



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Милош Ж. Живић

**КЛИНИЧКО-ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ И
ПАРАМЕТРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА
СА ОРАЛНИМ МАНИФЕСТАЦИЈАМА КРОНОВЕ
БОЛЕСТИ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Miloš Ž. Živić

**KLINIČKO-PATOHISTOLOŠKI NALAZ I PARAMETRI
INFLAMACIJE KOD PACIJENATA SA ORALNIM
MANIFESTACIJAMA KRONOVE BOLESTI**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2025. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Miloš Ž. Živić

**CLINICAL-PATHOHISTOLOGICAL FINDINGS AND
PARAMETERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS
WITH ORAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S
DISEASE**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Аутор	
Име и презиме: Милош Живић	
Датум и место рођења: 22.07.1992. године у Приштини	
Садашње запослење: Истраживач приправник за ужу научну област Максифацијална хирургија, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу	
Докторска дисертација	
Наслов: Клиничко-патолошко налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести	
Број страница: 132	
Број слика: 40	
Број библиографских података: 249	
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац	
Научна област (УДК): Медицина	
Ментор: проф. др Наташа Здравковић, редовни професор за ужу научну област Интерна медицина, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу	
Датум пријаве теме:	
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-812/21, дана 14.11.2024. године.	

Autor
Ime i prezime: Miloš Živić
Datum i mesto rođenja: 22.07.1992. godine u Prištini
Sadašnje zaposlenje: Istraživač pripravnik za užu naučnu oblast Maksilofacijalna hirurgija, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Doktorska disertacija
Naslov: Kliničko-patohistološki nalaz i parametri inflamacije kod pacijenata sa oralnim manifestacijama Kronove bolesti
Broj stranica: 132
Broj slika: 40
Broj bibliografskih podataka: 249
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: prof. dr Nataša Zdravković, redovni profesor za užu naučnu oblast Interna medicina, Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu
Datum prijave teme:
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-812/21, dana 14.11.2024. godine.

Author
Name and surname: Miloš Živić
Date and place of birth: 22.07.1992. Pristina
Current employment: Junior Research Assistant, Department of Dentistry, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: Clinical-pathohistological findings and parameters of inflammation in patients with oral manifestations of Crohn's disease
No. of pages: 132
No. of images: 40
No. of bibliographic data: 249
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Prof. Nataša Zdravković, Full Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Topic Application Date:
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-812/21, 14.11.2024.

Захвалница

Највећу захвалност дугујем свом ментору проф. др Наташи Здравковић за несебичну подршку, стручну и пријатељску помоћ коју ми је пружила од првог дана.

Захваљујем се колективу Клинике за гастроентерохемпатологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац, који су помогли у овом истраживању.

Захваљујем се својим пријатељима, професорима и колегама са Катедре за Стоматологију, као и са Војномедицинске академије на колегијалној подршци, разумевању и саветима у току израде дисертације.

Посебну захвалност дугујем својој породици и пријатељима на подршци, разумевању и стрпљењу, а без којих не бих био оно што сам данас.

САЖЕТАК

Увод

Кронова болест је хронична инфламаторна болест дигестивног тракта, која често захвата терминални илеум, проксимални колон, сигмоидни колон и ректум, са честим ванцревним манифестацијама. Пародонтопатија је хронични инфламаторни поремећај који прогресивно уништава пародонцијум.

Циљ

Испитивање повезаности активности и екстензивности Кронове болести са постојањем оралних манифестација, на основу клиничких, лабораторијских и хистопатолошких параметара и поређење добијених резултата са контролном групом.

Испитаници, материјал и методе

У студију су укључени испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом који су подељени у три групе и здрави испитаници у контролној групи. Прикупљени су и анализирани параметри за процену стања болести, индекси активности, концентрације цитокина из узорака серума, пљувачке, сулкусне течности и фецеса.

Резултати

Вредности испитиваних параметара за процену стања пародонтопатије и Кронове болести повишене су код испитаника са обољењем у односу на контролну групу. Активност Кронове болести повезана је са повишеним вредностима параметара пародонтопатије. Вредности цитокина више су код испитаника који имају неку од испитиваних обољења и у значајној су корелацији са параметрима процене стања истих.

