripojene za površinu korena zuba, usled čega dolazi do formiranja novog pripojnog epitela koji po tipu najčešće odgovara dugačkom pripojnom epitelu [175]. Rezultati nedavno sprovedene studije [176] potvrdili su nalaz nekoliko pređašnjih histoloških istraživanja, kojima je pokazano da se zarastanje parodontalne rane nakon kauzalne terapije parodontitisa karakteriše prvenstveno formiranjem dugačkog pripojnog epitela duž površine obrađenog korena zuba [166,177]. U odnosu na epitel zdrave gingive na intaktnom parodonticijumu, dugački pripojni epitel karakteriše se izraženijim epitelnim papilama i manjom gustinom kapilarne mreže u okolnom vezivnom tkivu [178]. Sa druge strane, formiranje kolagenih vlakana kojim se vezivno tkivo gingive povezuje sa korenom zuba apikalnije od novoformiranog dugačkog pripojnog epitela znatno je sporiji proces. Iako se aktivnost fibroblasta u parodontalnoj rani zapaža već nakon dva do tri dana, nezrela kolagena vlakna detektuju se tek tri nedelje nakon završetka obrade parodontalnog džepa [166]. Remineralizacija cementa korena zuba koja se odvija od 21-30 dana predstavlja završnu fazu u zarastanju parodontalne rane. Dodatno, značajno je istaći da nakon kauzalne terapije parodontitisa nije moguće očekivati regeneraciju koštanog tkiva kod suprakostanih parodontalnih džepova, dok je kod infrakošanih parodontalnih džepova stvaranje nove alveolarne kosti minimalno. [179,180].

1.10 Značaj kauzalne terapije parodontitisa u prevenciji sistemskih oboljenja

Rezultati studija pokazuju da tri meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod sistemski zdravih pacijenata dolazi do redukcije sistemskih markera inflamacije poput C-reaktivnog proteina (CRP) i serumskog amiloida A [181], kao i poboljšanja endotelne funkcije [182]. Sa druge strane, rezultati studija kanadske istraživačke grupe za sklerodermu pokazuju povećane vrednosti CRP-a i sedimentacije eritrocita (SE) kod pacijenata sa sistemskom sklerozom pri čemu je utvrđena pozitivna korelacija CRP-a sa povećanom aktivnošću, uznapredovalošću bolesti i smanjenom plućnom funkcijom [183]. Još jedno nedavno sprovedeno istraživanje potvrdilo je povećanje sistemskih markera inflamacije u serumu ovih pacijenata, kao i njihovu povezanost sa plućnim, kožnim i muskuloskeletnim manifestacijama sistemske skleroze čime je istaknuta uloga ovih biomarkera u proceni aktivnosti ove sistemske bolesti [184]. Studije u kojima je pokazano smanjenje aktivnosti reumatoidnog artritisa nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa upućuju na mogućnost uzročno-posledične povezanosti inflamatornih reumatskih bolesti i parodontitisa [185,186]. Povezanost reumatoidnog artritisa i parodontitisa nameće hipotezu da terapija parodontitisa može uticati na sekundarnu prevenciju i drugih reumatskih oboljenja poput sistemske skleroze. Nedavni sistematski pregledni rad [187], međutim, ukazuje da ne postoji dovoljno dokaza koji pokazuju da sistemska skleroza utiče na pojavu i tok parodontitisa, niti da terapija parodontitisa ima uticaj na aktivnost sistemske skleroze, i ističe neophodnost sprovođenja

novih kliničkih ispitivanja kojima bi se utvrdili etiološki i patogenetski faktori zajednički za ova dva oboljenja.

2. Hipoteza i ciljevi istraživanja

Imajući u vidu da nije poznat efekat kauzalne terapije parodontitisa na lokalne i sistemske medijatore inflamacije kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze, **ciljevi** ovog **istraživanja** bi bili sledeći:

- Određivanje i poređenje nivoa antioksidanata (GSH, SOD, MK) u nestimulisanoj pljuvački kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom i zdravih ispitanika bez parodontitisa.
- Određivanje i poređenje nivoa citokina (TNF- α , VEGF, TGF, IL-17) u gingivalnoj tečnosti kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom i zdravih ispitanika bez parodontitisa.
- Evaluacija uspešnosti kauzalne terapije parodontitisa kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u poređenju sa sistemski zdravim pacijentima.
- Ispitivanje efekta kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti antioksidanata (GSH, SOD, MK) u nestimulisanoj pljuvački kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i sistemski zdravih pacijenata
- Ispitivanje efekta kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti citokina (TNF- α , VEGF, TGF, IL-17) u gingivalnoj tečnosti bolesnika sa sistemskom sklerozom i sistemski zdravih pacijenata.
- Ispitivanje efekta kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti sistemskih markera inflamacije (CRP, SE) kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike.

3. Materijal i metode

3.1 Selekcija pacijenata i randomizacija

U istraživanje je bilo uključeno 60 ispitanika podeljenih u tri grupe. Prvu grupu (grupa SSc) sačinjavalo je 20 bolesnika sa sistemskom sklerozom dijagnostikovanom na osnovu ACR/EULAR kriterijuma (Američke asocijacije reumatologa/Evropska liga za borbu protiv reumatizma, eng. *American college of rheumatology/European league against rheumatism*) [188] koji su se javili na Institut za reumatologiju u Beogradu radi lečenja sistemske skleroze. Drugu grupu (grupa P) činilo je 20 sistemski zdravih pacijenata obolelih od parodontitisa koji su se javili radi lečenja parodontitisa na Kliniku za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Kontrolnu grupu (grupa K) sačinjavalo je 20 sistemski zdravih ispitanika sa zdravim parodontcijumom. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svi ispitanici su usmeno i pismeno bili upoznati sa prirodom, ciljevima i dužinom trajanja istraživanja, a samo su pacijenti koji su potpisali pristanak za učestvovanje bili uključeni u istraživanje.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su sledeći:

1. Pacijenti oboleli od sistemske skleroze sa parodontitisom (SSc grupa) i sistemski zdravi pacijenti sa parodontitisom (P grupa)

- Pacijenti starosti ≥ 18 godina
- Prisustvo najmanje 12 zuba
- Parodontitis stadijuma II ili III

Kriterijumi koji definišu drugi stadijum parodontitisa obuhvataju vrednost nivoa pripojnog epitela (NPE) interdentalno od 3 do 4 mm, radiografski detektovan gubitak alveolarne kosti (15-33%) uz maksimalnu dubinu sondiranja (DS) do 5 mm na mestu najizraženije destrukcije parodontcijuma. Treći stadijum parodontitisa definiše NPE interdentalno čija je vrednost ≥ 5 mm, radiografski detektovan gubitak više od trećine alveolarne kosti, DS ≥ 6 mm na mestu najizraženije destrukcije parodontcijuma uz gubitak do četiri zuba zbog parodontitisa [9].

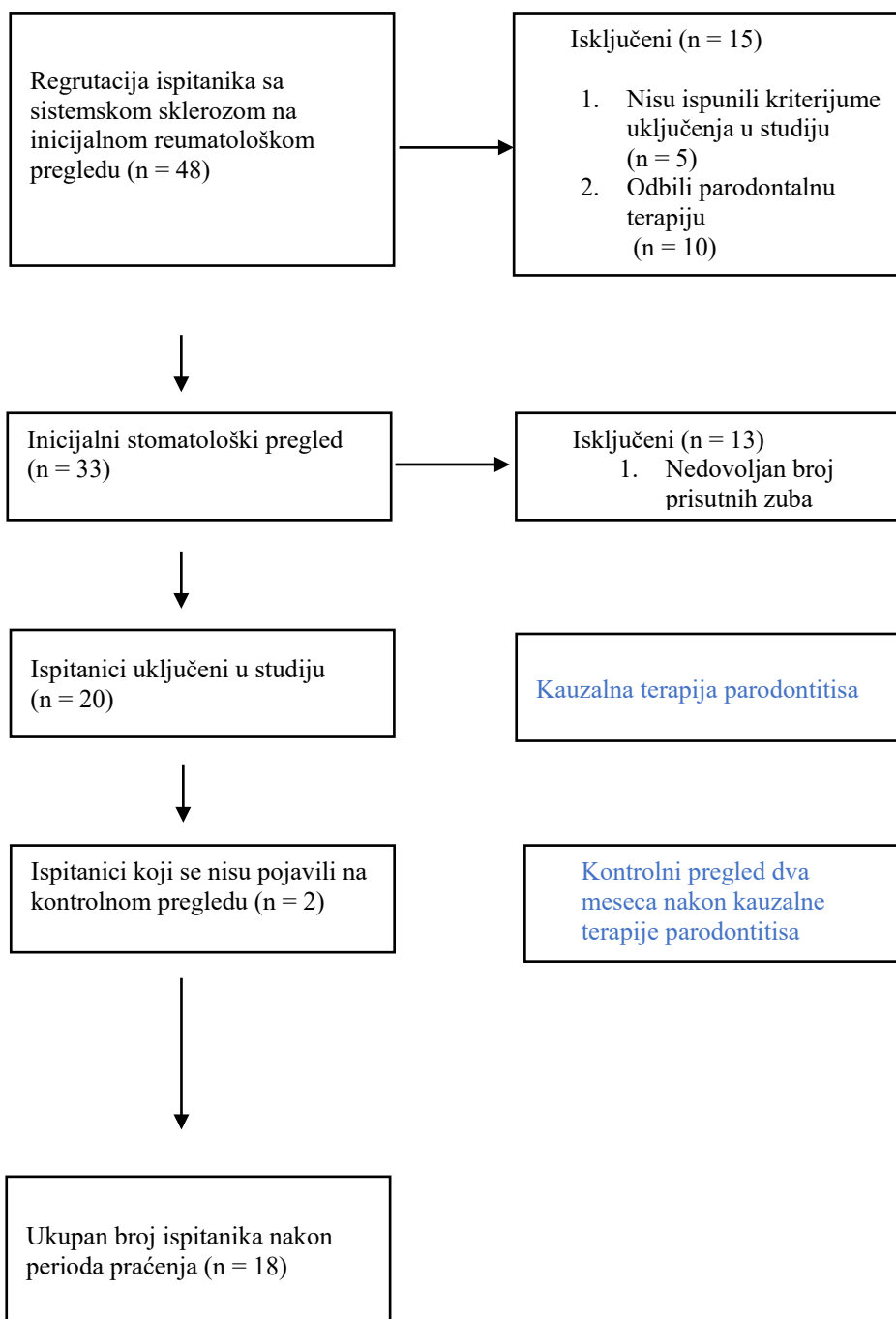
2. Ispitanici sa zdravim parodontcijumom:

- Pacijenti starosti ≥ 18 godina
- Sistemski zdravi ispitanici
- Krvarenje na provokaciju sondiranjem na manje od 10% sondiranih mesta u zubnom nizu uz dubinu sondiranja do 3 mm [189]

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su:

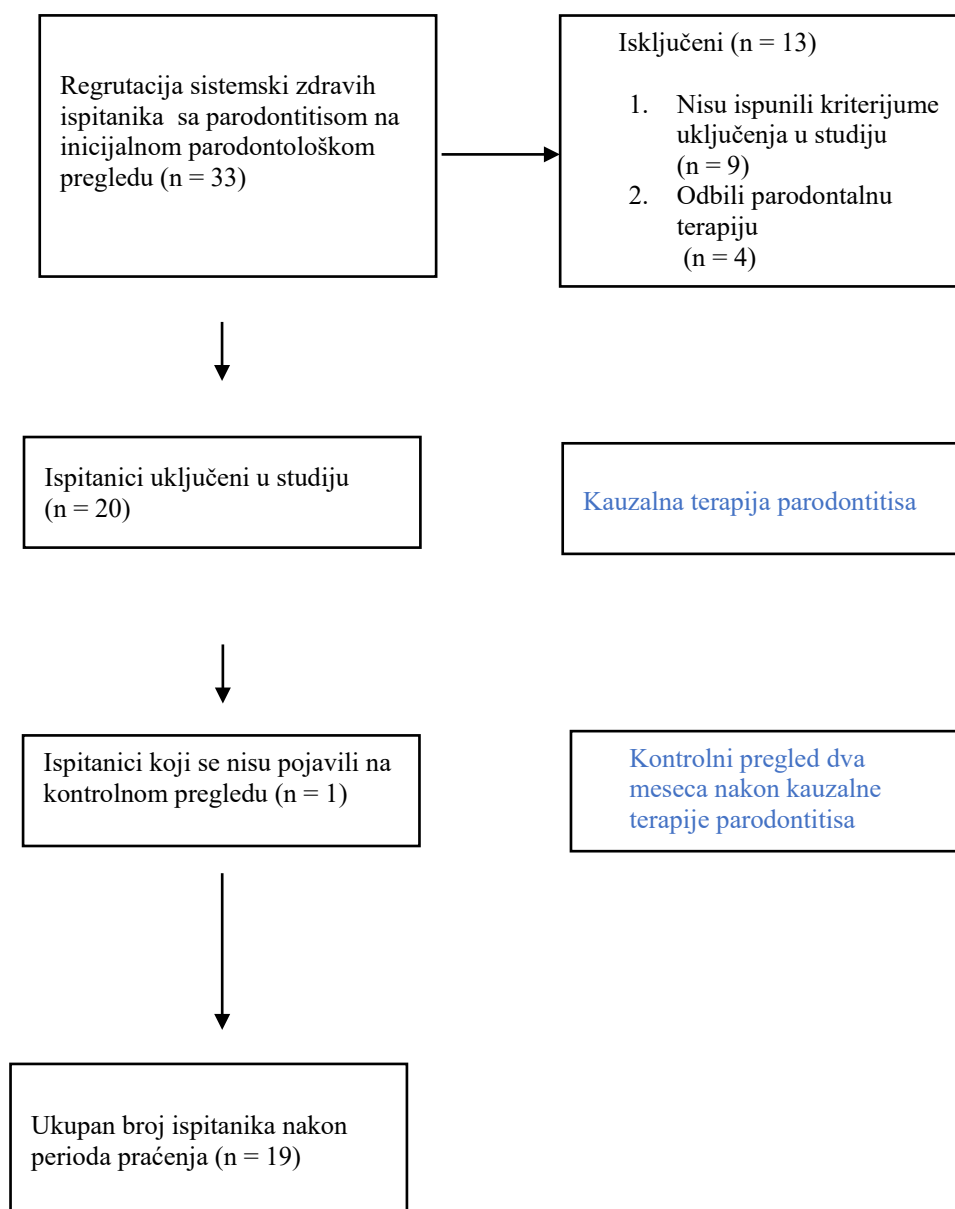
- Prisustvo drugih autoimunih oboljenja
- Trudnice i dojilje
- Upotreba antibiotika u prethodnih 6 meseci
- Parodontološka terapija u poslednjih 12 meseci

SSc grupa



Slika 7. Dijagram istraživanja u SSc grupi

P grupa



Slika 8. Dijagram istraživanja u P grupi

3.2 Klinički reumatološki pregled

Klinički reumatološki pregled pacijenata obolelih od sistemske skleroze sproveden je od strane jednog specijaliste interniste-reumatologa (SPD) na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svi pacijenti sa sistemskom sklerozom bili su podvrgnuti kapilaroskopiji kože baze nokatne ploče sa ciljem evaluacije perifernih mikrovaskularnih promena. Dužina trajanja sistemske skleroze određena je na osnovu vremena pojave prvog simptoma koji nije u vezi sa Rejnoovim sindromom. Zahvaćenost kože bila je procenjena uz pomoć modifikovanog Rodnanovog kožnog indeksa, u rangu od 0 do 51 [190]. Na osnovu zahvaćenosti kože, pacijenti oboleli od sistemske skleroze bili su podeljeni u dve podgrupe: ograničena (lcSSc) i difuzna sistemska skleroza (dcSSc). Aktivnost bolesti kod ovih pacijenata određena je pomoću indeksa aktivnosti Evropske istraživačke grupe za sklerodermu [191].

3.3 Stomatološki klinički pregled

3.3.1 Ekstraoralni klinički pregled

Nakon popunjavanja anamnestičkog kartona i potpisivanja pristanka za učestvovanje u istraživanju, svim ispitanicima je urađen detaljan ekstraoralni i intraoralni pregled. Pregled je sproveden od strane jednog kalibrisanog doktora stomatologije (SS) na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Ekstraoralni pregled obuhvatio je inspekciju i palpaciju kože lica i vermilion usana, a postojanje patoloških promena (atrofija, teleangiektazije, fisure u uglovima usana) bilo je ubeleženo. Pregled temporomandibularnih zglobova sproveden je u cilju utvrđivanja znakova i simptoma temporomandibularne disfunkcije (bol, ograničena pokretljivost, krepitacije).

3.3.2 Intraoralni klinički pregled

Intraoralni pregled uključivao je merenje interincizalnog rastojanja, pregled zuba, parodontološki pregled i pregled mekih oralnih tkiva. Sva klinička merenja sprovedena su uz pomoć lenjira, stomatološkog ogledalca, stomatološke i parodontalne sonde.

Interincizalno rastojanje predstavlja merenu distancu između incizalnih ivica gornjih i donjih centralnih sekutića u uslovima maksimalno otvorenih usta. Merenje je sprovedeno na početku intraoralnog pregleda sa ciljem da se izbegne uticaj zamora mišićne tokom dugotrajnog držanja usta otvorenim na vrednosti ovog parametra. Parcijalno bezubi pacijenti kojima su bili izvađeni centralni sekutići, a nisu protetski rehabilitovani, isključeni su iz studije.

Na osnovu podataka iz stomatološkog kartona određen je indeks karijesnih, ekstrakovanih i plombiranih zuba (KEP-indeks). Dodatno, ubeleženo je postojanje promena na mekim oralnim tkivima. Prisustvo teleangiektazija na oralnoj mukozi dijagnostikovano je testom vitropresije.

Za procenu stanja parodontalnih tkiva i nivoa održavanja oralne higijene evaluirani su sledeći parodontalni parametri:

- DS - Dubina sondiranja
- NIG - Nivo ivice gingive
- NPE - Nivo pripojnog epitela
- KNP - Krvarenje gingive na provokaciju
- PI - Plak indeks



Slika 9. Prikaz sondiranja parodontalnog prostora pomoću graduisane parodontalne sonde

Parodontalni parametri (DS, NIG, NPE, KNP) određivani su na svim prisutnim zubima izuzev trećih molara u šest referentnih mernih tačaka (vestibulomezijalna, vestibulomedijalna, vestibulodistalna, oromezijalna, oromedijalna, orodistalna), pomoću parodontalne sonde graduisane na 1mm (PCPUNC-15; HU-Friedy, Čikago, IL, SAD) (slika 9.).

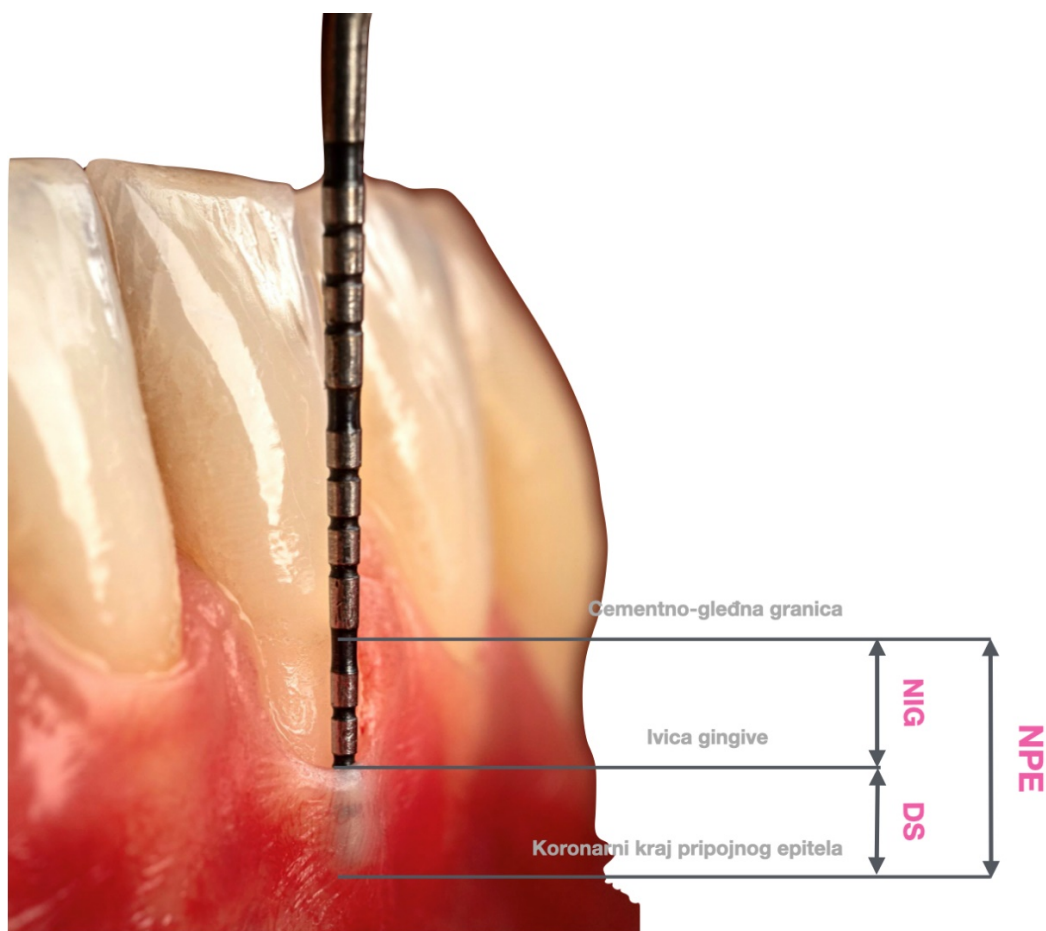
Dubina sondiranja (izražena u milimetrima) predstavlja mereno rastojanje od ivice slobodne gingive do koronarnog kraja pripojnog epitela, odnosno dna postojećeg parodontalnog prostora (slika 10.).

Nivo ivice gingive (izražen u milimetrima) predstavlja mereno rastojanje od ivice slobodne gingive do gleđno-cementne granice zuba (slika 10.).

Nivo pripojnog epitela (izražen u milimetrima) predstavlja mereno rastojanje od gleđno-cementne granice do koronarnog kraja pripojnog epitela, odnosno dna postojećeg parodontalnog prostora (slika 10.).

Indeks krvarenja gingive na provokaciju određivan je dihotomno na sledeći način: Referentnoj mernoj tački dodeljena je vrednost „0” ukoliko krvarenje na provokaciju nije bilo prisutno do 30 sekundi nakon sondiranja. U slučaju pojave krvarenja na provokaciju sondiranjem dodeljena je vrednost „1”. Vrednost ovog indeksa se izražava u procentima u rangu od 0 do 100%, a predstavlja procenat mesta u zubnom nizu koja krvare na provokaciju.

Plak indeks (dihotomni biofilm indeks): ukoliko se prevlačenjem parodontalne sonde ne detektuje biofilm u gingivalnom sulkusu, gingivalnom ili parodontalnom džepu i na površini zuba dodeljuje se vrednost „0”, a u slučaju prisustva biofilma dodeljuje se vrednost „1”. Vrednost ovog indeksa se izražava u procentima u rangu od 0 do 100%, a predstavlja procenat mesta u zubiku sa prisustvom biofilma.



Slika 10. Shematski prikaz osnovnih parametara za procenu stanja parodontalnih tkiva

3.4. Laboratorijska ispitivanja

Krvna plazma prikupljena je od ispitanika sa sistemskom sklerozom u okviru inicijalnog reumatološkog pregleda na Institutu za reumatologiju u Beogradu radi određivanja vrednosti brzine sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivnog proteina (CRP) i statusa autoantitela. Analizom statusa autoantitela kod ovih pacijenata bila su obuhvaćena antinukleusna antitela (ANA), anticentromerna antitela (ACA), anti-topoizomeraza 1 antitela (anti SCL 70), Anti Ro/SSA i Anti La/SSB antitela. Kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom i ispitanika sa zdravim parodontijumom krvna plazma prikupljena je u toku inicijalnog parodontološkog pregleda na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu radi određivanja vrednosti SE i CRP. Ponovno prikupljanje uzoraka krvne plazme kod pacijenta sa sistemskom sklerozom i sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom izvršeno je dva meseca nakon završetka kauzalne terapije parodontitisa.

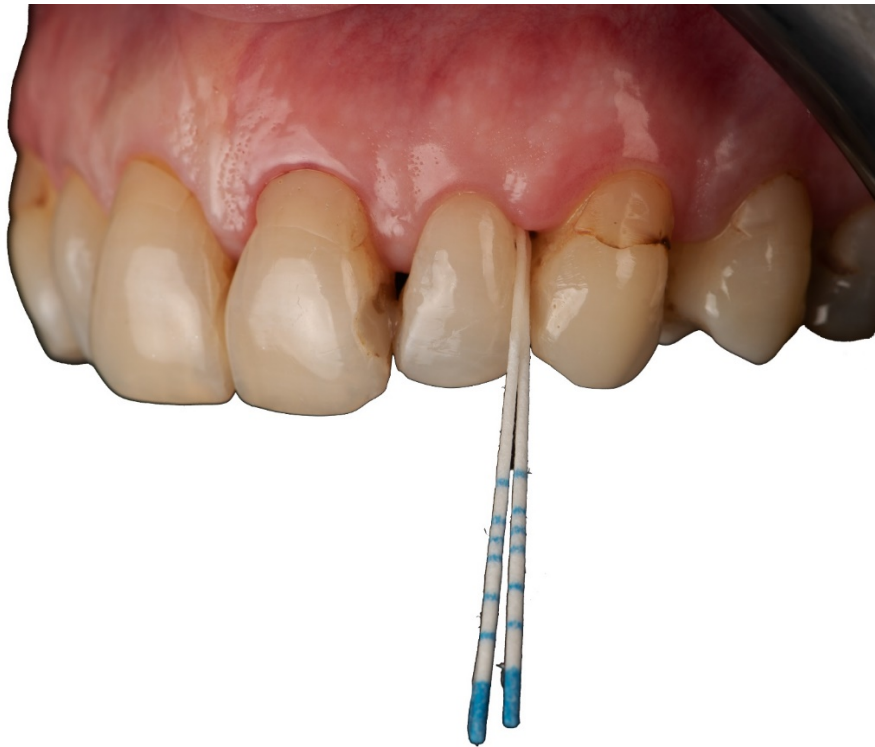
3.5 Analiza uzoraka pljuvačke

Uzorci pljuvačke prikupljeni su na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu sedam dana nakon parodontološkog kliničkog pregleda kako bi se izbegla kontaminacija uzoraka krvlju, kao i dva meseca nakon završene kauzalne terapije parodontitisa. Svi ispitanici zakazivani su u jutarnjim časovima i instruisani da se suzdržavaju od hrane i pića najmanje dva sata pre uzorkovanja. Sedeći u uspravnom položaju u stomatološkoj

stolici, pljuvačka je sakupljana u sterilnu plastičnu tubu (Salivette, Sarstedt, Germany) u vremenskom periodu od 15 minuta. Neposredno nakon merenja volumena pljuvačke, zatvorene tube sa uzorcima transportovane su u laboratoriju, centrifugirane na 4000 o/min, 20 minuta na 4°C, a zatim zamrznute i čuvane na temperaturi od -80°C do analize. Sve laboratorijske analize izvršene su na Institutu za biohemiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Ukupni nivo salivarnih antioksidanasa (SOD, MK) određen je kolorimetrijskom metodom uz upotrebu komercijalnih kitova Ransod (Randox Laboratories Ltd., United Kingdom) i Uric Acid liquicolor (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Germany). Specifična aktivnost salivarne GSH je određena ultravioletnom spektrofotometrijom uz upotrebu komercijalnog kita Ransel (Randox Laboratories Ltd., United Kingdom).

3.6 Analiza uzoraka gingivalne tečnosti

Prikupljanje uzoraka gingivalne tečnosti izvršeno je na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu sedam dana nakon parodontološkog kliničkog pregleda kako bi se izbegla kontaminacija uzoraka krvlju, kao i dva meseca nakon završene kauzalne terapije parodontitisa. Uzorci gingivalne tečnosti uzeti su iz reprezentativnih mesta. Reprezentativna mesta kod pacijenata sa parodontitisom bila su mesta sa najvećim vrednostima dubine sondiranja na dva nesusedna zuba. Kod ispitanika sa zdravim parodontijumom reprezentativna mesta predstavljala su merne tačke na dva nesusedna zuba bez prisutnog krvarenja na provokaciju sondiranjem. Neposredno pre prikupljanja uzoraka, sa referentnih zuba Grejsijevim kiretama uklonjenjene su supragingivalne naslage, a regija posušena i izolovana vaterolnoma. Sterilni papirni poeni (PerioPaper, ProFlow, Amityville, NY) postavljani su u prostor parodontalnog džepa/gingivalnog sulkusa do pojave blagog otpora (slika 11). Nakon 30 sekundi papirni poeni bili su uklonjeni i odloženi u obeležene plastične epruvete tipa Ependorfa i do analize čuvani na temperaturi od -40°C. Papirni poeni kontaminirani krvlju ili pljuvačkom su odbacivani. Volumen prikupljene gingivalne tečnosti meren je upotrebom elektronskog aparata Periotron 8000 (Oraflow Inc., Plainview, NY, USA). Ukupni nivo citokina (TNF- α , VEGF, TGF- β , Il-17) određen je uz pomoć komercijalnih ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitova u Implantološko-istraživačkom centru Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu.



Slika 11. Prikupljanje uzoraka gingivalne tečnosti pomoću dva papirna poena

3.7 Kauzalna terapija parodontitisa

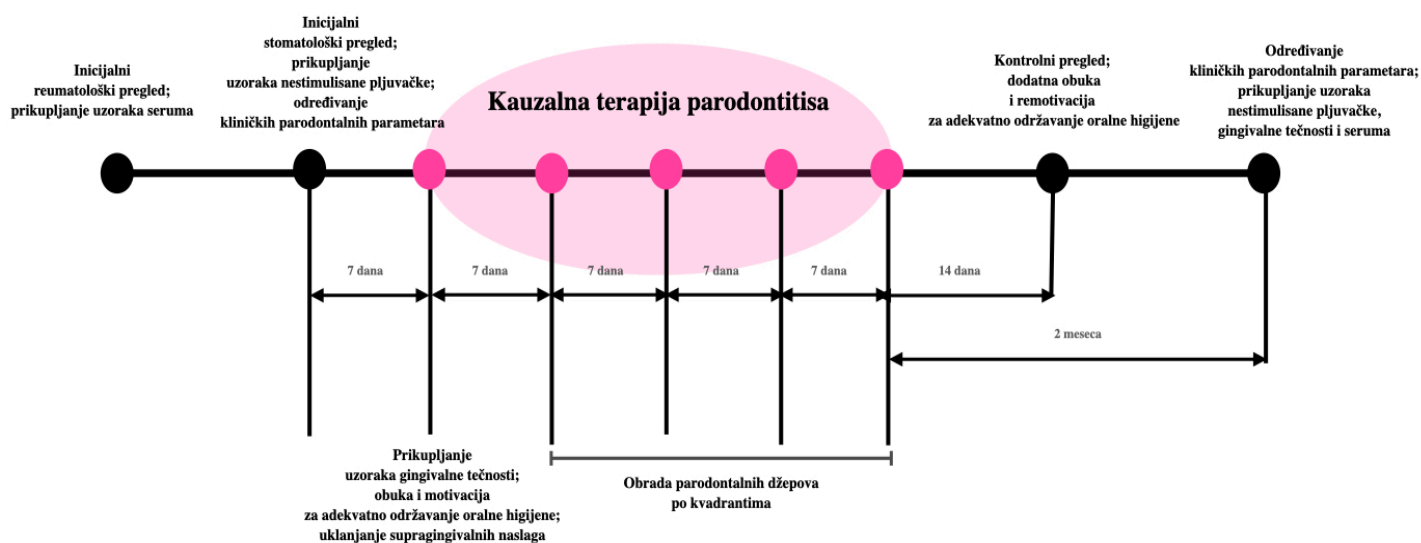
Neposredno nakon prikupljanja uzoraka, kod obolelih od parodontitisa, započeta je terapija koja je sprovedena po unapred utvrđenom protokolu. Inicijalno, svi pacijenti isprali su usta sa 15 ml 0,12% rastvorom hlorheksidina u trajanju od jednog minuta (Curasept ADS 212, Curasept S.p.A. Saronno (VA), Italy). Terapijski postupak započeo je ultrazvučnim uklanjanjem supra- i subgingivalnih zubnih naslaga (MiniPiezon, EMS Electro Medical Systems, Švajcarska) uz obuku i motivaciju ispitanika za adekvatno održavanje oralne higijene. Obrada parodontalnih džepova sprovedena je u uslovima lokalne anestezije, po kvadrantima, počevši od gornjeg desnog kvadranta u vremenskim razmacima od po 7 dana do kompletiranja terapije. Svi parodontalni džepovi obrađeni su ručno, specijalizovanim Grejsijevim kiretama (HuFriedy, Chicago, IL, USA) (slika 12). Svi pacijenti instruisani su da ne upotrebljavaju antibiotike i rastvore na bazi hlorheksidina u toku studije.



Slika 12. Obrada parodontalnog džepa specijalizovanom kiretom

3.8 Evaluacija efekata kauzalne terapije parodontitisa

Dve nedelje nakon završene obrade parodontalnih džepova sprovedena je kontrola održavanja oralne higijene, određivanjem plak indeksa (PI). Reevaluacija kliničkih parametara (DS, NIG, NPE, KNP, PI) i prikupljanje uzoraka pljuvačke i gingivalne tečnosti izvršeno je na kontrolnom pregledu dva meseca nakon završetka kauzalne terapije parodontitisa. Samo kod pacijenata kod kojih je izmerena vrednost dubine sondiranja parodontalnih džepova veća od 6 mm na kontrolnom pregledu, sprovedena je hirurška terapija parodontitisa u vidu režanj operacije.



Slika 13. Shematski prikaz dizajna istraživanja

3.9 Statističke analize podataka

U cilju određivanja veličine uzorka upotrebljen je kao ishod prosečna vrednost citokina TNF- α kod dve grupe ispitanika, obolelih od sistemske skleroze ($1,63 \pm 0,3$) i zdrave kontrolne grupe ($1,15 \pm 0,34$) [110]. Veličina uzorka je iznosila 10 ispitanika za testiranje razlike dve aritmetičke sredine za nivo značajnosti 0,05 i statističku snagu od 80%. Zbog mogućnosti gubitka pacijenata tokom kliničkog oglada uključeno je po 20 ispitanika u svaku grupu. Analiza veličine uzorka je vršena u GPower 3.1. programu.

Svi podaci su opisivani deskriptivnom statistikom prema vrsti podataka. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički u vidu učestalosti i procenata kod kategorijalnih podataka, dok su numerički podaci prikazani upotrebom srednjih vrednosti i standardne devijacije.

Normalnost raspodele podataka testirana je Kolmogorov–Smirnov testom. Kod podataka sa normalnom raspodelom za poređenje između SSc, P i K grupe upotrebljena je jednofaktorska analiza varijanse različitih grupa (One-way ANOVA), dok je za neparametarske podatke korišćen Kruskal-Wallis test. U zavisnosti od normalnosti distribucije kontinuiranih varijabli ispitivanih parametara primenjivan je T test za vezane uzorke ili Wilcoxon test ekvivalentnih parova kod neparametarskih podataka, za poređenje varijabli između dva vremenska intervala (pre parodontalne terapije/posle parodontalne terapije). Kod kontinuiranih varijabli sa normalnom raspodelom ispitivanih parametara primenjivan je T test za nezavisne uzorke ili Mann-Whitney U test za poređenje varijabli između dve različite grupe. Ispitivanje razlika u distribuciji kategorijalnih varijabli između tri grupe ispitanika korišćen je Pearson Chi-Square test. Za ispitivanje povezanosti između kliničkih parodontalnih parametara (DS, NPE, NIG, KNP, PI) i salivarnih antioksidanata (GPS, SOD, MK) korišćen je Pearsonov koeficijent korelacije. Za ispitivanje povezanosti između kliničkih parodontalnih parametara (DS, NPE, NIG, KNP, PI) sa citokinima gingivalne tečnosti (TNF- α , VEGF, TGF- β i IL-17) korišćen je Spearman-ov koeficijent korelacije.

Analiza podataka vršena je u statističkom paketu SPSS 22 verzija (SPSS inc. Chicago, USA).

4. Rezultati

4.1 Podaci o ispitanicima

U istraživanje uključeno je bilo ukupno 60 ispitanika, podeljenih u tri grupe. U SSc grupu uključeno je bilo 20 pacijenata obolelih od sistemske skleroze i parodontitisa (70% ženskog pola), prosečne starosti $56,67 (\pm 1,96)$ godina, sa prosečnim trajanjem sistemske skleroze od $5,22 (\pm 0,62)$ godina. Difuzna kutana forma sistemske skleroze bila je značajno učestalija u odnosu na ograničenu formu ove bolesti (80%). U grupu P bilo je uključeno 20 sistemski zdravih ispitanika sa parodontitisom (60% ženskog pola), prosečne starosti $58,45 (\pm 2,32)$ godina. Dvadeset sistemski zdravih ispitanika bez parodontitisa uključeno je bilo u grupu K. Socijalno-demografske karakteristike ispitanika sve tri grupe prikazane su u tabeli 1. Tabela 2 sumira kliničke karakteristike sistemske skleroze, zahvaćenost unutrašnjih organa, status autoantitela i medikamente koje pacijenti koriste u terapiji ovog sistemskog oboljenja. Ukupan broj ispitanika unutar SSc grupe nakon perioda praćenja od dva meseca bio je 18 (slika 7.), dok je u P grupi istraživanje završilo 19 ispitanika (slika 8.).

Tabela 1. Socijalno-demografske karakteristike ispitanika u SSc, P i K grupi

| Podaci o pacijentima | SSc (n=20) | P (n=20) | K (n=20) |
|--|------------------|------------------|-----------------|
| Pol (M:Ž) | 6:14 | 8:12 | 8:12 |
| Starost (godine) $\bar{X} \pm sd$ | $56,67 \pm 1,96$ | $58,45 \pm 2,32$ | $31 \pm 3,96$ |
| Pušenje (paklo/godina indeks) $\bar{X} \pm sd$ | $6,11 \pm 9,69$ | $7,15 \pm 12,38$ | $0,83 \pm 1,97$ |
| Učestalost konzumiranja alkoholnih napitaka (broj ispitanika, %) | | | |
| Nikad | 18 (90) | 15 (75) | 8 (40) |
| Povremeno | 2 (10) | 5 (25) | 12 (60) |
| Svakodnevno | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Tabela 2. Kliničke karakteristike sistemske skleroze, status autoantitela i terapija pacijenata uključenih u SSc grupu

| Podaci o pacijentima | SSc grupa (n=20) |
|--|-------------------------|
| Klinička forma bolesti (difuzna kutana: ograničena) | 16:4 |
| Trajanje bolesti ($\bar{X} \pm sd$) | 5,22 \pm 0,62 |
| Uznapređovalost i aktivnost bolesti ($\bar{X} \pm sd$) | |
| Modifikovani Rodnan kožni indeks | 7,39 \pm 4,1 |
| Indeks aktivnosti bolesti | 2,56 \pm 1,33 |
| Zahvaćenost unutrašnjih organa (Broj ispitanika, %) | |
| Artritis | 5 (20) |
| Plućna fibroza | 7 (35) |
| Zahvaćenost bubrega | 4 (20) |
| Zahvaćenost jednjaka | 4 (20) |
| Zahvaćenost srca | 5 (25) |
| Autoantitela (broj ispitanika, %) | 20 (100) |
| Antinuklearna (ANA) | 7 (35) |

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Anti-topoizomeraza I (Anti-SCL-70) | 16 (80) |
| Anticentromerna (ACA) | 7 (35) |
| Terapija (broj ispitanika, %) | |
| Kortikosteroidi | 8 (40) |
| Imunosupresivni lekovi | 12 (60) |
| Blokatori kalcijumovih kanala | 9 (45) |
| ACE inhibitori | 8 (40) |
| Antimalarici | 1 (5) |

4.2 Dentalni i parodontalni status ispitanika pre i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa

Prosečna vrednost KEP indeksa u SSc grupi bila je statistički značajno veća u odnosu na P grupu ($p \leq 0,001$). U poređenju sa kontrolnom grupom, srednja vrednost ovog indeksa bila je statistički značajno veća u obe test grupe ($p \leq 0,001$). Dentalni status ispitanika prikazan je u tabeli 3. Značajno veće srednje vrednosti NPE i NIG zabeležene su unutar SSc grupe ($p \leq 0,001$) u poređenju sa P grupom. Nije dokazana statistički značajna razlika srednjih vrednosti DS ($p = 0,123$) i KNP ($p = 0,107$) između ove dve ispitivane grupe. Srednja vrednost PI bila je statistički značajno veća u grupi pacijenata obolelih od sistemske skleroze u poređenju sa sistemski zdravim ispitanicima sa parodontitisom ($p \leq 0,001$). Svi pacijenti u SSc grupi su imali treći stadijum parodontitisa, dok je u P grupi treći stadijum parodontitisa dijagnostikovao kod 85% ispitanika. Preostalih 15% sistemski zdravih ispitanika imalo je drugi stadijum parodontitisa. Srednje vrednosti svih ispitivanih kliničkih parodontalnih parametara osim NIG su bile statistički značajno veće u SSc i P grupi u odnosu na K grupu na inicijalnom pregledu ($p \leq 0,001$). Jedini parodontalni parametar čija srednja vrednost pre kauzalne terapije parodontitisa se nije statistički značajno razlikovala između P i K grupe ispitanika je NIG ($p = 0,183$).

Proces zarastanja parodontalnih rana nakon kauzalne terapije parodontitisa protekao je neometano kod svih ispitanika. Komplikacije ove terapije poput parodontalnog apscesa ili krvarenja nisu detektovane u toku perioda praćenja od dva meseca. Srednje vrednosti KNP i PI unutar SSc grupe bile su statistički značajno manje dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa u odnosu na preterapijske vrednosti ($p = 0,008$ i $p \leq 0,001$; redom). Prosečne vrednosti ostalih parodontalnih parametara (DS, NIG, NPE) nisu se statistički značajno promenile unutar SSc grupe između dva vremena merenja (T0/T1). Unutar P grupe detektovano je statistički značajno smanjenje srednjih vrednosti DS ($p \leq 0,001$), NIG ($p \leq 0,001$), KNP ($p \leq 0,001$) i PI ($p = 0,009$) nakon sprovedene kauzalne parodontalne terapije, dok se prosečna vrednost NPE nije značajno razlikovala između dva vremena merenja ($p = 0,083$). Dva meseca nakon kompletirane kauzalne terapije parodontitisa srednje vrednosti DS i KNP bile su značajno manje u SSc grupi u odnosu na P grupu ($p \leq 0,001$ i $p = 0,015$), dok se vrednosti ostalih parodontalnih parametara nisu značajno razlikovale između ove dve test grupe. Prosečne vrednosti DS, NPE, KNP i PI ostale su statistički značajno veće na kontrolnom pregledu, dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa ($p \leq 0,001$) u SSc i P grupi u odnosu na K grupu, dok je srednja vrednost NIG bila značajno manja ($p \leq 0,001$).

Kompletan parodontalni status ispitanika pre i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa prikazan je u tabeli 4. Analizom korelacija vrednosti parodontalnih parametara i kliničkih reumatoloških parametara (trajanje bolesti, aktivnost bolesti, Modifikovani Rodnan kožni indeks) detektovano je odsustvo statistički značajne korelacije s obzirom da su odgovarajući koeficijenti korelacije imali vrednosti bliske nuli.

Tabela 3. Stomatološki nalaz ispitanika uključenih u studiju na inicijalnom pregledu

| Grupa | IIR (mm) | Broj zuba | KEP indeks |
|---|-----------------|---------------------|---------------------|
| SSc (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | 31,3 \pm 2,3 | 21,52 \pm 4,64 | 18,64 \pm 6,11 |
| P (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | 44,3 \pm 1,2 | 25,42 \pm 3,49 | 10,83 \pm 6,29 |
| K (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | 44,2 \pm 5,46 | 27,33 \pm 1,39 | 5,67 \pm 1,95 |
| <i>p</i>-vrednost^a (SSc-P) | 0,002* | 0,004* | $\leq 0,001$ * |

Skraćenice: IIR, interincizalno rastojanje; KEP, indeks karijesnih, ekstrahovanih i plombiranih zuba; \bar{X} , srednja vrednost; sd, standardna devijacija.

^a Mann-Whitney *U* test je upotrebljen za komparaciju varijabli između dve ispitivane grupe.

* statistički značajno ($p \leq 0,05$)

Tabela 4. Vrednosti kliničkih parodontalnih parametara ($\bar{X} \pm sd$) u sve tri ispitivane grupe, pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| Grupa | Vreme merenja | DS (mm) | NIG (mm) | NPE (mm) | KNP (%) | PI (%) |
|--|---------------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|---------------|
| SSc (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 3,17 ± 0,26 | -1,66 ± 0,90 | 4,8 ± 0,21 | 38,86 ± 25,22 | 67,86 ± 0,28 |
| | T1 | 2,57 ± 0,44 | -1,68 ± 1,01 | 4,41 ± 1,03 | 22,24 ± 18,05 | 46,71 ± 45,00 |
| | <i>p</i> -vrednost ^b | 0,207 | 0,316 | 0,092 | 0,008* | ≤0,001* |
| P (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 3,65 ± 0,09 | 0,46 ± 0,54 | 3,18 ± 0,17 | 68,34 ± 24,14 | 72,4 ± 30,15 |
| | T1 | 3,4 ± 0,64 | -0,05 ± 0,93 | 3,46 ± 1,36 | 34,58 ± 18,37 | 43,93 ± 34,42 |
| | <i>p</i> -vrednost ^b | ≤0,001* | ≤0,001* | 0,083 | ≤0,001* | 0,009* |
| K (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 1,02 ± 0,35 | 0,94 ± 0,38 | 0,07 ± 0,07 | 5,33 ± 6,32 | 9,47 ± 17,4 |
| <i>p</i> -vrednost ^a (SSc-P) | T0 | 0,123 | 0,016* | ≤0,001* | ≤0,001* | 0,558 |
| | T1 | ≤0,001* | 0,748 | 0,688 | 0,015* | 0,642 |
| <i>p</i> -vrednost ^a (SSc-K) | T0 | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* |
| | T1 | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* |
| <i>p</i> -vrednost ^a (P-K) | T0 | ≤0,001* | 0,183 | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* |
| | T1 | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* |

Skraćenice: NPE, nivo pripojnog epitela; DS, dubina sondiranja; NIG, nivo ivice gingive; KNP, krvarenja na provokaciju; PI, plak indeks;
T0, inicijalni pregled; T1, dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa;
sd, standardna devijacija; \bar{X} , srednja vrednost.

^a Mann-Whitney *U* test je upotrebljen za komparaciju varijabli između dve ispitivane grupe.

^b T test za vezane uzorke je upotrebljen za komparaciju varijabli između dva vremena merenja

* statistički značajno ($p < 0,05$)

4.3 Specifična aktivnost salivarnih antioksidanata pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

Komparacijom vrednosti salivarnih antioksidanata između ispitivanih grupa ustanovljeno je da je specifična aktivnost GSH i SOD u nestimulisanoj salivi pre terapije bila značajno veća u SSc grupi u odnosu na P grupu ($p \leq 0,001$ i $p = 0,021$). Specifična aktivnost SOD i GPX u nestimulisanoj salivi pre terapije bila je značajno veća u SSc ($p = 0,043$ i $p = 0,011$) i P grupi ($p \leq 0,001$) u odnosu na K grupu, dok razlika u specifičnoj aktivnosti MK između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ($p = 0,083$).

Komparacijom vrednosti salivarnih antioksidanata pre i nakon kauzalne terapije parodontitisa unutar SSc grupe uočena je statistički značajno veća specifična aktivnost GSH i MK dva meseca nakon terapije ($p \leq 0,001$), dok specifična aktivnost SOD nije pokazala značajnu razliku u odnosu na preterapijski nivo ($p = 0,568$). Prosečne specifične aktivnosti GSH i MK su se statistički značajno povećale, a SOD značajno smanjile kao odgovor na kauzalnu terapiju parodontitisa unutar P grupe ($p \leq 0,001$). Vrednosti antioksidanata u nestimulisanoj salivi ispitanika pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa prikazane su u Tabeli 5.

Analiza korelacija vrednosti salivarnih antioksidanata i parodontalnih kliničkih parametara u SSc grupi prikazana je u Tabeli 6. Kao što je i tabelarno prikazano, prisustvo korelacije između vrednosti salivarnih antioksidanata i parodontalnih kliničkih parametara nije detektovano ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabele 6 i 7). Veće vrednosti GSH detektovane u nestimulisanoj salivi ispitanika sa sistemskom sklerozom pozitivno koreliraju sa većim stepenom aktivnosti ovog oboljenja, dok veći nivo SOD pozitivno korelira sa većim modifikovanim Rodnanovim kožnim indeksom (Tabela 8).