Закључак

Постоји јачи степен инфламације код оболелих од Кронове болести и пародонтопатије у односу на здраве испитанике. Испитаници који имају обе болести имају најизраженију клиничку слику и највише вредности испитиваних параметара. Активност било које од наведених болести значајно утиче на системску инфламацију.

Кључне речи: Кронова болести, пародонтопатија, цитокини, активност болести

ABSTRACT

Introduction

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the digestive tract, which often affects the terminal ileum, proximal colon, sigmoid colon and rectum, with frequent extraintestinal manifestations. Periodontitis is a chronic inflammatory disorder that progressively destroys the periodontium.

Aim

Examining the relationship between the activity and extent of Crohn's disease and the presence of oral manifestations, based on clinical, laboratory and histopathological parameters and comparing the obtained results with the control group.

Patients, material and methods

The study included subjects with Crohn's disease and periodontitis, who were divided into three groups, and healthy subjects in the control group. Parameters for the assessment of the disease state, activity indices, cytokine concentrations from samples of serum, saliva, sulcus fluid and feces were collected and analyzed.

Results

The elevated values of the investigated parameters for the assessment of periodontal disease and Crohn's disease in subjects with the disease compared to the control group. Crohn's disease activity is associated with elevated values of periodontal parameters. Cytokine values are higher in subjects who have one of the examined diseases and are in significant correlation with the parameters of their state assessment.

Conclusion

There is a higher degree of inflammation in patients with Crohn's disease and periodontitis compared to healthy subjects. Subjects who have both diseases have the most pronounced clinical picture and the highest values of the measured parameters. The activity of any of the mentioned diseases significantly affects systemic inflammation.

Key words: Crohn's disease, periodontopathy, cytokines, disease activity

Садржај:

1.	УВОД.....	1
1.1.	Инфламацијске болести црева	1
1.1.1.	Епидемиологија инфламацијских болести црева.....	1
1.2.	Кронова болест	2
1.3.	Етиологија.....	2
1.3.1.	Генетски фактори	3
1.3.2.	Фактори животне средине	3
1.3.3.	Неадекватан имунски одговор	5
1.4.	Патогенеза.....	5
1.5.	Клиничка слика и хистопатологија	6
1.6.	Дијагноза	8
1.6.1.	Класификација.....	8
1.6.2.	Ендоскопија	9
1.6.3.	Радиолошке методе	9
1.6.4.	Лабораторијски серолошки тестови.....	10
1.6.5.	Диференцијална дијагноза	11
1.7.	Клинички и ендоскопски системи бодовања за одређивање екстензивности и тежине Кронове болести.....	11
1.8.	Оралне манифестације.....	12
1.8.1.	Пародонтопатија.....	14
1.8.2.	Улога одређених цитокина у CD и PD	16
1.8.3.	Интеракција између урођеног и стеченог имунитета у патогенези пародонталне болести.....	18
2.	ЦИЉ СТУДИЈЕ	19
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	20
3.1.	Врста студије	20
3.2.	Етичко одобрење	20
3.3.	Испитаници.....	20
3.4.	Истраживачки поступак	20
3.5.	Варијабле које се мере у студији	21
3.5.1.	Одређивање концентрације калпротекина у фецесу.....	21
3.5.2.	Одређивање клиничког и хистопатолошког скорa	21
3.5.3.	Стоматолошки преглед.....	22
3.5.4.	Одређивање концентрације цитокина у гингивалној течности, пљувачци, серуму и течној фракцији фецеса	23
3.5.5.	Статистичка обрада података.....	23

4. РЕЗУЛТАТИ.....	24
4.1. Демографске карактеристике испитаника	24
4.2. Индекс активности болести код испитаника са Кроновом болешћу са пародонтопатијом и без пародонтопатије.....	25
4.2.1. Анализа индекса активности и екстензивности болести код оболелих од Кроне болести са пародонтопатијом и без пародонтопатије	25
4.2.2. Вредности параметара пародонтопатије код оболелих од Кроне болести по стадијумима.....	27
4.3. Анализа вредности параметара пародонтопатије по групама испитаника	33
4.4. Анализа вредности параметара пародонтопатије код испитаника са и без дијагнозе Кроне болести.....	38
4.5. Анализа концентрација цитокина.....	45
4.6. Анализа концентрације цитокина код испитаника са Кроновом болешћу и испитаника без Кроне болести.....	49
4.7. Корелација вредности цитокина у зависности од врсте узорка	57
4.8. Анализа концентрације цитокина код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије.....	72
4.9. Анализа вредности цитокина у односу на стадијум пародонтопатије..	76
4.10. Анализа вредности цитокина у односу на параметре пародонтопатије	79
4.11. Анализа лабораторијских параметара из крви	81
5. ДИСКУСИЈА	84
5.1. Демографске карактеристике испитаника	85
5.2. Индекси активности Кроне болести код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије.....	86
5.3. Поређење параметара пародонтопатије код свих испитаника.....	89
5.4. Концентрације цитокина код свих испитаника из узорака серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности.....	92
5.5. Поређење концентрације цитокина и параметара пародонтопатије	97
5.6. Концентрација цитокина и лабораторијски параметри крви	98
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	100
7. ЛИТЕРАТУРА.....	102
8. СКРАЋЕНИЦЕ	120

1. УВОД

Предмет овог истраживања је испитивање утицаја екстензивности, хистолошке и клиничке активности и параметара инфламације код оболелих од Кроне болести (енгл. Crohn's disease - CD) и утицај на патогенезу, израженост и карактеристике оралних манифестација. У уводном делу, пре приказивања добијених резултата и дискусије биће представљена досадашња сазнања и аспекти CD и најчешћих оралних манифестација које се јављају у склопу ове болести, као и параметара инфламације и њихову важност у овом истраживању.

1.1. Инфламацијске болести црева

Инфламацијске болести црева (енгл. Inflammatory Bowel Disease - IBD), представљају групу идиопатских хроничних обољења гастроинтестиналног тракта, које карактеришу периоди релапса и ремисије. Разликујемо два ентитета ових болести: улцерозни колитис (енгл. Ulcerative colitis - UC) и CD. Претпоставља се да је IBD, преваходно, резултат неадекватног одговора имунског система домаћина на коменсалне бактерије, код особа са генетском предиспозицијом (1). Етиологија и патогенеза CD није у потпуности разјашњена. Фактори који утичу на развој болести су генетска предиспозиција, фактори средине, коменсална микрофлора и неадекватан имунски одговор. Инфламација дигестивног тракта најчешће настаје као одговор слузнице на присуство одређеног антигена. Код здравих особа стање се нормализује након отклањања узрочника који иницира имунски одговор, док је код оболелих од инфламацијских болести црева имунски одговор пролонгиран. Најчешћи симптоми CD су стомачни болови, проливи који могу бити са примесом слузи и крви, повишена телесна температура, општа слабост, губитак апетита и губитак у телесној тежини. Екстензивност и локализација могу условити симптоме. Клинички ток болести је у виду периода ремисије и егзацербације, што значајно ремети квалитет живота (2). Код оболелих од улцерозног колитиса инфламација је доминантно присутна у слузници колоне, а понекад и у танком цреву (2,3). Поред препознатљивих клиничких, анатомских, радиолошких и хистолошких обележја CD и UC, код око 10% оболелих не може се прецизно диференцирати ни један од ова два ентитета. У том случају реч је о неодређеном колитису (енгл. Indeterminant colitis) (4). Инфламацијске болести црева су болести хроничног, често прогресивног тока, праћене компликацијама и воде настанку значајног смањена квалитет живота.