Tabela 5. Vrednosti salivarnih antioksidanata i serumskih markera inflamacije u sve tri grupe, pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| Grupa | Vreme merenja | SOD (IU/L) | GSH (IU/L) | MK (μ M) | CRP (mg/L) | SE (mm/h) |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| SSc (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 0,30 \pm 0,17 | 2228,11 \pm 29,35 | 257,89 \pm 36,02 | 2,52 \pm 1,5 | 20,42 \pm 13,18 |
| | T1 | 0,32 \pm 0,22 | 3090,33 \pm 32,28 | 340,68 \pm 27,22 | 1,89 \pm 1,02 | 15,86 \pm 9,47 |
| | <i>p</i> -vrednost ^b | 0,568 | $\leq 0,001^*$ | $\leq 0,001^*$ | $\leq 0,001^*$ | $\leq 0,001^*$ |
| P (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 0,48 \pm 0,06 | 1839,42 \pm 30,63 | 154,20 \pm 5,34 | 2,66 \pm 1,17 | 16,26 \pm 7,61 |
| | T1 | 0,33 \pm 0,15 | 3220,52 \pm 22,65 | 199,54 \pm 53,2 | 1,83 \pm 0,9 | 12,27 \pm 5,94 |

| | <i>p</i> - vrednost ^b | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | ≤0,001* | 0,002* |
|---|-------------------------------------|-------------|--------------------|----------------|-------------|-------------|
| K (n=20) $\bar{X} \pm sd$ | T0 | 0,32 ± 0,12 | 2846,74 ± 18,92 | 195,56 ± 16,72 | 0,54 ± 0,27 | 9,87 ± 5,31 |
| <i>p</i>- vrednost^a (SSc-P) | T0 | 0,021* | ≤0,001* | 0,083 | 0,785 | 0,656 |
| | T1 | 0,890 | 1,000 | ≤0,001* | 1,000 | 0,876 |
| <i>p</i>- vrednost^a (SSc-K) | T0 | 0,043* | ≤0,001* | 0,083 | ≤0,001* | 0,008* |
| | T1 | 0,874 | 0,209 | ≤0,001* | ≤0,001* | 0,582 |
| <i>p</i>- vrednost^a (P-K) | T0 | 0,011* | ≤0,001* | 0,706 | ≤0,001* | 0,247 |
| | T1 | 0,746 | 0,375 | 0,083 | ≤0,001* | 0,665 |

Skraćenice: SOD, superoksid dizmutaza; GSH, glutation peroksidaza; MK, mokraćna kiselina; CRP, C-reaktivni protein; SE, sedimentacija eritrocita;
 \bar{X} , srednja vrednost; sd, standardna devijacija.

T0, inicijalni pregled; T1, dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa;

^aMann-Whitney *U* test je upotrebljen za komparaciju varijabli između dve ispitivane grupe.

^bWilcoxon test ekvivalentnih parova je upotrebljen za komparaciju varijabli između dva vremena merenja.

* statistički značajno ($p < 0,05$).

Tabela 6. Korelacija vrednosti salivarnih antioksidanata i parodontalnih kliničkih parametara u SSc grupi

| | | PI | KNP | DS | NPE | NIG |
|------------|---|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| GSH | R | 0,485 | 0,231 | 0,166 | -0,016 | 0,200 |
| | p | 0,081 | 0,355 | 0,509 | 0,951 | 0,938 |
| SOD | R | 0,113 | 0,319 | 0,204 | -0,032 | 0,381 |
| | p | 0,654 | 0,197 | 0,416 | 0,899 | 0,118 |
| MK | R | 0,351 | 0,423 | 0,122 | 0,101 | -0,005 |
| | p | 0,154 | 0,081 | 0,631 | 0,691 | 0,985 |

Skraćenice: PI, plak indeks; KNP, krvarenje na provokaciju; DS, dubina sondiranja; NPE, nivo pripojnog epitela; NIG, nivo ivice gingive; GSH, glutation peroksidaza; SOD, superoksid dizmutaza; MK, mokraćna kiselina; R – Pirsonov koeficijent korelacije.

Tabela 7. Korelacija vrednosti salivarnih antioksidanata i parodontalnih kliničkih parametara u P grupi

| | | PI | KNP | DS | NPE | NIG |
|------------|---|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| GSH | R | -0,111 | 0,099 | 0,143 | 0,241 | -0,207 |
| | p | 0,693 | 0,725 | 0,611 | 0,387 | 0,459 |
| SOD | R | 0,006 | -0,011 | -0,101 | -0,134 | 0,092 |
| | p | 0,982 | 0,968 | 0,720 | 0,635 | 0,743 |
| MK | R | 0,007 | 0,042 | 0,227 | 0,118 | 0,010 |
| | p | 0,979 | 0,881 | 0,417 | 0,675 | 0,971 |

Skraćenice: PI, plak indeks; KNP, krvarenje na provokaciju; DS, dubina sondiranja; NPE, nivo pripojnog epitela; NIG, nivo ivice gingive; GSH, glutacion peroksidaza; SOD, superoksid dizmutaza; MK, mokraćna kiselina; R – Pirsonov koeficijent korelacije.

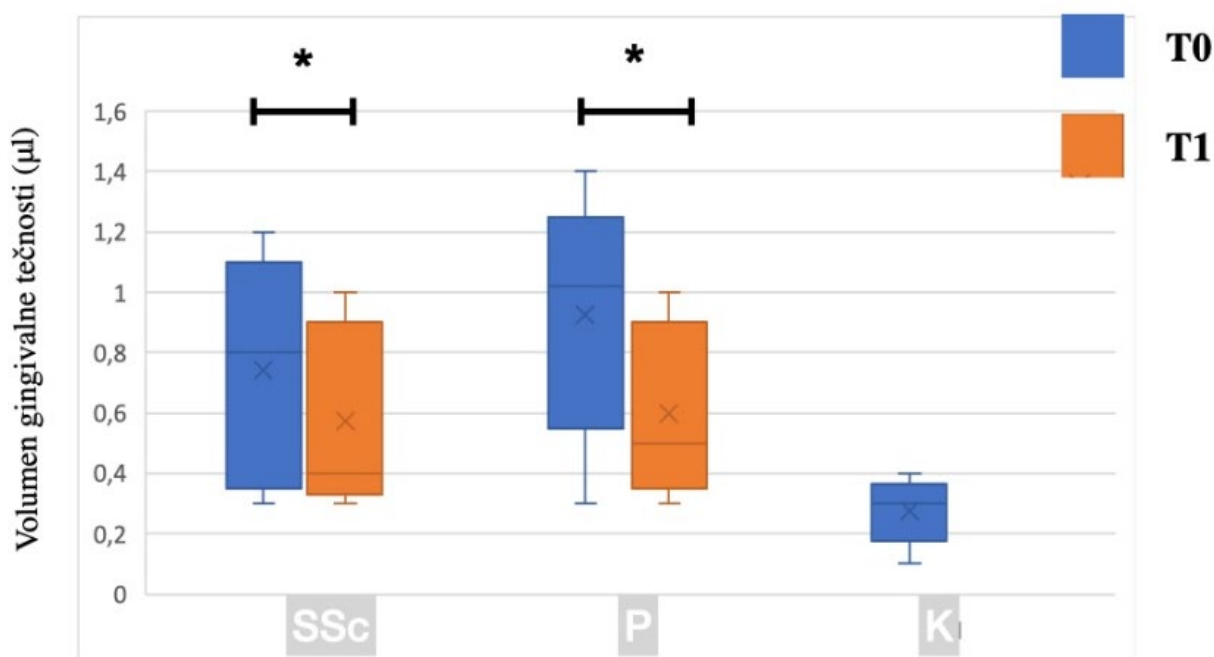
Tabela 8. Korelacija vrednosti kliničkih reumatoloških parametara i salivarnih antioksidanata u SSc grupi

| | | GSH | SOD | MK |
|---|---|------------|------------|-----------|
| Trajanje bolesti | R | 0,061 | -0,237 | 0,368 |
| | p | 0,810 | 0,345 | 0,133 |
| Modifikovani kožni Rodnanov indeks | R | -0,203 | 0,607 | -0,105 |
| | p | 0,419 | 0,008* | 0,679 |
| Indeks aktivnosti bolesti | R | -0,607 | 0,324 | -0,178 |
| | p | 0,008* | 0,189 | 0,481 |

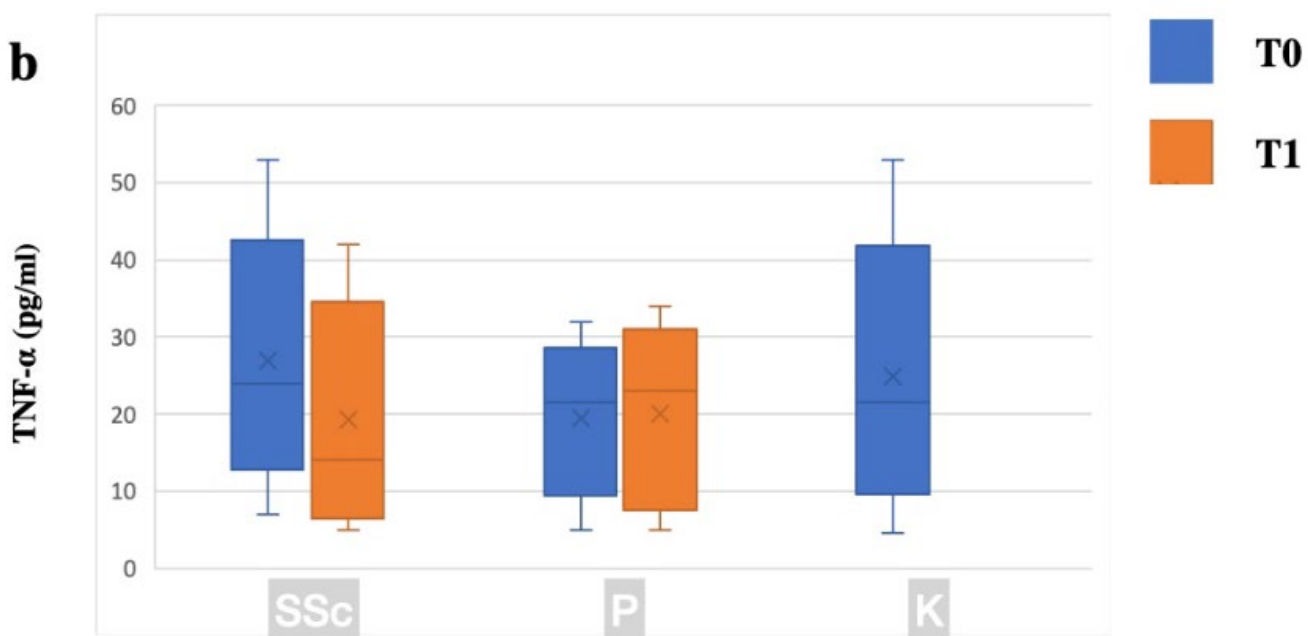
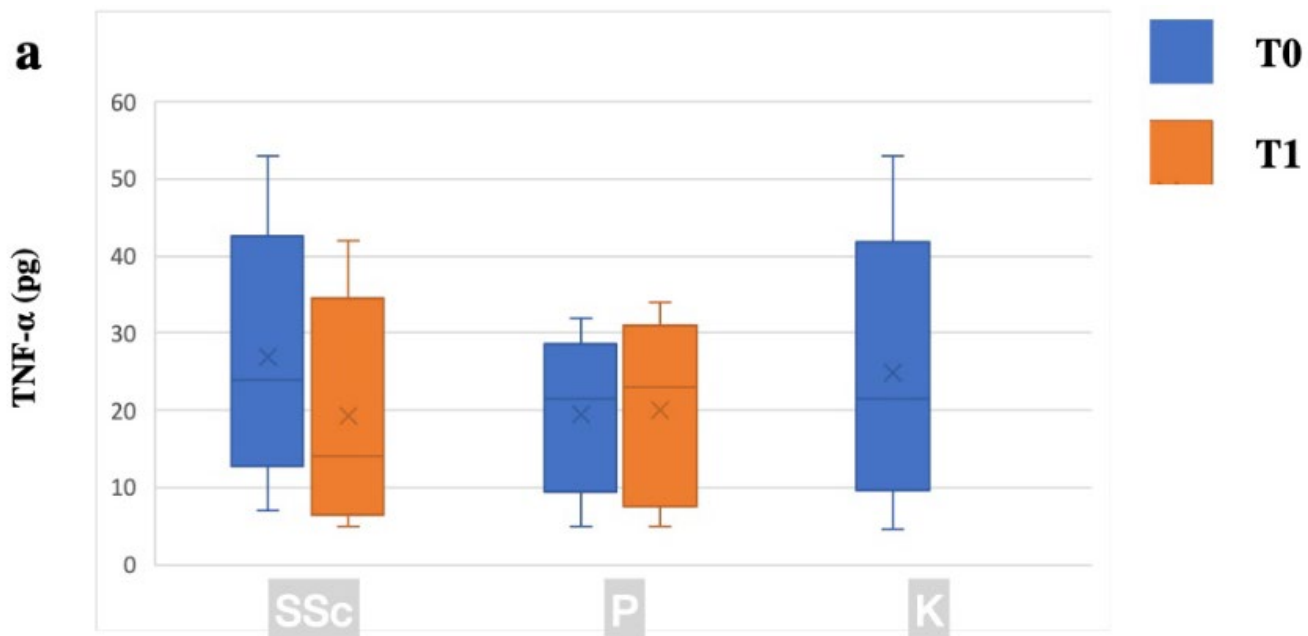
Skraćenice: GSH, glutacion peroksidaza; SOD, superoksid dizmutaza; MK, mokraćna kiselina; R – Pirsonov koeficijent korelacije; * statistički značajno ($p < 0,05$).

4.4 Vrednosti ispitivanih citokina u gingivalnoj tečnosti

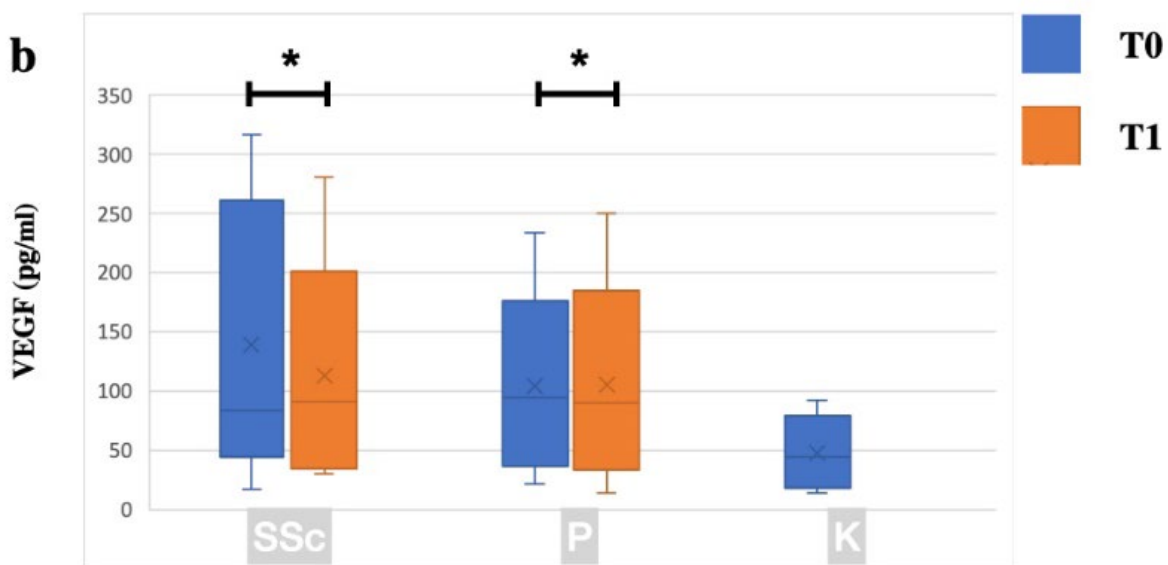
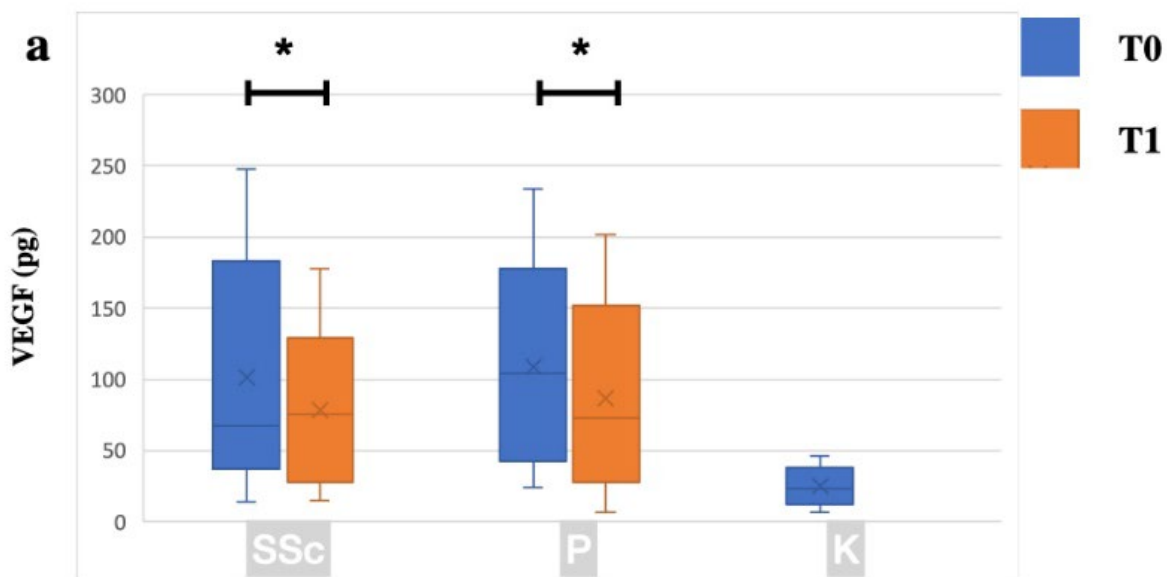
Vrednosti ispitivanih citokina u gingivalnoj tečnosti prezentovane su upotrebom ukupne količine citokina po mestu uzorkovanja (pg) i upotrebom koncentracije citokina po jedinici zapremine uzorka (pg/ml). Poređenjem vrednosti citokina gingivalne tečnosti između tri ispitivane grupe na inicijalnom pregledu, detektovana je statistički značajno veća količina i koncentracija VEGF-a u SSc ($p \leq 0,001$) i P grupi ($p \leq 0,001$; $p = 0,008$; redom) u odnosu na kontrolnu grupu. Iako se ukupna količina TGF- β u gingivalnoj tečnosti nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa ($p = 0,455$), koncentracija ovog citokina u gingivalnoj tečnosti statistički je bila značajno veća u SSc grupi u odnosu na preostale dve ispitivane grupe (p (SSc-P) = 0,025; p (SSc-K) = 0,035). Vrednosti TNF- α i IL-17 nisu se statistički značajno razlikovale između ispitivanih grupa ni u pogledu ukupne količine ($p = 0,665$; $p = 0,118$; redom), niti koncentracije ($p = 0,163$; $p = 0,997$; redom) u gingivalnoj tečnosti. Na kontrolnom pregledu dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa, ukupne količine VEGF, TGF- β i IL-17 u gingivalnoj tečnosti smanjile su se značajno unutar SSc grupe ($p = 0,008$; $p = 0,003$; $p = 0,048$; redom), dok su se ukupne količine VEGF i IL-17 značajno smanjile unutar P grupe ($p = 0,017$; $p = 0,031$; redom). Ukupna količina TNF- α je ostala nepromenjena unutar obe test grupe grupe ($p = 0,333$; $p = 0,308$; redom). Kada su vrednosti ispitivanih citokina prikazane upotrebom koncentracije, značajna redukcija nivoa VEGF-a i značajno povećanje nivoa TGF- β uočeno je unutar SSc ($p = 0,056$; $p = 0,042$; redom) i P grupe ($p = 0,018$; $p = 0,011$; redom). Volumen prikupljene gingivalne tečnosti, kao i ukupne količine i koncentracije ispitivanih citokina u gingivalnoj tečnosti ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1) prikazane su upotrebom kutijastih dijagrama (slike 14-18.).



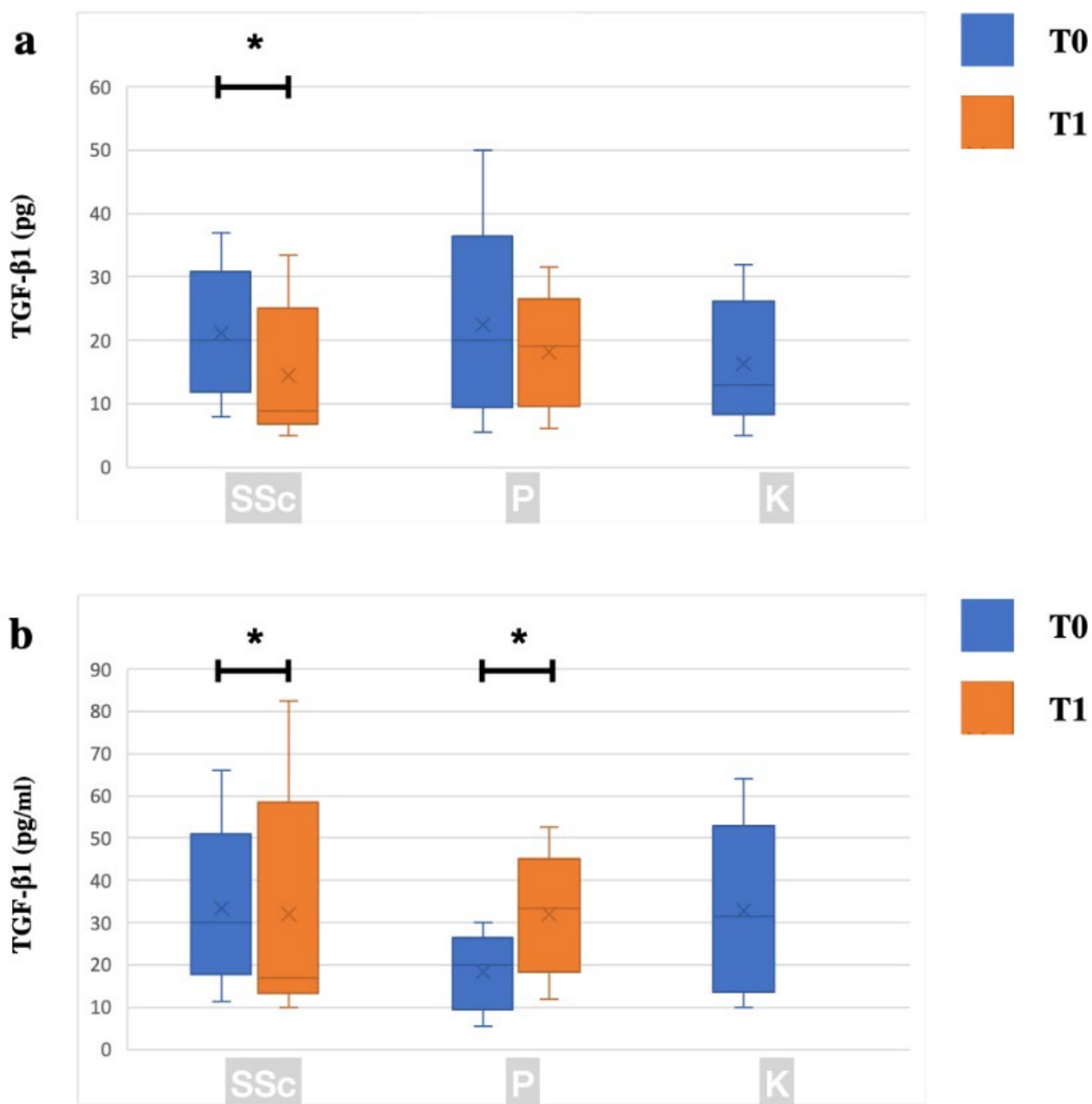
Slika 14. Kutijasti dijagram pokazuje volumen gingivalne tečnosti prikupljen kod ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1). *statistički značajno ($p < 0,05$).