1.1.1. Епидемиологија инфламацијских болести црева

До краја 20-ог века сматрало се да су инфламацијске болести црева углавном заступљене у развијеним индустријским земљама северне Америке, Аустралије, северозападне Европе и Скандинавије. Резултати епидемиолошких истраживања у последње две деценије указују на пораст учесталости IBD-а у земљама јужне Америке, источне Европе, Африке и Азије. Један од разлога може бити рано препознавање блажих облика болести. Учесталост IBD варира у зависности од старости и пола. Углавном се јављају у популацији старости од 15-30 година, док се други, мањи, старосни пик може јавити код људи старости 55-65 година. Учесталост CD већа је код жена, док је учесталост UC слична међу половима. Код педијатријских случајева чешће обољевају дечаци, а код одрасле популације чешће обољевају жене (5). Највећа учесталост IBD у свету је у Сједињеним Америчким Државама, док је у Европи највећа учесталост у Великој Британији (6). Учесталост CD варира од око 3 до 20 случајева на 100.000 особа

годишње у Сједињеним Америчким Државама. Кронова болест је чешћа код пацијената Јеврејског порекла него код не-Јевреја и мање је присутна код афро-Американаца или Латино-Американаца (7). Два до три пута чешће се јавља код белаца и Ашкенази Јевреја него у другим етничким групама, а најређа је код особа тамне коже (8). Не постоји тачан податак о учесталости ових болести у Србији, али се сматра да је приближна учесталости других европских земаља. Процењује се да 0,3% популације Европе болује од инфламацијских болести црева (9).

Код оболелих од CD, поред учесталих гастроинтестиналних симптома, у великој мери присутне су и екстраинтестиналне манифестације. Најчешће су захваћени зглобови, кожа, очи, али могу бити захваћени и други органи, као што су јетра, жучни путеви, урогенитални систем и хематопоезни систем (10). Учесталост оралних манифестација код пацијената са CD се креће у опсегу од 0,5-37% у зависности од географске локализације и литературе. Према најновијим подацима приказаним у студији Wang-а и сарадника о распрострањености IBD у свету, било је око 4,9 милиона случајева IBD-а широм света у 2019. години, а Кина и Сједињене америчке државе имају највећи број случајева (11). Глобална стопа учесталости IBD стандардизована по годинама смањена је са 73,23 на 100.000 људи у 1990. години на 59,25 на 100.000 у 2019. Међутим, стопа учесталости стандардизована по старости порасла је у неким регионима и земљама, посебно у источној Европи и Азији (11,12).

1.2. Кронова болест

Кронова болест представља хронично грануломатозно обољење дигестивног тракта. Може да захвати све делове дигестивног тракта, од уста до ануса. Инфламација је најчешће локализована у терминалном делу танког црева, проксималном колону, сигмоидном делу колона и ректуму. Релативно често присутне су и екстраинтестиналне манифестације болести. Услед могућег различитог клиничког тока и ендоскопског налаза, дијагностика и терапија ове болести у појединим случајевима захтева индивидуални приступ.

Инфламацијске болести црева описали су Ђовани Батиста Моргањи (Giovanni Battista Morgagni) и шкотски лекар Томас Кенеди Далзил (Thomas Kennedy Dalziel) 1913. године (13). Термин „*ileitis terminalis*“ је први описао пољски хирург Антони Лешниовски (Antoni Leśniowski) 1904. године, иако се није у потпуности разликовао од цревне туберкулозе. У Пољској се још увек зове Лешниовски-Кронова болест (енгл. *Leśniowski-Crohn's disease*) (пољ. *choroba Leśniowskiego-Crohna*). Бурил Бернард Крон (Burrill Bernard Crohn), амерички гастроентеролог који је био запослен у болници Mount Sinai у Њујорку, описао је четрнаест случајева 1932. године и предао их Америчком медицинском удружењу под називом "Терминални илеитис: нови клинички ентитет". Касније те године, са колегама Леоном Гинзбургом (Leon Ginzburg) и Гордоном Опенхајмером (Gordon Oppenheimer), објавио је серију случајева „Регионални илеитис: патолошки и клинички ентитет“ (14,15).

1.3. Етиологија

Сматра се да је у основи патогенезе CD садејство генетске предиспозиције, фактора животне средине и цревне микрофлоре, што доприноси неадекватном имунском одговору на нивоу цревне слузнице, која је нарушеног интегритета. Појава болести код више чланова породице указује на доминантно генетску основу болести, док спорадична појава CD указује на утицај других фактора, спољашње средине или неадекватног имунског одговора (16). Код оболелих од CD постоји снижен ниво толеранције на антигене у цревима што за последицу има неадекватан имунски одговор и хроничну инфламацију слузнице (17).