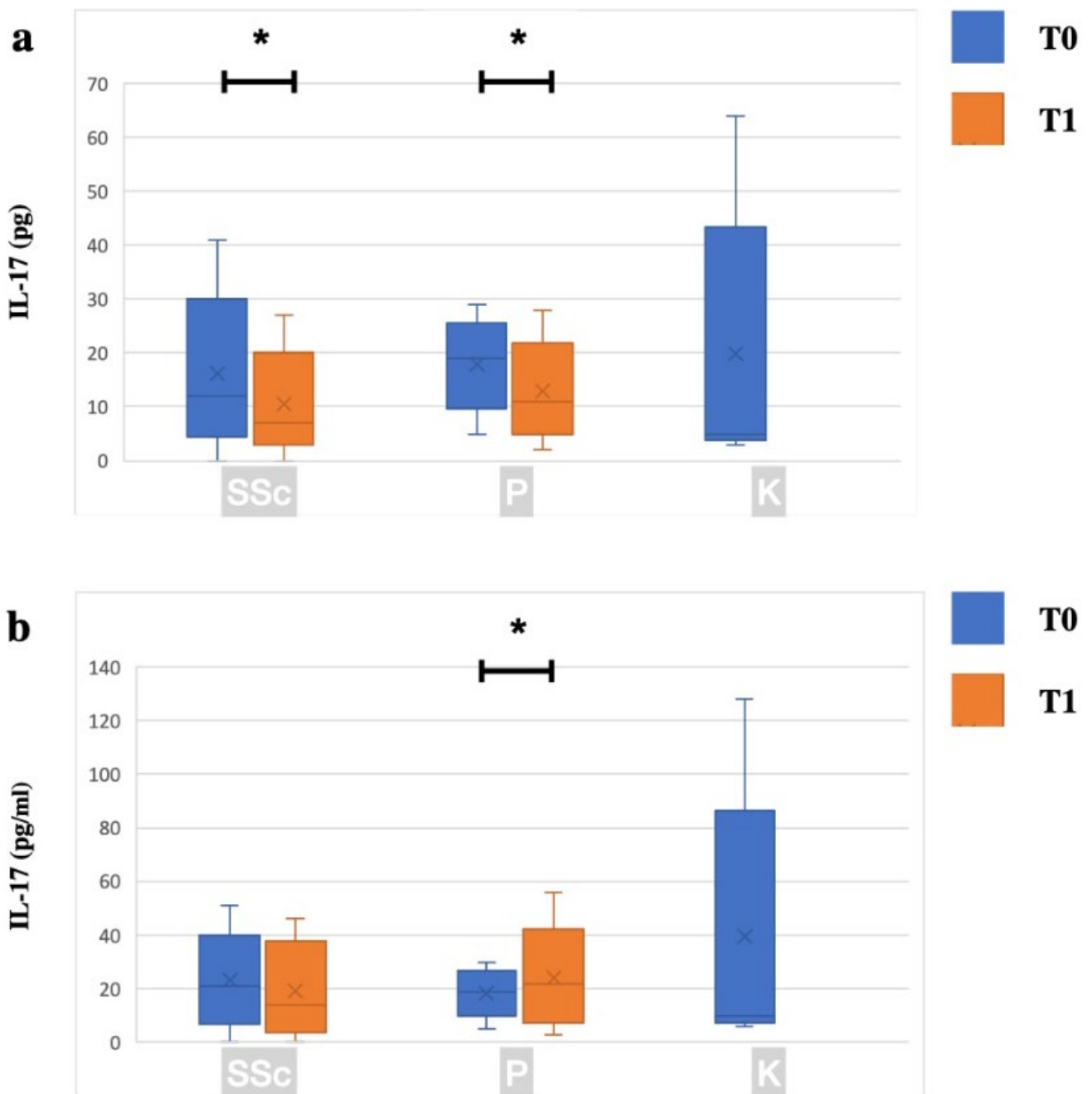
Slika 15. Kutijasti dijagram pokazuje ukupnu količinu (a) i koncentraciju (b) TNF α u gingivalnoj tečnosti ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1). *statistički značajno ($p < 0,05$).



Slika 16. Kutijasti dijagram pokazuje ukupnu količinu (a) i koncentraciju (b) VEGF u gingivalnoj tečnosti ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1). *statistički značajno ($p < 0,05$).



Slika 17. Kutijasti dijagram pokazuje ukupnu količinu (a) i koncentraciju (b) TGF-β1 u gingivalnoj tečnosti ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1). *statistički značajno ($p < 0,05$).



Slika 18. Kutijasti dijagram pokazuje ukupnu količinu (a) i koncentraciju (b) IL-17 u gingivalnoj tečnosti ispitanika u SSc, P i K grupi, pre (T0) i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa (T1). *statistički značajno ($p < 0,05$).

Analizom korelacija ukupne količine citokina gingivalne tečnosti i parodontalnih kliničkih parametara unutar SSc grupe (Tabela 9) detektovano je postojanje pozitivne povezanosti između TNF- α i VEGF sa PI nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa. Pozitivna korelacija ukupne količine IL-17 u gingivalnoj tečnosti sa NIG i NPE utvrđena je pre i dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa.

Tabela 9. Korelacija vrednosti ukupne količine citokina gingivalne tečnosti (pg) i parodontalnih kliničkih parametara u SSc grupi pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| | | DS T0/T1 | NIG T0/T1 | NPE T0/T1 | KNP T0/T1 | PI T0/T1 |
|--|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| TNFα (pg) | R | 0,251/0,141 | 0,165/-0,134 | -0,372/-0,049 | 0,284/0,228 | -0,267/-0,262 |
| | p | 0,272/0,543 | 0,475/0,564 | 0,097/0,835 | 0,212/0,320 | 0,242/0,251 |
| VEGF (pg) | R | -0,295/0,158 | -0,008/0,302 | -0,428/-0,239 | 0,021/0,043 | -0,169/-0,197 |
| | p | 0,194/0,495 | 0,973/0,183 | 0,053*/0,297 | 0,929/0,855 | 0,465/0,392 |
| TGF β (pg) | R | -0,211/0,218 | 0,059/-0,041 | -0,347/0,123 | 0,219/0,046 | -0,228/-0,225 |
| | p | 0,359/0,342 | 0,799/0,859 | 0,123/0,584 | 0,339/0,844 | 0,321/0,326 |
| IL-17 (pg) | R | -0,101/0,071 | 0,575/0,445 | 0,557/0,435 | 0,391/0,111 | -0,159/0,155 |
| | p | 0,663/0,760 | 0,006*/0,043* | 0,009*/0,049* | 0,079/0,631 | 0,492/0,501 |

Skraćenice: DS, dubina sondiranja; NIG, nivo ivice gingive; NPE, nivo pripojnog epitela; KNP, krvarenje na provokaciju; PI, plak indeks; R – Spirmanov koeficijent korelacije; * statistički značajno ($p < 0,05$).

Tabela 10. Korelacija vrednosti ukupne količine citokina gingivalne tečnosti (pg) i parodontalnih kliničkih parametara u P grupi, pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| | | DS T0/T1 | NIG T0/T1 | NPE T0/T1 | KNP T0/T1 | PI T0/T1 |
|--|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| TNFα (pg) | R | -0,259/0,125 | -0,051/0,332 | -0,308/-0,123 | -0,2/-0,032 | 0,150/0,506 |
| | p | 0,351/0,657 | 0,856/0,226 | 0,264/0,661 | 0,476/0,909 | 0,594/0,054* |
| VEGF (pg) | R | 0,377/0,489 | 0,154/0,236 | 0,193/0,079 | 0,330/0,154 | 0,456/-0,506 |
| | p | 0,166/0,064 | 0,584/0,398 | 0,491/0,781 | 0,230/0,585 | 0,088/0,054* |
| TGF β (pg) | R | -0,369/0,533 | -0,165/0,120 | -0,325/0,133 | -0,321/-0,011 | 0,162/0,199 |
| | p | 0,177/0,041* | 0,556/0,670 | 0,237/0,637 | 0,243/0,978 | 0,565/-0,478 |
| IL-17 (pg) | R | -0,005/-0,193 | -0,463/-0,433 | 0,669/0,327 | -0,083/-0,336 | -0,176/0,073 |
| | p | 0,985/0,491 | 0,082/0,107 | 0,006*/0,234 | 0,770/0,221 | 0,529/0,795 |

Skraćenice: DS, dubina sondiranja; NIG, nivo ivice gingive; NPE, nivo pripojnog epitela; KNP, krvarenje na provokaciju; PI, plak indeks; R – Spirmanov koeficijent korelacije; * statistički značajno ($p < 0,05$).

Analizom korelacija vrednosti koncentracije citokina gingivalne tečnosti (pg/ml) unutar SSc grupe (Tabela 11) uočena je pozitivna povezanost između VEGF i NPE, pre sprovođenja kauzalne terapije (T0). Spirmanovom nalizom korelacija utvrđeno je postojanje statistički značajne pozitivne povezanosti između DS i ukupne količine TGF- β , kao i između PI i ukupne količine TNF α i VEGF u P grupi nakon sprovedene terapije (Tabela 10) Vrednost PI pozitivno korelira sa količinom VEGF-a nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa (Tabela 12).

Tabela 11. Korelacija vrednosti koncentracije citokina gingivalne tečnosti (pg/ml) i parodontalnih kliničkih parametara u SSc grupi, pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| | | DS T0/T1 | NIG T0/T1 | NPE T0/T1 | KNP T0/T1 | PI T0/T1 |
|---|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| TNFα (pg/ml) | R | 0,214/151 | 0,179/-0,109 | -0,387/-0,004 | 0,299/0,263 | -0,270/-0,186 |
| | p | 0,352/513 | 0,438/0,638 | 0,083/0,987 | 0,188/0,251 | 0,236/0,420 |
| VEGF (pg/ml) | R | -0,291/0,015 | -0,060/0,463 | -0,384/-0,321 | 0,045/-0,015 | -0,084/-0,120 |
| | p | 0,201/0,949 | 0,795/0,034* | 0,086/0,156 | 0,846/0,950 | 0,718/0,605 |
| TGF β (pg/ml) | R | -0,173/0,135 | -0,118/-0,116 | -0,323/0,173 | 0,127/0,007 | -0,236/-0,307 |
| | p | 0,453/0,559 | 0,609/0,615 | 0,154/0,452 | 0,584/0,978 | 0,304/0,176 |
| IL-17 (pg/ml) | R | -0,143/0,059 | 0,531/0,480 | -0,604/-0,453 | 0,390/0,156 | -0,072/0,095 |
| | p | 0,538/0,801 | 0,013*/0,028* | 0,004*/0,049* | 0,081/0,500 | 0,757/0,682 |

Skraćenice: DS, dubina sondiranja; NIG, nivo ivice gingive; NPE, nivo pripojnog epitela; KNP, krvarenje na provokaciju; PI, plak indeks; R – Spirmanov koeficijent korelacije; * statistički značajno ($p < 0,05$).

Tabela 12. Korelacija vrednosti koncentracije citokina gingivalne tečnosti (pg/ml) i parodontalnih kliničkih parametara u P grupi, pre i dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa

| | | DS T0/T1 | NIG T0/T1 | NPE T0/T1 | KNP T0/T1 | PI T0/T1 |
|---|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| TNFα (pg/ml) | R | -0,126/125 | -0,073/0,265 | -0,206/-0,093 | -0,031/-0,132 | 0,189/-0,431 |
| | p | 0,654/657 | 0,795/0,341 | 0,462/0,742 | 0,914/0,638 | 0,499/0,109 |
| VEGF (pg/ml) | R | 0,381/0,449 | 0,193/0,195 | 0,193/0,122 | 0,351/0,088 | 0,343/-0,562 |
| | p | 0,162/0,093 | 0,491/0,487 | 0,491/0,666 | 0,199/0,756 | 0,211/0,028* |
| TGF β (pg/ml) | R | -0,141/0,411 | -0,122/0,232 | -0,196/0,020 | -0,036/-0,204 | 0,166/-0,199 |
| | p | 0,676/0,128 | 0,666/0,405 | 0,483/0,945 | 0,899/0,466 | 0,554/0,478 |
| IL-17 (pg/ml) | R | 0,115/-0,307 | -0,441/-0,447 | 0,660/0,256 | 0,018/-0,418 | -0,290/0,199 |
| | p | 0,682/265 | 0,1/0,095 | 0,007*/358 | 0,949/0,121 | 0,295/0,478 |

Skraćenice: DS, dubina sondiranja; NIG, nivo ivice gingive; NPE, nivo pripojnog epitela; KNP, krvarenje na provokaciju; PI, plak indeks; R – Spirmanov koeficijent korelacije; * statistički značajno ($p < 0,05$).

5. Diskusija

5.1 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti kliničkih parodontalnih parametara

Sistemska skleroza je prema novoj klasifikaciji parodontalnih bolesti svrstana u grupu sistemskih oboljenja koja mogu imati uticaj na destrukciju parodontalnih tkiva [18]. Posebno je potrebno istaći da rezultati većine nedavnih istraživanja ukazuju na veću učestalost parodontitisa kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [58,64,106,119,192,193]. Među ovim istraživanjima u kojima je dokumentovan veći NPE kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, samo dve studije su u statističku analizu uključile potencijalne faktore rizika poput starosti, pola, pušenja, stepena edukacije i konzumacije alkohola [64,106]. Rezultati naše studijepokazuju da je kod bolesnika sa sistemskom sklerozom prisutna specifična klinička slika parodontitisa koju karakterišu visoke vrednosti NPE praćene negativnim vrednostima nivoa ivice gingive, što se klinički manifestuje izraženim recesijama gingive. Sa druge strane, vrednosti DS i KNP nisu se značajno razlikovale između bolesnika sa sistemskom sklerozom i sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom. U studiji sprovedenoj od strane Pischona i sar., parodontitis je bio detektovan u preko 90 % ispitanika obolelih od sistemske skleroze, pri čemu su kliničku sliku karakterisali velike vrednosti NPE uz oskudnu inflamaciju gingive, što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije [106]. Navedena studija je takođe ukazala da veće vrednosti NPE kod bolesnika sa sistemskom sklerozom nisu u direktnoj korelaciji sa količinom dentalnog biofilma, što potvrđuje Baronovu teoriju o multifaktorijalnoj etiologiji parodontalne bolesti kod ovih pacijenata [194]. Sličan rezultat u pogledu veće prevalence parodontitisa sa specifičnim kliničkim parodontalnim profilom demonstriran je i od strane Gomes da Silve i sar. [58]. Sa druge strane, u studiji Chua i sar. nije uočena veća destrukcija parodonticijuma kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [195]. Ovakav rezultat navedene studije može se objasniti činjenicom da su ispitanici kontrolne grupe regrutovani među pacijentima koji su već bili indikovani za parodontološki tretman, što dalje implicira da je njihovo parodontalno zdravlje lošije nego u opštoj populaciji. Međutim, u literaturi se i dalje ne mogu sresti jasne preporuke u pogledu postavljanja dijagnoze, prognoze i plana terapije parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze.

Iako je u našem istraživanju detektovana veća destrukcija parodonticijuma u SSc grupi, vrednosti DS i KNP nisu se značajno razlikovale između SSc i P grupe ispitanika. Dodatno, nalaz naše studije pokazuje da je srednja vrednost NIG bila značajno manja kod pacijenata sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike. Povećana destrukcija tkiva parodonticijuma uz redukovane kliničke znakove inflamacije gingive može se objasniti alteracijom mikrocirkulacije i hroničnom fibrozom tkiva parodonticijuma, nastalom usled poremećenog metabolizma kolagena. Takođe, pokazano je da fibroza mukoznih frenuluma i lateralnih plika može doprineti razvoju recesija gingive kod pacijenata sa sistemskom sklerozom [195,196], što dodatno može pomoći tumačenju naših rezultata.

Značajno veće vrednosti PI detektovane su u SSc grupi u odnosu na dve preostale ispitivane grupe. Primećene veće vrednosti PI kod ovih pacijenata mogu se tumačiti uticajem kserostomije, mikrostomije i smanjene manuelne sposobnosti na akumulaciju dentalnog biofilma [63,106]. Takođe, prisustvo većeg broja karijesnih i plombiranih zuba u SSc grupi može dodatno razjasniti ovakav nalaz, zbog svog doprinosa povećanoj retenciji dentalnog biofilma i njegovoj otežanoj eliminaciji. Ovakav nalaz u saglasnosti je sa rezultatima nedavno objavljenog sistematskog preglednog rada sa meta-analizom [197].

Kod svih ispitanika obolelih od parodontitisa, u okviru kauzalne parodontalne terapije, sprovedena je ultrazvučna i ručna obrada parodontalnih džepova po kvadrantima, uz

obuku i motivaciju za adekvatno održavanje oralne higijene. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da kauzalna terapija parodontitisa doprinosi redukciji KNP i PI kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i parodontitisa. S obzirom na dobro dokumentovanu ulogu kauzalne terapije parodontitisa u rezoluciji inflamacije, ovakav nalaz može se smatrati očekivanim [198]. Nadalje, iako je kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze dokumentovana manja manuelna spretnost u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [199], srednja vrednost PI dva meseca nakon kauzalne parodontalne terapije nije se značajno razlikovala između dve test grupe. Ovde je značajno istaći da je prilikom svake posete u okviru kauzalne terapije parodontitisa izvršena dodatna obuka i remotivacija za adekvatno održavanje oralne higijene, što upućuje da je uz adekvatnu obuku i motivaciju pacijenata sa sistemskom sklerozom moguće postići zadovoljavajuću kontrolu dentalnog biofilma. Slično našem nalazu, rezultati pređašnje studije pokazali su da multidisciplinarni pristup u lečenju parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom može doprineti smanjenju znakova inflamacije gingive i smanjenoj akumulaciji supragingivalnih čvrstih naslaga [200]. Ovaj program je pored obuke i motivacije pacijenata za adekvatno održavanje oralne higijene uključivao i vežbe za poboljšanje manuelne spretnosti i elastičnosti facijalne muskulature.

Međutim, i pored značajne redukcije PI unutar obe test grupe, srednja vrednost PI nakon kauzalne parodontalne terapije ostala je statistički značajno veća kod ispitanika sa sistemskom sklerozom i parodontitisom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike sa zdravim parodontacijumom. Ovakav nalaz se delimično može objasniti većom eksponiranošću plak-prijemčive površine korena zuba usled prisustva recesija gingive kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i parodontitisom (negativna srednja vrednost NIG). Sa druge strane, u ovom ispitivanju detektovan je uticaj kauzalne terapije parodontitisa na redukciju vrednosti DS i NIG kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom, ali ne i kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Rezultati nedavne studije koja je obuhvatila više od 16 hiljada zuba ukazuju da je potencijal smanjenja DS-a nakon kauzalne terapije parodontitisa veći kod dubljih parodontalnih džepova [201]. Imajući u vidu da je prosečna vrednost DS-a pre terapije bila manja u SSc grupi u odnosu na P grupu, ovakav rezultat može se smatrati očekivanim.

Prema našim saznanjima baziranim na analizi dostupne literature, do sada je objavljena svega jedna studija u kojoj je ispitivana efikasnost kauzalne parodontalne terapije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom [202]. U zaključku navedenog istraživanja istaknuto je da kauzalna terapija parodontitisa doprinosi poboljšanju zdravlja parodontacijuma kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze. Međutim, ispitivani klinički parodontalni parametri nisu predstavljeni upotrebom numeričkih vrednosti, što onemogućava poređenje sa rezultatima našeg istraživanja.

5.2 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na specifičnu aktivnost antioksidanata u nestimulisanoj salivi

U želji za boljim razumevanjem uloge oksidativnog stresa u patogenezi sistemske skleroze i parodontitisa, ova klinička studija imala je kao jedan od ciljeva poređenje nivoa salivarnih antioksidanata kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i parodontitisom sa sistemski zdravim pacijentima sa i bez parodontitisa. U zaključku nedavno sprovedenog sistematskog preglednog rada, slobodni radikali su označeni kao ključni faktor u patogenezi sistemske skleroze [81]. Oni svoju ulogu ostvaruju prvenstveno indukcijom apoptoze endotelnih ćelija i stimulacijom diferencijacije fibroblasta u miofibroblaste, što rezultuje vaskularnom disfunkcijom i tkivnom fibrozom [203,204]. Sa druge strane, rezultati pojedinih studija upućuju da bi poremećaj ravnoteže između slobodnih radikala i salivarnih antioksidanata mogao doprineti razvoju i progresiji brojnih oralnih oboljenja [153,154]. Ovakav disbalans unutar salivarnog antioksidativnog sistema odbrane može biti uzrokovan povećanom produkcijom slobodnih radikala i/ili smanjenjem antioksidativnog kapaciteta pljuvačke kod pacijenata obolelih od parodontitisa [150].

Uprkos dobro dokumentovanoj ulozi oksidativnog stresa u patogenezi sistemske skleroze, dostupno je svega nekoliko istraživanja u kojima je analiziran salivarni antioksidativni status pacijenata obolelih od ove sistemske bolesti [155,205]. Međutim, nijedna od ovih studija nije obuhvatila kompletnu evaluaciju parodontalnog statusa ispitanika sa sistemskom sklerozom. Imajući u vidu visoku prevalencu parodontitisa kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, moguće je pretpostaviti da istovremeno prisustvo parodontitisa kod ovih pacijenata može doprineti drugačijoj interpretaciji rezultata ovih istraživanja. Prema našim saznanjima koja su bazirana na dosadašnjoj dostupnoj naučnoj literaturi, ovo je prva klinička studija u kojoj je poređen salivarni antioksidativni profil pacijenata obolelih od sistemske skleroze i parodontitisa sa sistemski zdravim ispitanicima sa i bez parodontitisa.

Antioksidativni kapacitet može biti određivan i u pljuvački i u gingivalnoj tečnosti. Uprkos činjenici da veći deo nestimulisane pljuvačke biva izlučen od strane submandibularne i sublingvalne pljuvačne žlezde, doprinos koji gingivalna tečnost daje pljuvački, posebno u uslovima povećane produkcije usled inflamacije gingive, nije zanemarljiv [206]. Iako je pokazano da je koncentracija antioksidanata u nestimulisanoj pljuvački manja u odnosu na gingivalnu tečnost, nekoliko studija istaklo je postojanje kompatibilnosti između ova dva oralna fluida, sugerišući mogućnost primene nestimulisane pljuvačke u proceni antioksidativne zaštite [151,207,208]. Nekoliko istraživanja utvrdilo je redukovan salivarni antioksidativni kapacitet kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom [209,210]. Grupa autora na čelu sa Chapplom dokumentovala je podizanje antioksidativnog kapaciteta nestimulisane pljuvačke nakon uspešno sprovedene kauzalne terapije parodontitisa, ističući inflamaciju gingive kao jedan od glavnih uzroka poremećaja lokalne antioksidativne odbrane kod pacijenata obolelih od hroničnog parodontitisa [211].

Rezultati ove studije u kojoj je poređen salivarni antioksidativni profil bolesnika sa sistemskom sklerozom i parodontitisa sa sistemski zdravim ispitanicima sa i bez parodontitisa, pokazali su povećanu specifičnu aktivnost GSH i SOD u nestimulisanoj salivi pacijenata sa sistemskom sklerozom. Sa druge strane, ovako dobijeni rezultati nisu demonstrirali značajnu razliku u specifičnoj aktivnosti mokraćne kiseline u nestimulisanoj salivi između ispitivanih grupa. Potencijalno objašnjenje ovakvog rezultata može se pronaći u različitom poreklu i funkciji pojedinih salivarnih antioksidanata. SOD i GSH, sekretovani

od strane pljuvačnih žlezda, funkcionišu kao deo preventivnog antioksidativnog sistema zaštite, ostvarujući svoju ulogu inhibicijom formiranja slobodnih radikala. Važno je istaći da su ova dva antioksidanta identifikovani kao indirektni biomarkeri oksidativnog stresa i da je njihovo povećanje najčešće kompenzatorni mehanizam aktiviran usled povećane produkcije vodonik-peroksida [207]. Zalewska i sar. su u svojoj nedavnoj studiji dokumentovali povećane vrednosti GSH u nestimulisanoj salivi pacijenata sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike, što je u saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja [155]. Ovakav nalaz može biti indikator očuvane funkcije salivarnog antioksidativnog sistema zaštite u uslovima povećane produkcije vodonik-peroksida kod pacijenata obolelih od ovog sistemskog oboljenja. Sa druge strane, mokraćna kiselina koja je poreklom iz krvne plazme, vezujući se za slobodne radikale sprečava njihovo stupanje u lančane reakcije [149]. Ukoliko se ima u vidu da sastav pljuvačke dominantno zavisi od sastava krvne plazme, kao i da je kod pacijenata sa sistemskom sklerozom detektovana povećana koncentracija mokraćne kiseline u plazmi, razumno je očekivati povišene vrednosti ovog antioksidanta i u nestimulisanoj pljuvački [212]. Ipak, zabeležene niže vrednosti mokraćne kiseline u nestimulisanoj pljuvački u SSc grupi mogu se potencijalno objasniti mikrovaskularnom alteracijom i poremećenim vaskularnim permeabilitetom, koji je dokumentovan kod ovih pacijenata već u ranim stadijumima bolesti [107]. Dodatno, povećan nivo lokalno produkovanih slobodnih radikala može iscrpeti antioksidativne kapacitete pljuvačke, rezultujući smanjenjem nivoa mokraćne kiseline.

Analizom korelacija između salivarnih antioksidanata i kliničkih reumatoloških parametara uočeno je postojanje dve značajne korelacije (GSH/Indeks aktivnosti bolesti SOD/Modifikovani kožni Rodnanov indeks. Izražena inflamacija i fibroza pljuvačnih žlezda koje su prisutne u uznapredovalim stadijumima sistemske skleroze, mogu biti potencijalan uzrok ovakvog nalaza s obzirom da se veći deo GSH i SOD lokalno sintetiše u pljuvačnim žlezdama kao kompenzatorna reakcija na inflamatorne stimulse. Dodatnom tumačenju ovakvog rezultata doprinosi i podatak iz literature da veće vrednosti mRSS pozitivno koreliraju sa visceralnim komplikacijama kod difuzne kutane forme sistemske skleroze [213].

Prilikom tumačenja rezultata ove studije, trebalo bi imati u vidu da su svi pacijenti u SSc grupi bili pod imunosupresivnom medikamentoznom terapijom. Poznato je da kortikosteroidi, citotoksični lekovi i blokatori kalcijumovih kanala koje ovi pacijenti koriste u terapiji sistemske skleroze mogu imati uticaj na inflamaciju gingive i oksidoredukциони balans [50,214,215]. Ipak, prema našim saznanjima, do sada nije sprovedeno nijedno istraživanje koje je uključivalo samo novootkrivene slučajeve sistemske skleroze pre započinjanja terapije. Takođe, poznato je da prisustvo Sjögrenovog sindroma može imati uticaj na nivo salivarnih antioksidanata, nezavisno od prirode osnovnog oboljenja [216]. Međutim, ova studija nije uključila histološku analizu labijalnih pljuvačnih žlezda u cilju postavljanja dijagnoze Sjögrenovog sindroma povezanog sa sistemskom sklerozom.

Rezultati ove studije ukazuju da kauzalna terapija parodontitisa može imati uticaj na specifičnu aktivnost salivarnih antioksidanata kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Kauzalna parodontalna terapija rezultovala je povećanjem specifične aktivnosti GSH i MK u nestimulisanoj salivi pacijenata sa sistemskom sklerozom što ukazuje da ova terapija doprinosi podizanju i enzimskih i neenzimskih antioksidativnih kapaciteta salive. S obzirom na značajnu ulogu oksidativnog stresa u razvoju parodontitisa, racionalno je očekivati da će smirivanje inflamacije gingive smanjiti produkciju slobodnih radikala, te nadalje doprineti ponovnom uspostavljanju ravnoteže između slobodnih radikala i antioksidativnog sistema odbrane. Ovakav rezultat naše studije u saglasnosti je sa rezultatima nekoliko istraživanja u kojima je detektovano povećanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta gingivalne tečnosti

i/ili salive nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod sistemski zdravih osoba [151,217]. Suprotno, rezultati pređašnje studije [150] pokazali su smanjenje specifične aktivnosti GSH kao odgovor na kauzalnu terapiju parodontitisa kod ovih ispitanika. Ovakva diskrepanca među rezultatima navedenih istraživanja može se potencijalno objasniti razlikama u protokolima za određivanje specifične aktivnosti antioksidanata u biološkim izolatima.

Sa druge strane, jedini salivarni antioksidat čija vrednost je ostala nepromenjena nakon kauzalne terapije parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom je SOD. Specifična aktivnost ovog salivarnog antioksidanta se čak i značajno smanjila kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom. Ovakav nalaz može se delimično objasniti ulogom SOD-a u zaštiti parodontalnih tkiva od slobodnih radikala, te kompenzatornih smanjenjem njegove specifične aktivnosti u nestimulisanoj salivi nakon redukcije gingivalne inflamacije. Slično našem nalazu, dve studije pokazale su redukciju specifične aktivnosti ovog enzimskog antioksidanta u gingivalnoj tečnosti i salivi nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod sistemski zdravih ispitanika [151,218].

5.3 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju citokina u gingivalnoj tečnosti

Parodontitis i sistemska skleroza dele nekoliko zajedničkih patogenetskih karaktersitika kao što su hroničan i progresivan tok bolesti, inflamacijom posredovana destrukcija tkiva i mikrovaskularni poremećaji [107]. Takođe, povećan nivo medijatora inflamacije uz istovremenu smanjenu aktivnost antiinflamatornih citokina smatra se ključnim u patogenezi oba oboljenja [50,59,219]. Među citokinima koji imaju značajnu ulogu u patogenezi i parodontitisa i sistemske skleroze posebno se ističu TNF- α , TGF- β , VEGF i IL-17 [50,110,220]. Kao što je već napomenuto, uprkos dobro dokumentovanoj patogenetskoj povezanosti između parodontitisa i sistemske skleroze, nijedna studija do sada nije ispitivala uticaj kauzalne terapije parodontitisa na koncentracije citokina gingivalne tečnosti kod pacijenata obolelih od ovog sistemskog oboljenja.

Na početku ovog dela diskusije neophodno je naglasiti da su vrednosti citokina gingivalne tečnosti u ovoj studiji predstavljene na dva načina. Kako bi se omogućila uporedivost rezultata sa rezultatima sličnih studija, vrednosti ispitivanih citokina predstavljene su kao ukupna količina citokina po mestu uzorkovanja (pg) i kao koncentracija citokina po jedinici zapremine gingivalne tečnosti (pg/ml). S obzirom na to da su pređašnje studije ukazale da je prilikom analize molekula gingivalne tečnosti, upotreba količine pouzdaniji metod prezentacije podataka u odnosu na koncentraciju [221,222], ova diskusija bazirana je prvenstveno na tumačenju rezultata ukupne količine citokina gingivalne tečnosti.

5.3.1 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju TNF- α u gingivalnoj tečnosti

TNF- α je jedan od ključnih proinflamatornih medijatora u patogenezi i sistemske skleroze i parodontitisa [223–225]. Uloga ovog plejotropnog signalnog molekula u razvoju hronične inflamacije i fibroze detaljno je ispitivana u prethodnim decenijama [223,226–228]. Ipak, u naučnoj literaturi još uvek se ne može naći jedinstven stav u pogledu uloge ovog citokina u razvoju hroničnih inflamatornih oboljenja. Rezultati naše studije nisu ukazali na značajnu razliku ni u količini niti u koncentraciji TNF- α u gingivalnoj tečnosti između ispitivanih grupa. Prema našim saznanjima zasnovanim na pregledu dostupne literature, u samo jedna dosadašnjoj studiji procenjivana je količina TNF- α u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od sistemske skleroze [110]. U ovoj studiji sprovedenoj od strane Elimelecha i sar. detektovan je veći nivo TNF- α u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od sistemske skleroze u odnosu na sistemski zdrave ispitanike. Navedeno istraživanje obuhvatilo je mali broj ispitanika sa sistemskom sklerozom od kojih su svi imali uznapredovalu formu ovog oboljenja, dok je naše istraživanje obuhvatilo i ispitanike u ranom stadijumu sistemske skleroze (dužina trajanja oboljenja < dve godine). Dodatno pojašnjenje ovakvog nalaza može se pronaći u nedavno sprovedenoj studiji u kojoj je istaknuto da se TNF- α može smatrati biomarkerom rane inflamacije, te da je njegova aktivnost najizraženije pre pojave kliničkih znakova i simptoma inflamacije [229]. Nadalje, kao što je prethodno napomenuto naša studija obuhvatila je pacijente sa postavljenom dijagnozom sistemske skleroze koji su već bili pod medikamentoznom terapijom. S tim u vezi, važno je istaći da nijedan pacijent uključen u SSc grupu nije koristio blokatore TNF- α čiji je uticaj na smanjenje koncentracije ovog citokina u gingivalnoj tečnosti dobro poznat [230]. Takođe, uočeno je da i upotreba imunosupresivnih i citotoksičnih medikamenata može imati uticaj na stanje gingive [215]. S obzirom na to da gingivalna tečnost pouzdano reprezentuje koncentracije medijatora inflamacije u serumu i tkivu gingive [231], moguće je pretpostaviti da navedena terapija može uticati i na nivo ispitivanih citokina u gingivalnoj tečnosti.

Za razliku od oskudnih naučnih podataka u pogledu nivoa TNF- α u gingivalnoj tečnosti kod pacijenata sa sistemskom sklerozom, aktivnost ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kod sistemski zdravih ispitanika sa parodontitisom dobro je dokumentovana u prethodnim istraživanjima [232–235]. Rezultati ove studije saglasni su sa rezultatima skorašnje studije u pogledu nepostojanja razlike u koncentraciji ovog ispitivanog biohemijskog markera između sistemski zdravih ispitanika sa i bez parodontitisa [235]. Sa druge strane, dve nedavne studije detektovale su značajno manje nivoe ovog citokina u grupi ispitanika sa zdravim parodontijumom [232,234], što je u suprotnosti sa rezultatima naše studije. Analizom ovih studija, uočeno je da je da su u test grupu uključivani isključivo pacijenti oboleli od generalizovane agresivne forme parodontitisa, što može doprineti razlikama u nalazu.

Iako je u ovom istraživanju kauzalnom terapijom parodontitisa postignuta redukcija kliničkih znakova inflamacije gingive, promena u nivou TNF- α u gingivalnoj tečnosti nije detektovana ni u SSc niti u P grupi. Nekoliko kliničkih studija različitog dizajna ispitivalo je efekat kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti TNF- α u gingivalnoj tečnosti sistemski zdravih pacijenata [232,235,236]. Slično našoj, ove nedavne studije pokazale su da nivo TNF- α u gingivalnoj tečnosti ostaje nepromenjen nakon kauzalne terapije parodontitisa. Suprotno ovim nalazima, studija Turera i sar. demonstrirala je redukciju aktivnosti TNF- α i u gingivalnoj tečnosti i u serumu sistemski zdravih ispitanika nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa [234].

U prezentovanoj studiji, analizom korelacije količine TNF- α i parodontalnih parametara, nije pokazano prisustvo pomenute povezanosti ni u jednoj od ispitivanih grupa.

Unutar P grupe, detektovana je značajna pozitivna povezanost između količine TNF- α i PI dva meseca nakon završene kauzalne terapije parodontitisa. Ovakav nalaz u saglasnosti je sa rezultatom nedavne studije u kojoj je detektovana značajna pozitivna korelacija između veće vrednosti plak indeksa i TNF- α u gingivalnoj tečnosti bez korelacije ovog citokina sa ostalim parodontalnim parametrima [110]. Ovo može dodatno ići u prilog ranije spomenutoj tvrdnji o značaju TNF- α u inicijaciji inflamacije i smanjenju njegove uloge u kasnijim fazama [229]. Iako je rezultat analize korelacija ove studije u saglasnosti sa rezultatima većine istraživanja [110,235], zbog male veličine uzorka tumačenju ovakvog nalaza treba pristupiti sa oprezom.

5.3.2 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju VEGF-a u gingivalnoj tečnosti

Iako je poznato da je angiogeneza jedan od najznačajnijih procesa kako u inflamaciji, tako i u zarastanju tkiva, njena uloga u nastanku i razvoju parodontitisa nije u potpunosti razjašnjena [237]. Glavna uloga u ovom procesu pripada VEGF-u kao signalnom molekulu čija funkcija u stimulaciji proliferacije, migracije i preživljavanju endotelih ćelija je dobro dokumentovana u naučnoj literaturi [120,238,239]. Pokazano je da u patogenezi sistemske skleroze ovaj multifunkcionalni citokin igra dvojaku ulogu. Sa jedne strane, on deluje pozitivno na vaskularni sistem, dok sa druge strane može doprineti razvoju fibroze tkiva [240]. Povećane koncentracije VEGF-a detektovane u serumu pacijenata obolelih od uznapredovalih i progresivnih formi brojnih hroničnih inflamatornih bolesti upućuju na njegovu funkciju u patogenezi vaskularnih i fibrotičkih promena [241–243]. Na osnovu ovoga, moguće je pretpostaviti da povećan nivo serumskog VEGF-a koji je detektovan kod pacijenata obolelih od parodontitisa može predstavljati faktor rizika u razvoju sistemske skleroze.

Interesantno je istaći da ovaj citokin i u patogenezi parodontitisa ima dvostruku funkciju, delujući u fazi destrukcije parodonticijuma, ali i u fazi zarastanja parodontalne rane [233,244]. Međutim, literaturni podaci u vezi sa njegovom ulogom u inicijaciji i progresiji parodontitisa su limitirani i oprečni. Na osnovu naših saznanja koja su bazirana na analizi dostupne literature, ovo je prva studija koja je dizajnirana sa ciljem da proceni uticaj kauzalne terapije parodontitisa na nivo VEGF-a u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od sistemske skleroze.

Rezultati ovog ispitivanja ukazali su na statistički značajno veću količinu i koncentraciju VEGF-a u SSc i P grupi u odnosu na sistemski zdrave kontrolne ispitanike, dok između SSc i P grupe nije detektovana značajna razlika. S obzirom na to da je većina studija demonstrirala povećan nivo VEGF-a u serumu pacijenata sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [88,245,246], racionalno je očekivati sličan nalaz i u pogledu ekspresije ovog citokina u gingivalnoj tečnosti. U prilog ovakvoj pretpostavci ide i činjenica da su povećane koncentracije serumskog VEGF-a detektovane kod difuzne forme sistemske skleroze u odnosu na ograničenu [245,246], te da je većina SSc pacijenata uključenih u našu studiju obolela od difuzne forme ove sistemske bolesti. Međutim, postoje dva potencijalna razloga kojima bi se moglo objasniti nepostojanje statistički značajne razlike u pogledu nivoa VEGF-a u gingivalnoj tečnosti između SSc i P grupe u prezentovanoj studiji. Smanjena lokalna produkcija VEGF-a detektovana je u tkivu gingive i kože pacijenata obolelih od sistemske skleroze u odnosu na sistemski zdrave ispitanike, što ukazuje na insuficijenciju lokalnih komenzatornih mehanizma u angiogenezi kod pacijenata sa ovim oboljenjem [247,248]. Dodatno, nedavno sprovedena studija pokazala je veći nivo VEGF-a u parodontalnim džepovima sa većom dubinom sondiranja u odnosu na plitke parodontalne

džepove [235]. Ovo bi moglo biti drugo potencijalno objašnjenje, imajući u vidu da je srednja vrednost DS bila veća unutar P grupe u odnosu na SSc grupu.

U saglasnosti sa rezultatima sprovedenog istraživanja, nekoliko nedavnih studija utvrdilo je povećanu koncentraciju VEGF-a kod pacijenata obolelih od parodontitisa u odnosu na ispitanike sa zdravim parodontijumom [234,235,244,249,250]. Nasuprot ovakvim nalazima, studija Botha i sar. demonstrirala je veću koncentraciju VEGF-a u uzorcima gingivalne tečnosti prikupljenim iz gingivalnog sulkusa u odnosu na uzorke iz parodontalnih džepova, kod pacijenata obolelih od parodontitisa [239]. Prisustvo subkliničkog nivoa inflamacije i učešće VEGF-a u fiziološkoj angiogenezi prilikom zarastanja parodontalne rane su mehanizmi kojima autori u diskusiji navedene studije objašnjavaju ovakav rezultat. Još jedna studija je istakla veću ulogu ovog promotera angiogeneze u fazi zarastanja parodontalne rane u odnosu na fazu destrukcije parodontijuma u toku patogeneze parodontitisa [233]. Konačno, rezultati studije grupe autora u kojoj je ispitivana ekspresija VEGF-a u tkivu gingive pacijenata obolelih od gingivitisa i parodontitisa ukazuju na potencijalnu ulogu ovog citokina u održavanju parodontalnog zdravlja, ali i u destrukciji parodontijuma u okviru parodontitisa [251].

U ovom ispitivanju pokazano je smanjenje količine i koncentracije VEGF-a dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa u obe ispitivane grupe. Međutim, nivo ispitivanog citokina i dalje je bio veći u ovim grupama u odnosu na kontrolnu grupu. Ovakav rezultat u saglasnosti je sa rezultatima većine slično dizajniranih istraživanja u kojima je pokazano smanjenje nivoa VEGF u gingivalnoj tečnosti u plitkim i dubokim parodontalnim džepovima nakon kauzalne terapije parodontitisa [234,235,244,249,252]. Međutim, ovakav nalaz u suprotnosti je sa rezultatima studije Cetinkaye i sar. u kojoj je povećanje nivoa VEGF-a nakon kauzalne terapije parodontitisa protumačeno kao rezultat povećane vaskularizacije u toku faze rezolucije parodontitisa [233].

5.3.3 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju TGF- β u gingivalnoj tečnosti

Biološki efekti VEGF-a u patogenezi parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemke skleroze ne mogu se posmatrati izolovano od funkcije drugih modulatora angiogeneze i tkivne remodelacije, pre svih TGF- β . Zbog svoje funkcije u stimulaciji sinteze molekula ekstracelularnog matriksa uz inhibiciju sinteze matriksnih metaloproteinaza koja je pokazana u brojnim *in vitro* studijama [253,254], TGF- β se nameće kao idealan kandidat za glavnu ulogu u procesu fibrogeneze u patogenezi sistemke skleroze. Međutim, mini-pregledni članak [255] ukazuje da regulacija genske ekspresije proteina ekstracelularnog matriksa nije tako jednostavna, kako su *in vitro* eksperimenti sugerisali. Naime, pokazano je da TGF- β ima mogućnost vezivanja za proteine ekstracelularnog matriksa [255], te bi razjašnjenje kada je on u tkivu prisutan u aktivnoj, a kada u latentnoj formi, moglo u mnogome promeniti tumačenje rezultata pređašnjih studija. Sa druge strane, uloga ovog signalnog molekula u rezoluciji inflamacije gingive i inicijaciji zarastanja parodontalne rane kod sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom detaljno je ispitivana [256,257].

Zbog svega navedenog, ova studija je dizajnirana sa ciljem da dodatno razjasni biološke efekte TGF- β u razvoju i rezoluciji parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemke skleroze. Rezultati prezentovanog ispitivanja ukazali su da ne postoji značajna razlika u ukupnoj količini TGF- β u gingivalnoj tečnosti između ispitivanih grupa na inicijalnom pregledu. Međutim, kada su podaci prikazani upotrebom koncentracije, detektovano je znatno veći nivo ispitivanog citokina unutar grupe pacijenata obolelih od sistemke skleroze. Prilikom tumačanja ovakvog nalaza, važno je imati u vidu da

koncentracije molekula gingivalne tečnosti zavise i od njenog volumena, te da povećanje protoka gingivalne tečnosti može rezultovati smanjenjem koncentracije ispitivanog citokina u uzorcima [258]. Dakle, veća koncentracija TGF- β koja je detektovana u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa sistemskom sklerozom može biti povezana sa manjim stepenom inflamacije gingive kod ovih pacijenata, te posledično manjim volumenom uzorka. Pređašnja *in vitro* studija Hasegawe i sar. pokazala je povećanu ekspresiju ovog citokina od strane aktiviranih polimorfonuklearnih leukocita izolovanih iz krvi pacijenata sa sistemskom sklerozom [259]. Ovakav nalaz ide u prilog našim rezultatima imajući u vidu da su polimorfonuklearni leukociti dominantne ćelije inflamatornog infiltrate gingive [260]. Takođe, i pored oprečnih literaturnih podataka u pogledu nivoa TGF- β u ostalim biološkim izolatima [259,261,262], rezultati većina studija upućuju na povećanu ekspresiju ovog medijatora u serumu i koži ispitanika sa sistemskom sklerozom [262–264], što dodatno doprinosi tumačenju našeg nalaza.

Sa druge strane, u prezentovanoj studiji nije uočena značajna razlika ni u količini niti u koncentraciji TGF- β između P i K grupe što je u saglasnostima sa rezultatima slično dizajnirane studije Gurkana i sar. [265]. Međutim, literaturni podaci u pogledu vrednosti TGF- β u gingivalnoj tečnosti su oprečni, pri čemu rezultati većine studija ukazuju na veću koncentraciju ovog citokina kod parodontalno kompromitovanih pacijenata u odnosu na ispitanike sa zdravim parodontijumom [113,266,267]. Važno je istaći da ovaj signalni molekul ima ključnu ulogu u metabolizmu vezivnog tkiva u toku razvoja parodontitisa, ali i ulogu modulatora inflamatornog odgovora sa ciljem ograničenja destrukcije parodontalnih tkiva [268]. Skaleric je u svojoj studiji [269] izneo opažanje da povećane koncentracije TGF- β u početnih fazama parodontitisa stimulišu hemotaksu i aktivaciju polimorfonuklearnih granulocita i limfocita, dok u kasnijim fazama koncentracija ovog citokina u gingivalnoj tečnosti značajno opada. Ovo ukazuje da se nivo TGF- β u gingivalnoj tečnosti može razlikovati u zavisnosti od uznapređovalosti i aktivnosti parodontitisa u momentu uzorkovanja, što delimično može objasniti kontradiktornosti u nalazima slično dizajniranih studija. Međutim, ostaje nejasno da li su promene ekspresije ovog medijatora u gingivalnoj tečnosti posledice promene u sintezi, katabolizmu ili inaktivaciji usled vezivanja za proteine ekstracelularnog matriksa.

Iako je usled smanjenja količine gingivalne tečnosti, detektovano manje ukupne količine TGF- β dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa, koncentracija ovog citokina se povećala unutar obe ispitivane grupe. S obzirom na antiinflamatornu funkciju ovog citokina, kao i ulogu u stimulaciji mekotkivnog zarastanja [270,271], ovakav nalaz može se smatrati očekivanim. Sa druge strane, nemali broj studija ukazuje na smanjenje koncentracije ovog medijatora nakon parodontalne terapije [113,271,272]. Uprkos razlikama među ovim studijama u pogledu terapijskih modaliteta i vremenima uzorkovanja nakon završetka parodontalne terapije, saglasnost postoji u pogledu predloženog mehanizma kojim se tumače rezultati. Naime, autori navedenih studija iznose opažanje da usled smanjenja parodontopatogenih mikroorganizama i njihovih faktora virulencije nakon terapije parodontitisa dolazi do smanjenja koncentracije proinflamatornih citokina, te da bi usled mehanizma negativne povratne sprege moglo doći i do smanjenja koncentracije antiinflamatornog TGF- β . Međutim, neophodno je naglasiti da su rezultati dve studije istog istraživača [273,274] demonstrirali povećanje komponenti mladog vezivnog tkiva, poput kolagena tip I i III i fibronektina u gingivalnoj tečnosti nakon parodontalne terapije. Ovakav nalaz dodatno ide u prilog rezultatima naše studije, imajući u vidu da je TGF- β glavni induktor sinteze navedenih molekula

5.3.4 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju IL-17 u gingivalnoj tečnosti

Pored već opisanih funkcija TGF- β 1, ovaj citokin u kombinaciji sa IL-6 doprinosi diferencijaciji naivnih T limfocita u Th17 limfocite [275]. Th17 ćelije aktivirane na ovaj način lokalno proizvode IL-17 koji može doprineti egzacerbaciji inflamatorne reakcije bilo direktnim dejstvom ili indirektno stimulišući ekspresiju drugih hemokina i citokina [276,277]. Takođe, pokazano je da IL-17 može pojačati aktivnost proteolitičkih enzima poput neutrofilne proteaze i mijeloperoksidaze, što dodatno doprinosi razvoju inflamacije [278]. Animalni eksperimenti demonstrirali su da IL-17 može povećati ekspresiju RANKL-a, sa posledičnim smanjenjem ekspresije OPG-a što rezultuje aktivacijom osteoklasta i resorpcijom kosti [279,280]. Iako kompleksnu patogenezu parodontitisa i sistemske skleroze nije moguće posmatrati samo kroz prizmu uloge IL-17, ovaj citokin bi mogao biti ključni zajednički imenitelj za patogenezu oba oboljenja. Zbog svega navedenog, određivanje nivoa ovog molekula u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa sistemskom sklerozom postavljena je kao jedan od ciljeva naše studije. Bolje razumevanje povezanosti između parodontitisa i sistemske skleroze na molekularnom nivou moglo bi doprineti daljem rasvetljavanju patogeneze brojnih inflamatornih oboljenja.

Rezultati skorašnje meta-analize ukazuju na povećanu koncentraciju ovog proinflamatornog medijatora u gingivalnoj tečnosti sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom u odnosu na ispitanike sa zdravim parodontijumom, kao i značajno smanjenje njegove koncentracije nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa [281]. Međutim, važno je naglasiti da je među studijama uključenim u ovu meta-analizu detektovana izražena heterogenost u pogledu definisanja parodontitisa, načina uzorkovanja gingivalne tečnosti, te broja uzorkovanih mesta. Dodatno, rezultati studije Johnson i sar. [282] pokazali su slične koncentracije IL-17 u uzorcima tkiva gingive gingivalnog sulkusa i parodontalnog džepa, dok je koncentracija ovog citokina u uzorcima gingive gingivalnog džepa bila značajno veća. Ovaj podatak ukazuje da bi povećanje ekspresije ovog citokina moglo biti posledica inicijalne faze gingivalne inflamacije, ali ne i uspostavljene parodontalne lezije. Konačno, zbog mogućnosti brze degradacije IL-17 u gingivalnoj tečnosti [283], tumačenju ovih rezultata bi trebalo pristupiti sa obazrivošću.