1.3.1. Генетски фактори

Епидемиолошке студије показују да генетски фактори имају важан утицај за настанак CD. Због комплексности генетске етиологије болести, не може се објаснити моделом само једног гена. Више од 200 алела повезано је са настанком IBD-а, од којих је 37 специфично за предиспозицију CD. Значајна генетска повезаност са настанком CD пронађена је на хромозому 16, где је идентификован нуклеотид-везујући олигомеризациони домен 2 (енгл. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2, NOD2). Другачије се назива домен 15 каспазне активације и регрутовања (енгл. Caspase Activation and Recruitment Domain 15, CARD15). Овај полиморфни ген, који је први доведен у директну везу за настанком CD, задужен је за стварање продуката који су директно повезани са урођеним имунским одговором. Од свих познатих мутација овог гена, три су директно повезане са настанком CD (18). Они кодирају гене који су укључени у бројне хомеостатске механизме као што су рецептори за препознавање протеинских образаца (NOD2/CARD15), диференцијација Th-17 лимфоцита, одржавање епителне баријере и аутофагије (16,19). До сада је познато да постоје вишеструка преклапања генетских фактора који доприносе патогенези болести. Значајност фактора спољашње средине, који су често окидачи настанка болести, огледа се у томе што присуство мутираног гена не гарантује развој болести (4). У досадашњим истраживањима показало се да је учесталост CD код породица са генетском предиспозицијом од 15 до 35 пута већа. Повећана је преваленција обољевања код особа првог и другог степена сродства (20).

NOD2 ген је углавном експримиран у моноцитно/макрофагној ћелијској линији, где учествује у активацији нуклеарног фактора (енгл. Nuclear Factor Kappa B, NF- κ B). Његова активација изазвана липополисахаридом богатим компонентама из ћелијског зида грам-негативних бактерија узрокује производњу неспецифичних медијатора запаљења: цитокина, фактора раста, метаболита арахидонске киселине и реактивних кисеоничних радикала, који делују проинфламаторно и тако поспешују деструкцију ткива (21). NF- κ B је транскрипциони фактор важан за макрофагну апоптозу и одговор ћелија на инфламацију (22). Нормална функција NOD2 сигналног пута важна је због тога што одржава хипореактивност ћелија на препознате антигене у цревима. Код особа са мутацијама гена NOD2 ослабљена је толеранција на антигене и појачана је инфламација. Механизам којим недостаци у NOD2 гену доводе до развоја CD остаје непознат (21,22).

1.3.2. Фактори животне средине

Током 20ог века примећена је повећана учесталост CD у земљама које су припадале групи ниског ризика од настанка болести, као што су Јапан, Кина и Индија. Сматра се да је узрок томе прихватање „западњачког начина живота“ што указује на то да фактори животне средине доприносе појави CD. Најчешћа појава CD је у индустријски развијеним земљама и урбаним срединама, док се ређе јавља у руралним срединама (16). Фактори као што су живот на фарми и контакт са животињама у детињству, као и дојење, сматрају се заштитним факторима када је реч о CD. Фактори као што су нечиста вода, промене у исхрани, пушење, слабија изложеност сунчевој светлости, повећавају ризик од настанка CD (23). Сматра се да добра орална хигијена значајно утиче на цревну флору смањујући изложеност одређеним бактеријама које имају улогу у настанку инфламације у цревима. Неадекватна исхрана са великом употребом рафинисаних шећера, чоколаде, газираних сокова, квасца, маргарина, су фаворизујући фактори. Иако досадашње студије нису убедљиво приказале повезаност свих наведених фактора са настанком CD, за неке постоје докази, као што су пушење, повећан унос засићених масних киселина, коришћење оралних контрацептива, аспирина

и нестероидних антиинфламаторних лекова (24). Најбоље истражен фактор је пушење, за који се сматра да утиче на два пута већи ризик од настанка болести. Сматра се да за рани настанак болести већи утицај имају генетски фактори, док су за каснији настанак болести значајнији фактори животне средине. Студије сугеришу да пушење утиче на каснији (≥ 40 година) настанак CD (24). Клиничка слика је тежа код испитаника код којих се болест јавила у ранијој животној доби, што указује на утицај и генетских и фактора животне средине (25). Бројне студије показују да пушење утиче као заштитни фактор на појаву UC, а фаворизује настанак CD, са сличним резултатима у различитим регионима света (3,8,25). Пушачи са CD имају тежи облик болести од непушача, чешће рецидиве, већу учесталост оперативног лечења и/или потребе за имуносупресивном/биолошком терапијом (24). Поједине студије наводе да код групе Јевреја пушење, поред тога што утиче као заштитни фактор од настанка UC, није у вези са повећаним ризиком од настанка CD (26).