Rezultati ove studije nisu pokazali značajnu razliku u nivou IL-17 u gingivalnoj tečnosti između ispitivanih grupa na inicijalnom pregledu. Dva meseca nakon završetka kauzalne terapije parodontitisa, ukupna količina IL-17 u gingivalnoj tečnosti značajno se smanjila unutar obe test grupe. Međutim, kada se vrednost ovog citokina prezentovala upotrebom koncentracije, statistički značajna razlika unutar SSc grupe nije detektovana, što se može objasniti značajnijim smanjenjem volumena gingivalne tečnosti nakon sprovedene parodontalne terapije. Literaturni podaci u vezi sa uticajem terapije parodontitisa na ekspresiju ovog molekula u gingivalnoj tečnosti sistemski zdravih ispitanika su oskudni i oprečni, a zbog razlika u dizajnu istraživanja i teško uporedivi. Dok je Buduneli sa sar. [284] pokazao porast koncentracije IL-17 u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa hroničnim parodontitisom četiri nedelje nakon kauzalne terapije, studija Elkota i sar. [285] pokazala je smanjenje koncentracije ovog citokina kod pacijenata sa molarno-incizivnom formom uznapredovalih stadijuma parodontitisa tri meseca nakon kompletiranja terapije. Nadalje, rezultat studije Zhao i sar. [116] demonstrirao je smanjenje ukupne količine ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kineskih ispitanika obolelih od hronične parodontopatije nakon kauzalne terapije parodontitisa, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Međutim navedena studija nije uključivala merenje volumena uzoraka gingivalne tečnosti zbog čega vrednosti ispitivanih

citokina nisu prikazane upotrebom koncentracije. Sve ovo ukazuje na neophodnost sprovođenje novih istraživanja boljeg metodološkog kvaliteta kako bi se utvrdili efekti kauzalne terapije parodontitisa na ekspresiju ovog citokina u gingivalnoj tečnosti.

5.4 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti markera sistemske inflamacije

5.4.1 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti CRP-a u serumu

C-reaktivni protein (CRP) je nespecifični reaktant akutne faze čija produkcija je predominantno pod kontrolom proinflamatornih citokina [286]. Zbog svoje uloge biomarkera sistemske inflamacije, ovaj molekul je našao široku kliničku primenu u proceni aktivnosti hroničnih inflamatornih oboljenja [286–288]. U literaturi je pokazana pozitivna korelacija povišenih vrednosti CRP-a u serumu pacijenata sa sistemskom sklerozom sa pojavom intersticijalne plućne bolesti, renalne krize, kalcinoze i miopatije [289–291]. Takođe, nekoliko studija ukazalo je da bi povišene serumske vrednosti CRP-a mogle biti nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze [183,289,292,293]. Iz ovih razloga, serumski CRP je označen kao potencijalni indikator aktivnosti, uznapređovalosti i loše prognoze kod pacijenata sa ovim sistemskim oboljenjem [290].

Rezultati velikog broja istraživanja ukazuju na veće vrednosti CRP-a u serumu sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom u odnosu na ispitanike sa zdravim parodontijumom [294]. Razlog velikom interesovanju istraživača za serumski CRP kod pacijenata obolelih od parodontitisa krije se u epidemiološkim studijama koje su pokazale povezanost parodontitisa sa brojnim sistemskim oboljenjima [295–298]. Dodatno, u zaključku nedavnog sistematskog preglednog rada sa meta-analizom koji je uključio veliki broj studija naglašeno je da kauzalna terapija parodontitisa može doprineti redukciji nivoa CRP-a u serumu sistemski zdravih pacijenata [294]. Zbog toga je poslednjih godina sve veći broj istraživanja u kojima se ispituje uticaj parodontalne terapije na markere sistemske inflamacije kod pacijenata sa hroničnim inflamatornim oboljenjima. Ipak, do sada je redukcija stepena aktivnosti nakon kauzalne parodontalne terapije pokazana samo kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom [299]. Patogenetska sličnost između sistemske skleroze i reumatoidnog artritisa nametnula je potrebu za ispitivanjem uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednost ovog markera inflamacije kod pacijenata sa sistemskom sklerozom.

Rezultati ove studije ukazuju na veće vrednosti CRP-a u serumu ispitanika u SSc i P grupi u odnosu na kontrolnu grupu na inicijalnom pregledu. Međutim, serumske vrednosti ovog molekula nisu se značajno razlikovale između dve test grupe. Ovakav nalaz u pogledu većih vrednosti CRP-a u test grupama se može smatrati očekivanim, imajući u vidu da je produkcija ovog proteina predominantno pod transkripcionom kontrolom IL-6, koji ima ključnu ulogu u patogenezi i sistemske skleroze i parodontitisa [300–302]. Takođe, prisustvo velikom broja mikroorganizama u prostoru parodontalnog džepa sa posledičnim oslobađanjem ostalih proinflamatornih citokina doprinosi kontinuiranoj produkciji svih proteina akutne faze [303,304]. Slično našem nalazu, rezultati ispitivanja kanadske istraživačke grupe za sklerodermu ukazali su na veće vrednosti serumskog CRP-a kod

pacijenata sa sistemskom sklerozom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike [183]. Ova grupa istraživača uočila je tendenciju ka većim vrednostima serumskog CRP-a u ranim stadijumima difuzne forme sistemske skleroze, što su rezultati nedavne studije i potvrdili [305]. Ipak, prema našim saznanjima nijedna dosadašnja studija koja je ispitala serumski nivo CRP-a kod pacijenata sa sistemskom sklerozom nije obuhvatila evaluaciju parodontalnog statusa ispitanika uključenih u studiju. Rezultati naše studije upućuju da bi povišene vrednosti serumskog CRP-a kod pacijenata sa sistemskom sklerozom mogle biti posledica koegzistentnog parodontitisa. Međutim, još jednom bi trebalo istaći da je CRP nespecifičan marker inflamacije, te da brojni faktori poput gojaznosti, pušenja, trauma, mogu doprineti povećanju njegovog nivoa u serumu [306,307]. Ukoliko se ovom pridoda podatak da antireumatska medikamentozna terapija može maskirati ekspresiju CRP-a u serumu [308], postaje jasno da bi tumačenju rezultata dobijenih na osnovu malog broja uključenih ispitanika trebalo pristupiti sa obazrivošću.

Iako se dva meseca nakon kauzalne terapije parodontitisa nivo CRP-a u serumu značajno smanjio unutar SSc i P grupe, prosečna vrednost ovog molekula nakon terapije ostala je značajno veća u ovim grupama u odnosu na kontrolnu. Ovakav nalaz u pogledu redukcije nivoa serumskog CRP-a može se smatrati očekivanim s obzirom da je kauzalna terapija parodontitisa doprinela značajnoj redukciji kliničkih znakova inflamacije gingive unutar obe grupe. Potencijalno objašnjenje većeg serumskog nivoa ovog proteina u test grupama u odnosu na kontrolnu, u drugom vremenu merenja može se naći u rezultatima studije Wua i sar [309]. Navedena studija ukazala je na veće vrednosti CRP-a u serumu ispitanika sa lošom oralnom higijenom i izraženijom inflamacijom gingive. Kao što je već istaknuto, dva meseca nakon parodontalne terapije prosečne vrednosti KNP-a i PI su se značajno smanjile unutra obe test grupe, ali je statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu i dalje bila prisutna.

5.4.2 Analiza rezultata ispitivanja uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednosti SE

Poput CRP-a, brzina sedimentacije eritrocita (SE) ima ulogu nespecifičnog biomarkera sistemske inflamacije koji se koristi za određivanje stepena aktivnosti hroničnih inflamatornih oboljenja [310]. Evropska istraživačka grupa za sklerodermu (EUSTAR) je 2011. godine uvrstila SE i CRP u kriterijume za određivanje stepena aktivnosti sistemske skleroze. Međutim, nakon revizije ovog indeksa aktivnosti 2016. godine, SE je uklonjena iz kriterijuma zbog toga što upotrebom multivarijantne linearne regresije nije utvrđena njena povezanost sa aktivnošću sistemske skleroze [311]. Od tada je objavljeno nekoliko studija u kojima je pokazana povezanost između povećana vrednost SE i visceralnih komplikacija sistemske skleroze, poput intersticijalne plućne bolesti i renalne krize [305,312]. Nedavni sistematski pregledni rad sa meta-analizom pokazao je da kauzalne terapije parodontitisa kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa doprinosi značajnoj redukciju vrednosti SE [313]. Ovakav rezultat istakao je potrebu za evaluacijom uticaja kauzalne terapije parodontitisa na vrednost SE kod pacijenata sa sistemskom sklerozom.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su povećane vrednosti SE kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze i parodontitisa u odnosu na sistemski zdrave ispitanike bez parodontitisa. Takođe, kauzalna terapija parodontitisa rezultovala je redukcijom SE u obe test grupe. Uticaj parodontalne inflamacije na vrednosti ovog hematološkog indikatora sistemskog zdravlja dobro je dokumentovan u prethodnim ispitivanjima [314,315]. Značajna redukcija vrednosti SE koja je detektovana dva meseca nakon završene kauzalne terapije može biti rezultat smirivanja hronične inflamacije gingive. Ovakav rezultat u saglasnosti je sa

nalazima većine studija u kojima je ispitivan uticaj kauzalne terapije parodontitisa kod sistemski zdravih ispitanika sa parodontitisom [314,316].

Indikativnost rezultata ove studije uz navedena ograničenja, ukazuje na neophodnost sprovođenja dodatnih istraživanja koja bi obuhvatila veći broj ispitanika sa sistemskom sklerozom pre započinjanja antireumatske terapije. Dodatno, prezentovana studija nije obuhvatila pacijente sa sistemskom sklerozom bez parodontitisa, te bi analiza lokalnih i sistemskih markera inflamacije kod ovih pacijenata dodatno doprinela razumevanju patogeneze oba oboljenja.

6. Zaključci

Na osnovu izloženih rezultata ovog ispitivanja, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Pacijenti oboleli od sistemske skleroze i parodontitisa ispoljavaju specifičan klinički profil parodontitisa koji se karakteriše većim vrednostima NPE i manjim vrednostima NIG i KNP u odnosu na sistemski zdrave pacijente sa parodontitisom.
2. Rezultat smanjenja vrednosti KNP i PI dva meseca nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom upućuje na uspešnost parodontalne terapije u kontroli dentalnog biofilma i inflamaciji gingive kod ovih pacijenata.
3. Kauzalna terapija parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze ne doprinosi značajnoj promeni osnovnih kliničkih parodontalnih parametara (DS, NIG, NPE).
4. Kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze i parodontitisa prisutna je veća specifična aktivnost GSH i SOD u nestimulisanoj salivi u odnosu na sistemski zdrave ispitanike sa i bez parodontitisa.
5. Značajan porast specifične aktivnosti antioksidanata u nestimulisanoj salivi nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i parodontitisom može uputiti na značaj ove terapije u očuvanju antioksidativnog kapaciteta salive pacijenata sa ovim sistemskim oboljenjem.
6. Ukupna količina i koncentracija VEGF-a u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa parodontitisom bez obzira da li su oboleli od sistemske skleroze ili su sistemski zdravi veća je u odnosu na parodontalno zdrave ispitanike, što ukazuje na aktivnu ulogu ovog citokina u razvoju parodontitisa.
7. Kauzalna terapija parodontitisa rezultuje značajnom redukcijom nivoa VEGF-a u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa sistemskom sklerozom, što ukazuje na uspešnost ove terapije kod pacijenata sa ovim sistemskim oboljenjem.
8. Veća koncentracija TGF- β u gingivalnoj tečnosti pacijenata sa sistemskom sklerozom i parodontitisom u odnosu na sistemski zdrave ispitanike sa i bez parodontitisa upućuje na važnu ulogu ovog citokina u fibroznim procesima u parodonticijumu kod pacijenata sa sistemskom sklerozom.
9. Porast koncentracije TGF- β u gingivalnoj tečnosti pacijenata obolelih od sistemske skleroze nakon sprovedene kauzalne terapije parodontitisa upućuje na značaj ove terapije u poboljšanju antiinflamatornog kapaciteta parodonticijuma.

10. Kauzalna terapija parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze može doprineti značajnoj redukciji vrednosti serumskog CRP-a i SE, što pokazuje značaj parodontalne terapije u kontroli sistemske inflamacije kod pacijenata sa ovim sistemskim oboljenjem.

7. Literatura

- [1] Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol* 2023;50:604–26. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>.
- [2] Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000* 2020;83:90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>.
- [3] Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000* 2020;83:7–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>.
- [4] Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S24-29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12089>.
- [5] de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:218–24. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.28>.
- [6] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021;21:426–40. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.
- [7] Petersen PE, Baehni PC. Periodontal health and global public health. *Periodontol 2000* 2012;60:7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00452.x>.
- [8] Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240002319> (accessed December 19, 2023).
- [9] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S159–72. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>.
- [10] Newman, M. and Carranza, F. (2006) Carranza’s Clinical Periodontology. 10th Edition, Saunders Co., Lindo. n.d.
- [11] Levin L. Aggressive periodontitis: the silent tooth killer. *Alpha Omegan* 2011;104:74–8.
- [12] Reynolds I, Duane B. Periodontal disease has an impact on patients’ quality of life. *Evid Based Dent* 2018;19:14–5. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401287>.
- [13] Mishra S, Johnson L, Kaushal L, Upadhyay P. Impact of periodontitis on oral health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis. *Special Care in Dentistry* 2023;scd.12938. <https://doi.org/10.1111/scd.12938>.
- [14] Barbe AG, Javadian S, Rott T, Scharfenberg I, Deutscher HCD, Noack MJ, et al. Objective masticatory efficiency and subjective quality of masticatory function among patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2020;47:1344–53. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13364>.
- [15] Botelho J, Machado V, Leira Y, Proença L, Chambrone L, Mendes JJ. Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: An updated estimation. *J Periodontol* 2022;93:373–9. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0111>.
- [16] Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of Periodontology* 2018;89. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0642>.

- [17] Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89 Suppl 1:S237–48. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>.
- [18] Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S171–89. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>.
- [19] Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1–36. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.1>.
- [20] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>.
- [21] Mohanty R, Asopa SJ, Joseph MD, Singh B, Rajguru JP, Saidath K, et al. Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. *J Family Med Prim Care* 2019;8:3480–6. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_759_19.
- [22] Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 2013;15:e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>.
- [23] Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000 2007;43:41–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00179.x>.
- [24] Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014;64:57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>.
- [25] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827–39. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>.
- [26] Scott DA, Krauss JL. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol* 2012;15:56–83. <https://doi.org/10.1159/000329672>.
- [27] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol* 2012;30:459–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074942>.
- [28] Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee H-M, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006;38:306–21. <https://doi.org/10.1080/07853890600800103>.
- [29] Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res* 2008;87:817–28. <https://doi.org/10.1177/154405910808700908>.
- [30] Ohshima H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, et al. The Involvement of IL-23 and the Th17 Pathway in Periodontitis. *J Dent Res* 2009;88:633–8. <https://doi.org/10.1177/0022034509339889>.
- [31] Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clinic Periodontology* 2005;32:383–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x>.

- [32] Cardoso CR, Garlet GP, Moreira AP, Júnior WM, Rossi MA, Silva JS. Characterization of CD4+CD25+ natural regulatory T cells in the inflammatory infiltrate of human chronic periodontitis. *J Leukoc Biol* 2008;84:311–8. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108014>.
- [33] Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:3394. <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>.
- [34] Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research* 2015;2015:1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>.
- [35] Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000* 2017;75:7–23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>.
- [36] Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391–401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>.
- [37] Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol* 2007;34:370–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01061.x>.
- [38] Huang J, Cai X, Ou Y, Zhou Y, Wang Y. Resolution of inflammation in periodontitis: a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11:4283–95.
- [39] Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:632–40. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>.
- [40] Fierro IM, Colgan SP, Bernasconi G, Petasis NA, Clish CB, Arita M, et al. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit human neutrophil migration: comparisons between synthetic 15 epimers in chemotaxis and transmigration with microvessel endothelial cells and epithelial cells. *J Immunol* 2003;170:2688–94. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2688>.
- [41] Godson C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, Hogg N, Brady HR. Cutting edge: lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 2000;164:1663–7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.4.1663>.
- [42] Khaled M, Shibani N-A, Labban N, Batarseh G, Song F, Ruby J, et al. Effects of resolvin D1 on cell survival and cytokine expression of human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2013;84:1838–46. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120388>.
- [43] Herrera BS, Ohira T, Gao L, Omori K, Yang R, Zhu M, et al. An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Br J Pharmacol* 2008;155:1214–23. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.367>.
- [44] Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2015;14:1087–96. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.012>.
- [45] Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2021;60:3121–33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>.
- [46] Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008;37:223–35. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003>.

- [47] Fairley JL, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian G-S, Walker J, et al. Clinical Features of Systemic Sclerosis-Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Sclerosis Overlap Syndromes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:732–41. <https://doi.org/10.1002/acr.24167>.
- [48] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202–5.
- [49] Kucharz EJ, Kopeć-Mędrak M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:875–80. <https://doi.org/10.17219/acem/64334>.
- [50] Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:13–24. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.011>.
- [51] Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, Abeni D, Barbieri C, Sampogna F, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clinical and Experimental Immunology* 2004;138:540–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02642.x>.
- [52] Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, Van Dijk APJ, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:961–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.091710>.
- [53] Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.031>.
- [54] Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:459–73. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.007>.
- [55] Savarino E, Furnari M, De Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *La Presse Médicale* 2014;43:e279–91. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.029>.
- [56] Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases* 2021;9:5408–19. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5408>.
- [57] Seetaram M, Muralivel V, Nayak SU, Mala Shenoy S, Kuthethur S, Natarajan S, et al. Comparative Analysis of Change in pH, Oral Health Status, and the Count of Streptococcus mutans and Lactobacillus Species in the Oral Cavity in Patients with Gastroenteral Diseases Using Saliva: A Pilot Study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry* 2021;11:644. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_105_21.
- [58] Gomes da Silva GS, Maymone de Melo ML, Leão JC, Carvalho AT, Porter S, Duarte ALBP, et al. Oral features of systemic sclerosis: A case-control study. *Oral Dis* 2019;25:1995–2002. <https://doi.org/10.1111/odi.13174>.
- [59] Nagy G, Kovács J, Zeher M, Czirják L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:141–6. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90276-3).
- [60] Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:172–8. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(88\)90161-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90161-2).

- [61] Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, Rotolo RP, Chialà A, Favia G, et al. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int J Mol Sci* 2016;17:1189. <https://doi.org/10.3390/ijms17071189>.
- [62] Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1126–33. <https://doi.org/10.1002/acr.20480>.
- [63] Yuen HK, Weng Y, Reed SG, Summerlin LM, Silver RM. Factors associated with gingival inflammation among adults with systemic sclerosis. *Int J Dent Hyg* 2014;12:55–61. <https://doi.org/10.1111/idh.12024>.
- [64] Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, et al. The Canadian systemic sclerosis oral health study: orofacial manifestations and oral health-related quality of life in systemic sclerosis compared with the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1386–94. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket441>.
- [65] Smirani R, Truchetet M-E, Poursac N, Naveau A, Schaevebeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 2018;47:808–15. <https://doi.org/10.1111/jop.12739>.
- [66] Schmalz G, Patschan S, Patschan D, Ziebolz D. Oral-Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Rheumatic Diseases-A Systematic Review. *J Clin Med* 2020;9:1172. <https://doi.org/10.3390/jcm9041172>.
- [67] Chu CH, Yeung CMK, Lai IA, Leung WK, Mok MY. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. *Clin Oral Investig* 2011;15:931–9. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0472-0>.
- [68] Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008;78:961–8.
- [69] Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011;40:78–83. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8198-y>.
- [70] Poole JL. Grasp Pattern Variations Seen in the Scleroderma Hand. *The American Journal of Occupational Therapy* 1994;48:46–54. <https://doi.org/10.5014/ajot.48.1.46>.
- [71] Sandqvist G, Eklund M, Akesson A, Nordenskiöld U. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol* 2004;33:102–7. <https://doi.org/10.1080/03009740410006060>.
- [72] Eldoma M, Pope J. The contemporary management of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:573–82. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1485490>.
- [73] Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Med* 2021;50:104088. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104088>.
- [74] Antic M, Distler JHW, Distler O. Treating skin and lung fibrosis in systemic sclerosis: a future filled with promise? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:455–62. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.016>.
- [75] Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26:587–95. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.09.004>.
- [76] Korman B. Evolving insights into the cellular and molecular pathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Transl Res* 2019;209:77–89. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.02.010>.

- [77] Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J Clin Med* 2020;9:2687. <https://doi.org/10.3390/jcm9092687>.
- [78] Chora I, Guiducci S, Manetti M, Romano E, Mazzotta C, Bellando-Randone S, et al. Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2015;14:314–22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.001>.
- [79] Zanin-Silva DC, Santana-Gonçalves M, Kawashima-Vasconcelos MY, Oliveira MC. Management of Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis: Current and Developing Strategies. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:788250. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.788250>.
- [80] Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, De Paulis A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:924–34. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210229>.
- [81] Doridot L, Jeljeli M, Chêne C, Batteux F. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis. *Redox Biol* 2019;25:101122. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101122>.
- [82] Bruni C, Frech T, Manetti M, Rossi FW, Furst DE, De Paulis A, et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol* 2018;9:2045. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02045>.
- [83] Szekanecz Z, Koch AE. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:319–23. <https://doi.org/10.2174/1568010054022187>.
- [84] Rosendahl A-H, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci* 2022;38:187–95. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12505>.
- [85] Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:753–64. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915>.
- [86] Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum* 2013;65:1953–62. <https://doi.org/10.1002/art.37988>.
- [87] Manetti M, Guiducci S, Romano E, Ceccarelli C, Bellando-Randone S, Conforti ML, et al. Overexpression of VEGF_{165b}, an Inhibitory Splice Variant of Vascular Endothelial Growth Factor, Leads to Insufficient Angiogenesis in Patients With Systemic Sclerosis. *Circ Res* 2011;109. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.242057>.
- [88] Choi J-J, Min D-J, Cho M-L, Min S-Y, Kim S-J, Lee S-S, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:1529–33.
- [89] Bălănescu P, Bălănescu E, Bălănescu A. IL-17 and Th17 cells in systemic sclerosis: a comprehensive review. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2017;55:198–204. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0027>.
- [90] Graeber KE, Olsen NJ. Th17 cell cytokine secretion profile in host defense and autoimmunity. *Inflamm Res* 2012;61:87–96. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0419-1>.
- [91] Gonçalves RSG, Pereira MC, Dantas AT, Almeida ARD, Marques CDL, Rego MJBM, et al. IL-17 and related cytokines involved in systemic sclerosis: Perspectives. *Autoimmunity* 2018;51:1–9. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1416467>.

- [92] Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E, Raschi E, Meroni P, Chizzolini C. Th17 cells favor inflammatory responses while inhibiting type I collagen deposition by dermal fibroblasts: differential effects in healthy and systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R151. <https://doi.org/10.1186/ar4334>.
- [93] Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, Gornowicz-Porowska J, Katulska K, Trzybulska D, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: importance in the pathogenesis of lung impairment in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2014;17:664–70. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12290>.
- [94] Bălănescu P, Lădaru A, Bălănescu E, Nicolau A, Băicuș C, Dan GA. IL-17, IL-6 and IFN- γ in Systemic Sclerosis Patients. *Rom J Intern Med* 2015;53:44–9. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0006>.
- [95] Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, Yabes J, Magee K, Vallejo AN, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:284–93. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.006>.
- [96] Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Kajihara I, Makino T, et al. Impaired IL-17 Signaling Pathway Contributes to the Increased Collagen Expression in Scleroderma Fibroblasts. *The Journal of Immunology* 2012;188:3573–83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100591>.
- [97] Wei L, Abraham D, Ong V. The Yin and Yang of IL-17 in Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2022;13:885609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885609>.
- [98] Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:3575–85. <https://doi.org/10.1002/art.30539>.
- [99] Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Unanswered Questions. *Front Immunol* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00167>.
- [100] McCarty GA, Rice JR, Bembe ML, Barada FA. Anticentromere antibody. Clinical Correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. *Arthritis Rheum* 1983;26:1–7. <https://doi.org/10.1002/art.1780260101>.
- [101] Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984;27:125–31. <https://doi.org/10.1002/art.1780270202>.
- [102] Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434–44. <https://doi.org/10.1002/art.10561>.
- [103] Riemekasten G, Philippe A, Näther M, Slowinski T, Müller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:530–6. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.135772>.
- [104] van Caam A, Vonk M, van den Hoogen F, van Lent P, van der Kraan P. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast. *Front Immunol* 2018;9:2452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02452>.
- [105] Willis BC, duBois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:377–82. <https://doi.org/10.1513/pats.200601-004TK>.

- [106] Pischon N, Hoedke D, Kurth S, Lee P, Dommisch H, Steinbrecher A, et al. Increased Periodontal Attachment Loss in Patients With Systemic Sclerosis. *J Periodontol* 2016;87:763–71. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150475>.
- [107] Scardina GA, Pizzigatti ME, Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis. *J Periodontol* 2005;76:1991–5. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.1991>.
- [108] Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12:218. <https://doi.org/10.1186/ar3106>.
- [109] Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:189–201. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>.
- [110] Elimelech R, Mayer Y, Braun-Moscovici Y, Machtei EE, Balbir-Gurman A. Periodontal Conditions and Tumor Necrosis Factor-Alpha Level in Gingival Crevicular Fluid of Scleroderma Patients. *Isr Med Assoc J* 2015;17:549–53.
- [111] Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy* 2014;6:283–9. <https://doi.org/10.2217/imt.13.173>.
- [112] Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782:197–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.01.006>.
- [113] Escobar GF, Abdalla DR, Beghini M, Gotti VB, Rodrigues Junior V, Napimoga MH, et al. Levels of Pro and Anti-inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Periodontitis Submitted to Nonsurgical Periodontal Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.7.1927>.
- [114] van Dam-Mieras MC, Slotboom AJ, Pieterse WA, de Haas GH. The interaction of phospholipase A2 with micellar interfaces. The role of the N-terminal region. *Biochemistry* 1975;14:5387–94. <https://doi.org/10.1021/bi00696a001>.
- [115] Cheng W-C, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014;41:541–9. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12238>.
- [116] Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients: Th17/Th1/Th2 in chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2011;38:509–16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01712.x>.
- [117] Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol* 2010;81:1056–63. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090732>.
- [118] Unlü F, Güneri PG, Hekimgil M, Yeşilbek B, Boyacıoğlu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol* 2003;74:181–7. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.2.181>.
- [119] Matarese G, Isola G, Anastasi GP, Favalaro A, Milardi D, Vermiglio G, et al. Immunohistochemical analysis of TGF- β 1 and VEGF in gingival and periodontal tissues: a role of these biomarkers in the pathogenesis of scleroderma and periodontal disease. *Int J Mol Med* 2012;30:502–8. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1024>.

- [120] Ren B, Feng Q, He S, Li Y, Fan J, Chai G, et al. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation. *J Inflamm (Lond)* 2021;18:18. <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00281-9>.
- [121] Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol* 2017;8:910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>.
- [122] Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 1991;62:761–74. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.12.761>.
- [123] Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J of Periodontal Research* 2015;50:330–6. <https://doi.org/10.1111/jre.12211>.
- [124] Wang GP. Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression. *Genome Med* 2015;7:40. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0165-z>.
- [125] Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasí F. Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. *Dis Markers* 2015;2015:653537. <https://doi.org/10.1155/2015/653537>.
- [126] Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med* 2009;46:914–21. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.008>.
- [127] Baňasová L, Kamodyová N, Janšáková K, Tóthová Ľ, Stanko P, Turňa J, et al. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2015;19:201–7. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1236-z>.
- [128] Ling MR, Chapple ILC, Creese AJ, Matthews JB. Effects of C-reactive protein on the neutrophil respiratory burst in vitro. *Innate Immun* 2014;20:339–49. <https://doi.org/10.1177/1753425913493199>.
- [129] White P, Cooper P, Milward M, Chapple I. Differential activation of neutrophil extracellular traps by specific periodontal bacteria. *Free Radic Biol Med* 2014;75 Suppl 1:S53. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.827>.
- [130] Chang M-C, Tsai Y-L, Chen Y-W, Chan C-P, Huang C-F, Lan W-C, et al. Butyrate induces reactive oxygen species production and affects cell cycle progression in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2013;48:66–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01504.x>.
- [131] Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. LPS from *P. gingivalis* and Hypoxia Increases Oxidative Stress in Periodontal Ligament Fibroblasts and Contributes to Periodontitis. *Mediators of Inflammation* 2014;2014:1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/986264>.
- [132] Lee NK, Choi YG, Baik JY, Han SY, Jeong D-W, Bae YS, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood* 2005;106:852–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3662>.
- [133] Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *Journal of Periodontology* 2005;76:2066–74. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2066>.
- [134] Kaviani N, Mehlal S, Jeljeli M, Saidu NEB, Nicco C, Cerles O, et al. The Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway Controls Fibrosis and Autoimmunity in Scleroderma. *Front Immunol* 2018;9:1896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01896>.

- [135] Hecker L, Vittal R, Jones T, Jagirdar R, Luckhardt TR, Horowitz JC, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med* 2009;15:1077–81. <https://doi.org/10.1038/nm.2005>.
- [136] Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Amico D. New insights into the role of oxidative stress in scleroderma fibrosis. *Open Rheumatol J* 2012;6:87–95. <https://doi.org/10.2174/1874312901206010087>.
- [137] Avouac J, Borderie D, Ekindjian OG, Kahan A, Allanore Y. High DNA Oxidative Damage in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:2540–7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100398>.
- [138] Bourji K, Meyer A, Chatelus E, Pincemail J, Pigatto E, Defraigne J-O, et al. High reactive oxygen species in fibrotic and nonfibrotic skin of patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2015;87:282–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.002>.
- [139] Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, Chéreau C, Hercend C, Nicco C, et al. Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1202–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.067504>.
- [140] Luo J-Y, Liu X, Jiang M, Zhao H-P, Zhao J-J. Oxidative stress markers in blood in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2017;27:306–14. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1206510>.
- [141] Sambo P, Jannino L, Candela M, Salvi A, Donini M, Dusi S, et al. Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999;112:78–84. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00476.x>.
- [142] Intracellular free radical production by peripheral blood T lymphocytes from patients with systemic sclerosis: role of NADPH oxidase and ERK1/2 - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889655/> (accessed December 16, 2023).
- [143] Devrim E, Erten S, Erguder IB, Namuslu M, Turgay M, Durak I. Malondialdehyde and nitric oxide levels in erythrocytes from patients with systemic sclerosis. *Med Princ Pract* 2008;17:349–50. <https://doi.org/10.1159/000129620>.
- [144] Vona R, Giovannetti A, Gambardella L, Malorni W, Pietraforte D, Straface E. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview. *J Cellular Molecular Medicine* 2018;22:3308–14. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13630>.
- [145] Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Spinu T, Totan C, et al. Could constitute saliva the first line of defence against oxidative stress? *Rom J Intern Med* 2007;45:209–13.
- [146] Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis. *Mediators Inflamm* 2014;2014:389582. <https://doi.org/10.1155/2014/389582>.
- [147] Uppin R, Varghese S. Estimation of serum, salivary, and gingival crevicular uric acid of individuals with and without periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *J Int Soc Prevent Communit Dent* 2022;12:393. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_84_22.
- [148] Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med* 2002;32:268–77. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00806-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00806-1).

- [149] Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004;31:515–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x>.
- [150] Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig* 2008;12:345–52. <https://doi.org/10.1007/s00784-008-0202-z>.
- [151] Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res* 2014;49:129–36. <https://doi.org/10.1111/jre.12088>.
- [152] Buczek P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol* 2015;66:3–9.
- [153] Ergun S, Troşala SC, Warnakulasuriya S, Özel S, Önal AE, Ofluoğlu D, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011;40:286–93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00955.x>.
- [154] Giebułtowicz J, Wroczyński P, Samolczyk-Wanyura D. Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of uric acid in the saliva of patients with oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. *J Oral Pathol Med* 2011;40:726–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01045.x>.
- [155] Zalewska A, Knaś M, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Waszkiewicz N, Klimiuk A, Litwin K, et al. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. *J Oral Pathol Med* 2014;43:61–8. <https://doi.org/10.1111/jop.12084>.
- [156] Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017;44 Suppl 18:S5–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>.
- [157] Laleman I, Cortellini S, De Winter S, Rodriguez Herrero E, Dekeyser C, Quirynen M, et al. Subgingival debridement: end point, methods and how often? *Periodontology* 2000 2017;75:189–204. <https://doi.org/10.1111/prd.12204>.
- [158] Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J* 2021;71:462–76. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>.
- [159] Krishna R, De Stefano JA. Ultrasonic vs. hand instrumentation in periodontal therapy: clinical outcomes. *Periodontol* 2000 2016;71:113–27. <https://doi.org/10.1111/prd.12119>.
- [160] Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29 Suppl 3:72–81; discussion 90-91. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.4.x>.
- [161] Schmidlin PR, Beuchat M, Busslinger A, Lehmann B, Lutz F. Tooth substance loss resulting from mechanical, sonic and ultrasonic root instrumentation assessed by liquid scintillation. *J Clin Periodontol* 2001;28:1058–66. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.281111.x>.
- [162] Drisko CH. Root instrumentation. Power-driven versus manual scalers, which one? *Dent Clin North Am* 1998;42:229–44.
- [163] Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2002;29 Suppl 2:6–16.

- [164] Braun A, Krause F, Frentzen M, Jepsen S. Efficiency of subgingival calculus removal with the Vector-system compared to ultrasonic scaling and hand instrumentation in vitro. *J Periodontol Res* 2005;40:48–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2004.00768.x>.
- [165] Benfenati MP, Montesani MT, Roncati M, Nathanson D. Scanning electron microscope: an SEM study of periodontally instrumented root surfaces, comparing sharp, dull, and damaged curettes and ultrasonic instruments. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1987;7:50–67.
- [166] Rossi R, Smukler H. A scanning electron microscope study comparing the effectiveness of different types of sharpening stones and curets. *J Periodontol* 1995;66:956–61. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.11.956>.
- [167] Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981;8:57–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1981.tb02024.x>.
- [168] Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:63–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1984.tb01309.x>.
- [169] Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy (IV). Operator variability. *J Clin Periodontol* 1985;12:190–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1985.tb00916.x>.
- [170] Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U, Clement M, De Graaff J. Intra-oral distribution of black-pigmented *Bacteroides* species in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:83–5. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1988.tb00087.x>.
- [171] Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* 1995;74:1459–67. <https://doi.org/10.1177/00220345950740080501>.
- [172] Pockpa AD, Soueidan A, Louis P, Coulibaly NT, Badran Z, Struillou X. Twenty Years of Full-Mouth Disinfection: The Past, the Present and the Future. *Open Dent J* 2018;12:435–42. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010435>.
- [173] Jervøe-Storm P-M, Eberhard J, Needleman I, Worthington HV, Jepsen S. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;6:CD004622. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004622.pub4>.
- [174] Cho Y-D, Kim K-H, Lee Y-M, Ku Y, Seol Y-J. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:456. <https://doi.org/10.3390/ph14050456>.
- [175] Post Graduate, Department of Periodontology, Peoples Dental Academy, Bhopal, Madhya Pradesh, India., Srivastava V, Dwivedi S, Professor, Department of Periodontology, Peoples Dental Academy, Bhopal, Madhya Pradesh, India., Sharma S, Post Graduate, Department of Periodontology, Peoples Dental Academy, Bhopal, Madhya Pradesh, India. Periodontal wound healing: An absolute literature review. *J Clin Images Med Case Rep* 2022;3. <https://doi.org/10.52768/2766-7820/1726>.
- [176] Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* 2003;74:153–60. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.2.153>.

- [177] Caton JG, Zander HA. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *J Periodontol* 1979;50:462–6. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.9.462>.
- [178] Shimono M, Ishikawa T, Enokiya Y, Muramatsu T, Matsuzaka K, Inoue T, et al. Biological characteristics of the junctional epithelium. *J Electron Microsc (Tokyo)* 2003;52:627–39. <https://doi.org/10.1093/jmicro/52.6.627>.
- [179] Renvert S, Nilvéus R, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. V. Effect of root planing versus flap surgery. *J Clin Periodontol* 1985;12:619–29. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1985.tb00933.x>.
- [180] Renvert S, Nilvéus R, Dahlén G, Slots J, Egelberg J. 5-year follow up of periodontal intraosseous defects treated by root planing or flap surgery. *J Clin Periodontol* 1990;17:356–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1990.tb00031.x>.
- [181] Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014;236:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.002>.
- [182] D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S85-105. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12061>.
- [183] Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Canadian Scleroderma Research group, Baron M, et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1405–14. <https://doi.org/10.1002/acr.21716>.
- [184] Ross L, Stevens W, Rabusa C, Wilson M, Ferdowsi N, Walker J, et al. The role of inflammatory markers in assessment of disease activity in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 113:126–34.
- [185] Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535–40. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080447>.
- [186] Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of Periodontal Infection Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2007;13:134–7. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3180690616>.
- [187] Zhang S, Zhu J, Zhu Y, Zhang X, Wu R, Li S, et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health* 2021;21:250. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01603-2>.
- [188] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
- [189] Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S68–77. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>.

- [190] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892–6.
- [191] Valentini G, D’Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis* 2003;62:904–5. <https://doi.org/10.1136/ard.62.9.904>.
- [192] Leung WK, Chu CH, Mok MY, Yeung KWS, Ng SKS. Periodontal status of adults with systemic sclerosis: case-control study. *J Periodontol* 2011;82:1140–5. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100593>.
- [193] Isola G, Williams RC, Lo Gullo A, Ramaglia L, Matarese M, Iorio-Siciliano V, et al. Risk association between scleroderma disease characteristics, periodontitis, and tooth loss. *Clin Rheumatol* 2017;36:2733–41. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3861-9>.
- [194] Baron M, Hudson M, Dagenais M, Macdonald D, Gyger G, El Sayegh T, et al. Relationship Between Disease Characteristics and Oral Radiologic Findings in Systemic Sclerosis: Results From a Canadian Oral Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:673–80. <https://doi.org/10.1002/acr.22739>.
- [195] Jagadish R, Mehta DS, Jagadish P. Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:271–4. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.99275>.
- [196] Eversole LR, Jacobsen PL, Stone CE. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma). *J Periodontol* 1984;55:175–8. <https://doi.org/10.1902/jop.1984.55.3.175>.
- [197] Sredojevic S, Colak D, Gaspersic R, Pavlov Dolijanovic S, Jakovljevic A, Nikolic-Jakoba N. Periodontal health status in systemic sclerosis patients: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2024;19:e0291078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291078>.
- [198] Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontology* 2002;29:92–102. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.5.x>.
- [199] El Sawy N, Suliman I, Nouh M, Naguib A. Hand function in systemic sclerosis: A clinical and ultrasonographic study. *The Egyptian Rheumatologist* 2012;34:167–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2012.08.005>.
- [200] Poole J, Conte C, Brewer C, Good CC, Perella D, Rossie KM, et al. Oral hygiene in scleroderma: The effectiveness of a multi-disciplinary intervention program. *Disabil Rehabil* 2010;32:379–84. <https://doi.org/10.3109/09638280903171527>.
- [201] Werner N, Heck K, Walter E, Ern C, Bumm CV, Folwaczny M. Probing pocket depth reduction after non-surgical periodontal therapy: Tooth-related factors. *Journal of Periodontology* 2024;95:29–39. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0285>.
- [202] Laforgia A, Corsalini M, Stefanachi G, Tafuri S, Ballini A, Pettini F, et al. Non-surgical periodontal management in scleroderma disease patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:847–51.
- [203] Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44:2653–64. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2653::aid-art445>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2653::aid-art445>3.0.co;2-1).

- [204] Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C719-741. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.C719>.
- [205] Su H, Baron M, Benarroch M, Velly AM, Gravel S, Schipper HM, et al. Altered salivary redox homeostasis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:1858–63. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091451>.
- [206] Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37:514–6. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318261054e>.
- [207] Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig* 2003;7:103–7. <https://doi.org/10.1007/s00784-003-0208-5>.
- [208] Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K. Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:216–20. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00215.x>.
- [209] Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A. Total Oxidant and Antioxidant Capacity of Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:450. <https://doi.org/10.3390/antiox9050450>.
- [210] Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res* 1994;21:417–25. <https://doi.org/10.3109/10715769409056594>.
- [211] Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007;34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01029.x>.
- [212] Gigante A, Barbano B, Barilaro G, Quarta S, Gasperini ML, Di Mario F, et al. Serum uric acid as a marker of microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2016;106:39–43. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.03.007>.
- [213] Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, et al. Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:129. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1919-6>.
- [214] Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;62:273–91. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>.
- [215] Been V, Engel D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *J Periodontol* 1982;53:245–8. <https://doi.org/10.1902/jop.1982.53.4.245>.
- [216] Ryo K, Yamada H, Nakagawa Y, Tai Y, Obara K, Inoue H, et al. Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjogren’s syndrome. *Pathobiology* 2006;73:252–60. <https://doi.org/10.1159/000098211>.
- [217] Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 2007;137:657–64. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.657>.
- [218] Wei D, Zhang X, Wang Y, Yang C, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal* 2010;55:70–8. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x>.

- [219] Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol* 2011;38 Suppl 11:106–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01669.x>.
- [220] Liu X, Li H. A Systematic Review and Meta-Analysis on Multiple Cytokine Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Periodontitis. *Front Immunol* 2021;12:713198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713198>.
- [221] Lin S-J, Chen Y-L, Kuo MY-B, Li C-L, Lu H-K. Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine* 2005;30:160–7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.12.018>.
- [222] Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1988;15:347–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1988.tb01010.x>.
- [223] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149–60. <https://doi.org/10.1002/path.2287>.
- [224] Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol* 2014;41:748–59. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12279>.
- [225] Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor- α levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 1997;24:663–5.
- [226] Yang YM, Seki E. TNF α in liver fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2015;3:253–61. <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0093-z>.
- [227] Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, Lund PK. Tumor Necrosis Factor (TNF) α Increases Collagen Accumulation and Proliferation in Intestinal Myofibroblasts via TNF Receptor 2*. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280:36099–109. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505291200>.
- [228] Thomson EM, Williams A, Yauk CL, Vincent R. Overexpression of Tumor Necrosis Factor- α in the Lungs Alters Immune Response, Matrix Remodeling, and Repair and Maintenance Pathways. *The American Journal of Pathology* 2012;180:1413–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.12.020>.
- [229] Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 1990;35:431–4. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(90\)90205-o](https://doi.org/10.1016/0003-9969(90)90205-o).
- [230] Mayer Y, Elimelech R, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Machtei EE. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Periodontol* 2013;84:136–42. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120009>.
- [231] Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol* 2000 2004;34:109–19. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.003427.x>.
- [232] Afacan B, Keleş Yücel ZP, Paşali Ç, Atmaca İlhan H, Köse T, Emingil G. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. *J Periodontol* 2020;91:1495–502. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0521>.
- [233] Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and

- patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013;84:84–93.
<https://doi.org/10.1902/jop.2012.110467>.
- [234] Türer ÇC, Durmuş D, Ballı U, Güven B. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor-A, and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. *J Periodontol* 2017;88:493–501.
<https://doi.org/10.1902/jop.2016.160279>.
- [235] Romano F, Bongiovanni L, Bianco L, Di Scipio F, Yang Z, Sprio AE, et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment. *Clin Oral Investig* 2018;22:1083–92.
<https://doi.org/10.1007/s00784-017-2192-1>.
- [236] de Lima Oliveira AP, de Faveri M, Gursky LC, Mestnik MJ, Feres M, Haffajee AD, et al. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 2012;39:295–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01817.x>.
- [237] Chapple CC, Kumar RK, Hunter N. Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 2000;29:500–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.291004.x>.
- [238] Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029–39.
- [239] Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontol Res* 1998;33:491–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1998.tb02349.x>.
- [240] Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002;4:R11.
<https://doi.org/10.1186/ar596>.
- [241] Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:314–9.
<https://doi.org/10.1007/s10067-005-0007-2>.
- [242] Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:1054–60. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03205.x>.
- [243] Klimiuk PA, Sierakowski S, Fiedorczyk M, Chwiećko J. [Serum tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) concentration correlates with soluble adhesion molecules and vascular endothelial growth factor (VEGF) in rheumatoid arthritis]. *Przegl Lek* 2004;61:86–9.
- [244] Pradeep AR, Prapulla DV, Sharma A, Sujatha PB. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine* 2011;54:200–4. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.02.010>.
- [245] Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol* 1998;139:1049–51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02563.x>.

- [246] Distler JHW, Beyer C, Schett G, Lüscher TF, Gay S, Distler O. Endothelial progenitor cells: novel players in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;60:3168–79. <https://doi.org/10.1002/art.24921>.
- [247] Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaitė D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, et al. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:641–6.
- [248] Ozcelik O, Haytac MC, Ergin M, Antmen B, Seydaoglu G. The immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factors A and C and microvessel density in gingival tissues of systemic sclerosis patients: their possible effects on gingival inflammation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:481–5. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.021>.
- [249] Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2007;78:1783–7. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070009>.
- [250] Güneri P, Unlü F, Yeşilbek B, Bayraktar F, Kokuludağ A, Hekimgil M, et al. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients. *J Periodontol* 2004;75:91–7. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.91>.
- [251] Keles GC, Cetinkaya BO, Eroglu C, Simsek SB, Kahraman H. Vascular endothelial growth factor expression levels of gingiva in gingivitis and periodontitis patients with/without diabetes mellitus. *Inflamm Res* 2010;59:543–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-010-0158-8>.
- [252] R P, Sreedhara A, P I, Sarkar I, Kumar CS. Vascular endothelial growth factor levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal therapy. *J Clin Diagn Res* 2014;8:ZC75-79. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8450.5163>.
- [253] Inagaki Y, Truter S, Ramirez F. Transforming growth factor-beta stimulates alpha 2(I) collagen gene expression through a cis-acting element that contains an Sp1-binding site. *J Biol Chem* 1994;269:14828–34.
- [254] Kikuchi K, Kadono T, Furue M, Tamaki K. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) may be an autocrine growth factor in scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1997;108:281–4. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12286457>.
- [255] Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ. TGF beta--a role in systemic sclerosis? *J Pathol* 1998;184:4–6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199801\)184:1<4::AID-PATH968>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199801)184:1<4::AID-PATH968>3.0.CO;2-0).
- [256] Häkkinen L, Westermarck J, Kähäri VM, Larjava H. Human granulation-tissue fibroblasts show enhanced proteoglycan gene expression and altered response to TGF-beta 1. *J Dent Res* 1996;75:1767–78. <https://doi.org/10.1177/00220345960750101001>.
- [257] Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk H-D, et al. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77:1978–83. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050315>.
- [258] Tsai C-C, 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. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(96\)00084-X](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(96)00084-X).
- [259] Hasegawa M, Sato S, Takehara K. Augmented production of transforming growth factor-beta by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic

- sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004;296:89–93. <https://doi.org/10.1007/s00403-004-0472-5>.
- [260] Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Krautgartner WD. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *J Periodontal Res* 2009;44:664–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01175.x>.
- [261] Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol* 2013;23:1076–84. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0795-6>.
- [262] Dantas AT, Gonçalves SMC, de Almeida AR, Gonçalves RSG, Sampaio MCPD, Vilar K de M, et al. Reassessing the Role of the Active TGF- β 1 as a Biomarker in Systemic Sclerosis: Association of Serum Levels with Clinical Manifestations. *Dis Markers* 2016;2016:6064830. <https://doi.org/10.1155/2016/6064830>.
- [263] Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:275–84.
- [264] Snowden N, Coupes B, Herrick A, Illingworth K, Jayson MI, Brenchley PE. Plasma TGF beta in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:763–7. <https://doi.org/10.1136/ard.53.11.763>.
- [265] Gürkan A, Çınarcık S, Hüseyinov A. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 levels in severe, generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontology* 2005;32:244–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00663.x>.
- [266] Buduneli N, Kütükçüler N, Aksu G, Atilla G. Evaluation of transforming growth factor-beta 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol* 2001;72:526–31. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.4.526>.
- [267] Wright HJ, Chapple ILC, Matthews JB. Levels of TGFbeta1 in gingival crevicular fluid during a 21-day experimental model of gingivitis. *Oral Dis* 2003;9:88–94. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.02895.x>.
- [268] van der Zee E, Everts V, Beertsen W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 1997;24:297–305. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00761.x>.
- [269] Skaleric U, Kramar B, Petelin M, Pavlica Z, Wahl SM. Changes in TGF-beta 1 levels in gingiva, crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs. *Eur J Oral Sci* 1997;105:136–42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1997.tb00192.x>.
- [270] Steinsvoll S, Halstensen TS, Schenck K. Extensive expression of TGF-beta1 in chronically-inflamed periodontal tissue. *J Clin Periodontol* 1999;26:366–73. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.1999.260606.x>.
- [271] Sattari M, Fathiyeh A, Gholami F, Darbandi Tamijani H, Ghatreh Samani M. Effect of surgical flap on IL-1 β and TGF- β concentrations in the gingival crevicular fluid of patients with moderate to severe chronic periodontitis. *Iran J Immunol* 2011;8:20–6.
- [272] Vikram V, Ramakrishnan T, Anilkumar K, Ambalavanan N. Changes in Transforming Growth Factor- β 1 in Gingival Crevicular Fluid of Patients with Chronic Periodontitis Following Periodontal Flap Surgery. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ZC13-16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11039.5539>.