Показан је утицај свакодневног живота и професије на повећање ризика од настанка CD. Код професија које захтевају обављање посла у седећем положају или у затвореном простору, повећан је ризик од настанка болести. Код људи који посао обављају на отвореном као што су пољопривредници, грађевинари и други, смањен је ризик од настанка болести (27). Sonnenberg у свом истраживању објављује да постоји велика разлика у повећању ризика за настанак CD при обављању физичке активности у вештачким условима у односу на природне услове и свеж ваздух (28). Ове информације могле би да објасне повећан ризик за CD код особа у развијеним земљама као и различиту учесталост међу етничким групама и у популацијама на различитим регионима (6,29).

Одређене промене у начину живота могу ублажити симптоме, укључујући прилагођавање исхране, одговарајућу хидратацију и престанак пушења (30). Дијета која укључује већи ниво влакана и воћа повезана је са смањеним ризиком, док исхрана богата мастима, поли-незасићеним масним киселинама, месом и омега-6 масним киселинама може повећати ризик од CD (6,30). Одржавање уравнотежене исхране са адекватном контролом нутритивног садржаја порција, може допринети побољшању симптомима болести. Чешћи оброци, мањег обима, могу помоћи у ублажавању симптома. Препоручује се вођење дневника исхране ради идентификације хране која погоршава симптоме. Упркос препознатом значају дијететских влакана за здравље црева, појединим пацијентима одговара дијета са нижим садржајем влакана како би контролисали акутне симптоме, посебно ако је реч о храни богатој нерастворљивим влакнима (31). Постоје подаци о ублажавању симптома након елиминисања казеина (протеина који се налази у крављем млеку) и глутена (протеина који се налази у пшеници, ражи и јечму) из исхране. Пацијенти удружено могу имати и интолеранцију на специфичне компоненте хране, као што су лактоза, глутен (31).

Конзумација алкохола такође може погоршати симптоме, па се саветује умереност или престанак. С друге стране, алкохолна пића као што је црно вино могу имати антиинфламаторна својства која могу помоћи у контроли болести, али и отежати праћење болести, утичући на ниво фекалног калпротектина (32). Важно је знати да употреба алкохола може ометати метаболизам лекова, што повећава вероватноћу нежељених дејстава или чак губитка ефикасности лека. Код пацијената са утврђеном IBD-ом, блага конзумација алкохола може имати занемарљив клинички утицај, док шећер има већи утицај на погоршање симптома (33,34). Насупрот томе, тешка употреба алкохола је повезана са лошијим исходима IBD-а. Ови ефекти су посебно у вези са модулацијом проинфламаторног микробиома, дејством алкохола и поремећајем цревне баријере, што повећава пропустљивост црева и чешћу активацију интрамукозних ћелија имунског система. Реакције сличне дисулфираму са антибиотицима, смањена ефикасност 5-аминосалицилата и циклоспорина и повећана хепатотоксичност

метотрексата и азатиоприна су примери интеракција између алкохола и лекова специфичних за IBD (32,33). Потребне су додатне студије ради прецизнијих препорука о дозвољеној примени, врсти и количини алкохола код оболелих од IBD (32–34).