- [273] Talonpoika JT, Hämäläinen MM. Collagen III aminoterminal propeptide in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scand J Dent Res* 1992;100:107–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1992.tb01721.x>.
- [274] Talonpoika J, Paunio K, Söderling E. Molecular forms and concentration of fibronectin and fibrin in human gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scand J Dent Res* 1993;101:375–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01135.x>.
- [275] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–8. <https://doi.org/10.1038/nature04753>.
- [276] Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513–21.
- [277] Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:369–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00676.x>.
- [278] Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Kontinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res* 2007;86:347–51. <https://doi.org/10.1177/154405910708600409>.
- [279] Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenende Roo CJJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170:2655–62. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2655>.
- [280] Van bezooijen RL, Farih-Sips HC, Papapoulos SE, Löwik CW. Interleukin-17: A new bone acting cytokine in vitro. *J Bone Miner Res* 1999;14:1513–21. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1513>.
- [281] Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016;43:727–45. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.
- [282] Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology* 2004;75:37–43. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.1.37>.
- [283] Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J Oral Sci* 2009;51:261–6. <https://doi.org/10.2334/josnusd.51.261>.
- [284] Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol* 2009;80:1274–80. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090106>.
- [285] Elkot SM, Eltayeb TM. Non Surgical Periodontal Treatment Effect on Il-17 and Il-18 levels in gingival crevicular fluid of stage III/IV, molar/incisor pattern Periodontitis. *Egyptian Dental Journal* 2023;69:1919–25. <https://doi.org/10.21608/edj.2023.193294.2438>.
- [286] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>.

- [287] Hoffmann-Vold A-M, Fretheim H, Meier C, Maurer B. Circulating biomarkers of systemic sclerosis – interstitial lung disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2020;5:41–7. <https://doi.org/10.1177/2397198319894851>.
- [288] Luan Y, Yao Y. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol* 2018;9:1302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302>.
- [289] Liu X, Mayes MD, Pedroza C, Draeger HT, Gonzalez EB, Harper BE, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1375–80. <https://doi.org/10.1002/acr.21968>.
- [290] Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:122–34.
- [291] Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020;55:1902026. <https://doi.org/10.1183/13993003.02026-2019>.
- [292] Nagy Z, Czirják L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictor of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:165–72.
- [293] De Almeida Chaves S, Porel T, Mounié M, Alric L, Astudillo L, Huart A, et al. Sine scleroderma, limited cutaneous, and diffused cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality. *Arthritis Research & Therapy* 2021;23:295. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02672-y>.
- [294] Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, et al. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021;12:706432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706432>.
- [295] Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:559–69. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.107>.
- [296] Meurman JH, Sanz M, Janket S-J. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403–13. <https://doi.org/10.1177/154411130401500606>.
- [297] Söder P-O, Söder B, Nowak J, Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke* 2005;36:1195–200. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000165916.90593.cb>.
- [298] Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent* 2009;30:188–90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.
- [299] Del Rei Daltro Rosa CD, de Luna Gomes JM, Dantas de Moraes SL, Araujo Lemos CA, Minatel L, Justino de Oliveira Limirio JP, et al. Does non-surgical periodontal treatment influence on rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J* 2021;33:795–804. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.09.007>.
- [300] Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun* 2018;70:61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.013>.
- [301] Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis* 1998;4:43–7. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1998.tb00255.x>.

- [302] Kawaguchi Y. Contribution of Interleukin-6 to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2017;2:S6–12. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000258>.
- [303] Orlandi M, Graziani F, D’Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol 2000* 2020;83:107–24. <https://doi.org/10.1111/prd.12299>.
- [304] Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186>.
- [305] Chikhoun L, Brousseau T, Morell-Dubois S, Farhat MM, Maillard H, Ledoult E, et al. Association between Routine Laboratory Parameters and the Severity and Progression of Systemic Sclerosis. *J Clin Med* 2022;11:5087. <https://doi.org/10.3390/jcm11175087>.
- [306] Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R1250-1252. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00227.2003>.
- [307] Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:92–100. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.003>.
- [308] Forster PJ, McConkey B. The effect of antirheumatic drugs on circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1986;58:29–42.
- [309] Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the Relation between Periodontal Health Status and Cardiovascular Risk Factors: Serum Total and High Density Lipoprotein Cholesterol, C-reactive Protein, and Plasma Fibrinogen. *American Journal of Epidemiology* 2000;151:273–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010203>.
- [310] Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477–85.
- [311] Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis* 2017;76:270–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209768>.
- [312] Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR, et al. Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Rheumatol* 2019;46:85–92. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171186>.
- [313] Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:113–22. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009>.
- [314] Siddeshappa ST, Nagdeve S, Yeltiwar RK, Parvez H, Deonani S, Diwan V. Evaluation of various hematological parameters in patients with periodontitis after nonsurgical therapy at different intervals. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20:180–3. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.175172>.
- [315] Hutter JW, van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RA, Hoek FJ, Loos BG. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. *J Clin Periodontol* 2001;28:930–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028010930.x>.

- [316] Yadav BK, Thakur RK, Kannaujia SK, Mishra R, Maurya G, Dixit A. Evaluation of the Periodontal Inflammatory Effect on Erythrocyte Sedimentation Rate: A Clinical Study. *J Pharm Bioallied Sci* 2024;16:S507–9. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_832_23.

8. PRILOZI

OBRAZAC OBAVEŠTENJA O UČEŠĆU U NAUČNOM ISTRAŽIVANJU

Poštovani, zamoljeni ste da dobrovoljno učestvujete u istraživanju pod nazivom „**Ispitivanje efekata kauzalne faze terapije parodontitisa kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze**“. Etički odbor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobrio je sprovođenje ovog istraživanja.

Parodontitisi su hronična oboljenja potpornog aparata zuba koja nastaju delovanjem mikroorganizama biofilma. Posledica destrukcije parodontalnih tkiva nastale usled inflamacije gingive je formiranje parodontalnog džepa. Kod svih pacijenata obolelih od parodontitisa sprovodi se kauzalna faza terapije koja ima za cilj eliminaciju zapaljenja gingive i poboljšanje uslova za sprovođenje optimalne oralne higijene. Osnovna terapijska procedura u okviru kauzalne faze terapije parodontitisa jeste obrada parodontalnih džepova mašinskim i ručnim instrumentima.

Parodontitisi mogu biti povezani sa nekim sistemskim oboljenjima na šta ukazuju povišene serumske vrednosti sistemskih medijatora zapaljenja (C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena, serumskog amiloida A) koje su detektovane kod pacijenata obolelih od parodontitisa. Veća učestalost parodontitisa detektovana je kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze u odnosu na sistemski zdrave osobe. Kauzalna faza terapije parodontitisa može uticati na smanjenje sistemskih markera inflamacije u serumu što može biti značajno u sekundarnoj prevenciji sistemske skleroze.

Zamoljeni ste da učestvujete u ovom istraživanju jer ste se javili radi lečenja sistemske skleroze na Institut za reumatologiju u Beogradu ili lečenje parodontitisa na Kliniku za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu. U ovom istraživanju će biti uključene i osobe koje imaju zdrav potporni aparat zuba.

Cilj ovog istraživanja je da utvrdimo parodontalni status pacijenata sa sistemskom sklerozom. Takođe, cilj nam je da utvrdimo parametre lokalnog i sistemskog inflamatornog odgovora, kao i parametre oksidativnog stresa u pljuvački kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze i sistemski zdravih pacijenata sa parodontitisom. Želimo, dodatno, da ispitamo uticaj kauzalne faze terapije parodontitisa na sve navedene parametre.

Da bismo to ispitili kod svih ispitanika uključenih u studiju sprovede se standardna dijagnostička procedura (anamneza i klinički pregled), biće uzeti uzorci gingivalne tečnosti, pljuvačke i krvi na početku istraživanja, dok će se kod obolelih od sistemske skleroze i sistemski zdravih ispitanika sa parodontitisom uzorkovanje ponoviti nakon šest nedelja od završetka kauzalne faze terapije parodontitisa.

Nakon sprovedene intervencije moguća je kratkotrajna pojava bola, crvenila i/ili otoka u tretiranoj regiji. Ukoliko bude prisutan bol nakon prestanka dejstva lokalne anestezije, uzimate analgetike koje će Vam propisati nadležni lekar nakon završene intervencije.

Možete u bilo kom trenutku odustati od učestvovanja u istraživanju i to neće uticati na dalje lečenje.

Ukoliko budete imali bilo kakve tegobe ili pitanja posle urađene intervencije, obratićete se prof. dr Nataši Nikolić Jakobi (tel: 063 82 69 909) ili spec. dr stom. Stefan Sredojević (tel: 061 29 97 438).

Redosled postupaka u kliničkom istraživanju:

1. poseta - anamneza, klinički pregled (određivanje parametara značajnijih za procenu stanja parodontijuma)
2. poseta - prikupljanje uzoraka pljuvačke i gingivalne tečnosti, uklanjanje mekih i čvrstih supragingivalnih naslaga uz obuku i motivaciju pacijenta za pravilnim održavanjem oralne higijene.
3. poseta (sedam dana nakon prethodne) - obrada parodontih džepova u regiji prvog zubnog kvadranta.
4. poseta (sedam dana nakon prethodne) - obrada parodontih džepova u regiji drugog zubnog kvadranta, kontrola stepena oralne higijene
5. poseta (sedam dana nakon prethodne) – obrada parodontih džepova u regiji tećeg zubnog kvadranta, kontrola stepena oralne higijene
6. poseta (sedam dana nakon prethodne) – obrada parodontih džepova u regiji četvrtog zubnog kvadranta, kontrola stepena oralne higijene
7. poseta (dve nedelje nakon prethodne) – kontrolni pregled, provera stepena oralne higijene uz remotivaciju pacijenta
8. poseta (četiri nedelje nakon prethodne) – kontrolni pregled, reevaluacija parodontoloških parametara nakon završenog mekotkivnog zarastanja parodontalnih prostora i prikupljanje uzoraka pljuvačke, gingivalne tečnosti i krvi

Očekivana korist od istraživanja

Istraživanje bi dalo nove i veoma korisne podatke o patogenetskoj povezanosti parodontitisa i sistemske skleroze, kao i o efektima terapije parodontitisa kod pacijenata obolelih od ove sistemske bolesti. Takođe, ove informacije bi dale osnovu za formiranje novih protokola u multidisciplinarnom lečenju pacijenata obolelih od sistemske skleroze.

Učestvovanje u studiji je dobrovoljno.

Učestvovanje u ovoj studiji je na dobrovoljnoj bazi i ne podrazumeva ni materijalnu nadoknadu, ni materijalne troškove pacijenta.

Pacijent može odustati ili izaći iz studije u bilo koje vreme.

Dokumentacija o pacijentu

Dokumentacija o pacijentu je poverljiva. Direktni uvid u medicinsku dokumentaciju mogu imati samo članovi istraživačkog tima.

Prilog 2

ISTRAŽIVAČKI KARTON

Anamnestički podaci

Redni broj ispitanika _____ Grupa _____

Datum prvog pregleda _____

Broj kartona _____

Inicijali pacijenta _____ . Pol 1-M 2-Ž

Datum rođenja _____

Ulica i broj _____

Stručna sprema _____

Broj telefona _____

Pušač: 1-NE 2-DA _____ cigareta dnevno; _____ god. pušačkog staža

Konsumacija alkoholnih napitaka: Nikad Povremeno Svakodnevno

Indeks telesne mase (kg/m²) _____

Da li ispitanik boluje od sistemske skleroze? DA NE

Prisustvo komorbiditeta: DA NE

Ukoliko DA- navesti pridružena oboljenja

Medikamenti koje pacijent koristi u terapiji sistemske skleroze.

Medikamenti koje pacijent koristi povremeno ili svakodnevno u terapiji pridruženih oboljenja.

Da li je pacijent u poslednjih 6 meseci bio podvrgnut navedenim terapijskim modalitetima?
(zaokružiti)

- Parodontološka terapija: DA NE
- Sistemska antibiotska terapija DA NE
- Nesteroidna antinflatorna terapija DA NE
- Kortikosteroidna terapija DA NE

Da li je pacijentkinja trudnica ili dojilja? DA NE

Klinički pregled

Prisustvo akutne oralne infekcije: DA NE

Prisustvo promena na mekim oralnim tkivima: DA NE

Ukoliko DA- navesti promenu _____

Interincizalno rastojanje (mm): _____

Prisustvo simptoma i znakova temporomandibularnih disfunkcija: DA NE

Ukoliko DA- navesti simptome i znake _____

Količina pljuvačke (mg/ml): nestimulisana _____; stimulisana _____

Broj prisutnih zuba: _____

*Vrednost KEP-indeksa: _____

*Stadijum parodontitisa: I II III IV

*Stepen parodontitisa: A B C

Reprezentativna mesta za uzimanje uzoraka gingivalne tečnosti:

I- zub _____; _____ tačka sondiranja

II- zub _____; _____ tačka sondiranja

*KEP-indeks određen na osnovu parametara iz stomatološkog kartona, stadijum i stepen parodontitisa određen na osnovu podataka iz parodontološkog kartona

Vrsta sprovedene parodontološke terapije _____

Datum poslednje posete u okviru parodontološke terapije _____

Vrednosti kliničkih reumatoloških parametara

Dužina trajanja bolesti _____

Tip sistemske skleroze: Limitirana Difuzna Skleroza bez skleroderme Sindrom preklapanja

*Stepen aktivnosti bolesti _____

*Stepen fibroze kože _____

Rastojanje palac-kažiprst (mm) _____

Zahvaćenost unutrašnjih organa: DA NE

Ukoliko DA-navesti zahvaćene organe _____

Vrednosti laboratorijskih parametara

Uzorak krvi: Brzina sedimentacije eritrocita (SE) _____

C-reaktivni protein (CRP) _____

Status autoantitela – Antinuklearna antitela (ANA) _____

Anticentromerna antitela (ACA) _____

Anti-topoizomeraza 1 antitela (anti SCL 70) _____

Anti Ro/SSA antitela _____

Anti La/SSB antitela _____

Uzorak gingivalne tečnosti:

TNF α (pg/ml) _____

VEGF (pg/ml) _____

TGF (pg/ml) _____

IL-17 (pg/ml) _____

*Stepen aktivnosti bolesti određen prema Evropskom indeksu aktivnosti sklerodermije,
stepen fibroze kože prema Modifikovanom Rodnanovom kožnom indeksu

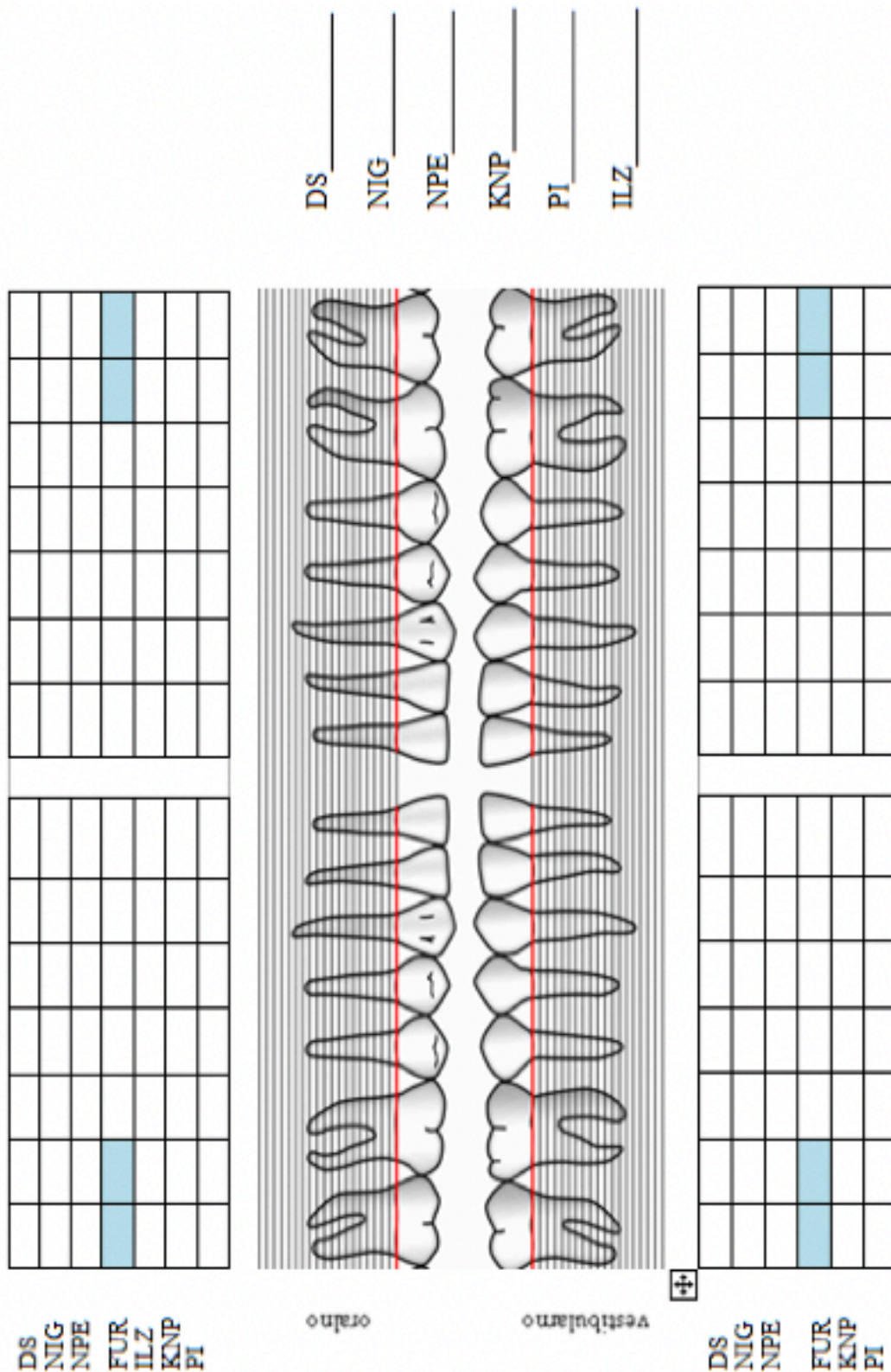
Uzorak nestimulisane pljuvačke:

Količina nestimulisane pljuvačke (ml) _____

GSH (IU/L) _____

SOD (IU/L) _____

UA (μ M) _____



DS _____
 NIG _____
 NPE _____
 KNP _____
 PI _____
 ILZ _____

DS
 NIG
 NPE
 FUR
 ILZ
 KNP
 PI

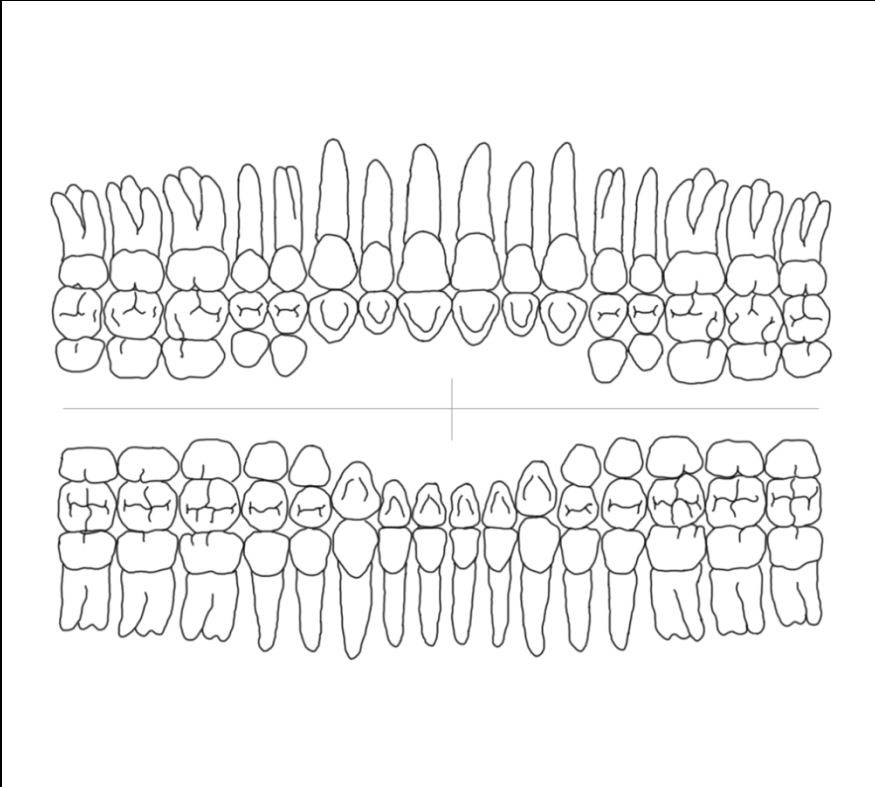
DS
 NIG
 NPE
 FUR
 KNP
 PI

Fenotip gingive

Tanki fenotip Debeli fenotip Tanki fenotip Debeli fenotip

| | | | | | |
|---------------|-------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|
| Gornja vilica | Debljina _____ mm | Širina pripojne gingive _____ | Donja vilica | Debljina _____ mm | Širina pripojne gingive _____ |
|---------------|-------------------|-------------------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|

Stomatološki karton

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| NKCL | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endodontsko lečenje | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Osetljivost na perkusija | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Palpacija periapeksa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bol | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Status | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
| |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | |
| Status | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bol | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Palpacija periapeksa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Osetljivost na perkusiju | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endodontsko lečenje | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NKCL | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Prilog 3

OBRAZAC INFORMISANOG PRISTANKA ZA UČEŠĆE U NAUČNOM
ISTRAŽIVANJU

Ime i prezime: _____ Broj kartona: _____
(štampanim slovima)

Pročitao-la sam i razumeo-la obaveštenje i imao-la sam dovoljno vremena da razmislim o učešću u istraživanju pod nazivom „Ispitivanje efekata kauzalne faze terapije parodontopatije kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze“. Detaljno mi je objašnjen tok i značaj ovog istraživanja i zadovoljan-a sam dobijenim odgovorima i objašnjenjima na sva moja pitanja. Upoznat-a sam sa nelagodnostima i mogućim komplikacijama u toku i nakon intervencije, kao i mogućnošću da se one jave.

Upoznat-a sam da je moguće da se učešće u istraživanju prekine u bilo kom trenutku, na moj zahtev ili na zahtev lekara istraživača, i da moja odluka neće uticati na neophodnu terapiju i time neću biti uskraćen-a svojih zakonskih prava kao pacijent.

Prihvatom predloženi postupak i potvrđujem da sam, u skladu sa svojim saznanjima, upoznao-la nadležnog lekara sa svojim zdravstvenim stanjem.

Učestvovanjem u istraživanju ne ostvarujem nikakvu ličnu niti materijalnu korist.

Dajem svoj pristanak za učešće u predloženom kliničkom istraživanju i odobravam upotrebu i objavljivanje informacija i fotografija u vezi sa ovim istraživanjem.

Datum _____ . god.

(potpis pacijenta)

(potpis lekara)

9. BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Stefan Sredojević rođen je u Beogradu 20.11.1991. godine. Osnovnu školu i srednju „Zubotehničku školu“ u Beogradu smer zubni tehničar završio je kao nosilac diplome „Vuk Karadžić“.

Stomatološki fakultet u Beogradu upisao je 2010. godine. Diplomirao je 2016. godine kao student generacije sa prosečnom ocenom 10.0 (deset i 00/100). U toku studija nagrađivan je više puta: pet puta godišnjom nagradom za najbolje postignut uspeh na fakultetu; nagradom za najbolji naučno-istraživački rad na 57. Kongresu biomedicinskih nauka; nagradom „Zadužbina Dragoljuba Marinkovića“ i „Dositej Obradović“, a 2015. godine dobio je nagradu „Colgate Palmolive Adria“.

Obavezan lekarski staž obavio je na klinikama Stomatološkog fakulteta u Beogradu i položio 2017. godine stručni ispit. Doktorske akademske studije na Stomatološkom fakultetu u Beogradu upisao je 2017. godine na modulu „Bazična i klinička istraživanja u stomatologiji“, i položio je sve ispite predviđene planom i programom. U aprilu 2018. godine zasniva radni odnos na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu u zvanju saradnika u visokom obrazovanju. Školske 2018. godine upisao je specijalističke studije iz specijalnosti Parodontologija i oralna medicina na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu, a specijalistički ispit položio je 2021. godine, sa odličnom ocenom. U julu 2023. godine izabran je u zvanje asistenta na predmetima Osnovi parodontologije, Klinička parodontologija i Oralna medicina. Objavljivao je naučne radove u domaćim i stranim časopisima sa SCI liste (2 publikacija u časopisima M22, jedna u kategoriji M23).

Posедуje znanje rada na računaru MS Windows, MS Office, Internet, SPSS, kao i znanje engleskog jezika.

Изјава о ауторству

Стефан Средојевић Број индекса 4004/2017

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Испитивање ефеката каузалне терапије пародонтитиса код пацијената оболелих од системске склерозе"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге

дипломе према студијским програмима других високошколских установа;

- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, _____

Потпис аутора

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Стефан Средојевић

Број индекса 4004/2017

Студијски програм Докторске академске студије, модул: Базична и клиничка истраживања у стоматологији

Наслов рада "Испитивање ефеката каузалне терапије пародонтитиса код пацијената оболелих од системске склерозе"

Ментор проф. Др Наташа Николић Јакоба

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, _____

Потпис аутора

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: "Испитивање ефеката каузалне терапије пародонтитиса код пацијената оболелих од системске склерозе"

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, _____

Потпис аутора

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.