1.3.3. Неадекватан имунски одговор

У физиолошким условима однос бактерија из цревног лумена и организма домаћина је у симбиози (35). Код здраве особе постоји толеранција слузнице црева на коменсалне микроорганизме чиме се спречава појачан и пролонгиран имунски одговор. Изложеност цревне мукозе микроорганизмима из цревног лумена и антигенима из хране је константна. Претпоставља се да то подстиче регулаторне механизме у блокади активације NF- κ B сигналног пута што супримира изражену инфламацију (36). Још један од начина спречавања појачане инфламације је путем окидачког рецептора експримираног на мијелоидним ћелијама (енгл. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, TREM-1), који се налази на површини неутрофила и око 10% макрофага ламине проприје црева (37–39). Код оболелих од CD нарушена је регулација тих процеса, тако да се при свакој интеракцији антигена или микроорганизма са цревним епителом развија екстензивнији имунски одговор праћен инфламацијом и деструкцијом ткива (39).

На експериментима извођеним на „germ free“ мишевима, показано је да се инфламација слузнице црева не може развити без присуства бактерија, након чега следи активација имунског одговора (40). Могућ је и различит имунски одговор на исте бактерије у зависности од генетских предиспозиција код различитих мишева. Када IL-10 дефицијентне мишеве изложимо *Bacteroides vulgatus* настаје блага инфламација, док ће код Human Leukocyte Antigen-B27 b2 Transgenic мишева иста бактерија изазвати појачану инфламацију (41,42). Претпоставља се да и код људи различите бактерије могу изазвати различите инфламацијске одговоре код различитих особа. Иако не постоји утврђена повезаност неког микроорганизма са настанком CD, сумња се на одређене бактерије као што су *M. Paramyxovirus*, *Helicobacter hepaticus*, *Mycobacterium paratuberculosis* и *Listeria monocytogenes* (43). Промена учесталости CD у зависности од сезонских промена и погоршања стања у комбинацији са бактеријским и вирусним инфекцијама, подржава теорију да CD може изазвати више специфичних микроорганизма (44).

1.4. Патогенеза

Цревне епителне ћелије имају важну функцију у формирању физичке баријере чиме онемогућавају неконтролисан продор микроорганизма и антигена. Повезане су међусобно тесним спојницама и имају брз животни циклус од 24-96 сати. Свако оштећење епителне баријере, резултује миграцију суседних ћелија које прекривају оштећену површину (45). Услед континуиране стимулације имунског система може доћи до повећане пропустљивости цревног епитела, што омогућава продор цревних микроорганизма. Сматра се да је то иницијални поремећај код особа са IBD. У таквој ситуацији омогућен је продор микроорганизма и антигена кроз заштитну баријеру и директан контакт са интрамукозним ћелијама имунског система. Продукција проинфламацијских цитокина као одговор на активацију имунског система доприноси повећању пропустљивости ендотелних ћелија у зидовима крвних судова. То омогућава прелазак ћелија имунског система из крви у зид црева где се даље одвија процес инфламације (36,44). Код здравих особа, пептидне секвенце се приказују у склопу молекула МНС (енгл. Major histocompatibility complex, МНС) које препознају Т лимфоцити специфични за тај антиген и цео процес се завршава имунском толеранцијом. Услед поремећаја у имунорегулацији, код особа са CD долази до неконтролисаног и пролонгираног инфламацијског одговора због константног продора микроорганизма

кроз епителну баријеру. Постоји више сигналних путева који покрећу процес инфламације од IBD-а (46,47).

Неуторфилни гранулоцити, као прва линија одбране, играју важну улогу у том процесу. Када агенс иницира имунски одговор, неутрофили прелазе из циркулације кроз ендотел крвних судова на место инфламације, где из својих гранула ослобађају проинфламацијске цитокине, хемокине, антимикробне пептиде и реактивне кисеоничне радикале који оштећују околно ткиво (48). Такође, повећана експресија нуклеарних транскрипционих фактора (NFAT, AP-1, NFκB) изазива појачано накопљање медијатора инфламације, попут цитокина, фактора раста, реактивних оксидативних метаболита, леукотриена, тромбосана, простагландина, активатора тромбоцита, протеаза, неуропептида, фактора некрозе тумора (енгл. Tumor Necrosis Factor, TNF) - α и интерлеукина (IL - 1β, IL-6 и IL-8). То доприноси миграцији и других ћелија као што су макрофаги и Th лимфоцити (49). Макрофаги као антиген презентујуће ћелије активирају недиферентоване Th лимфоците секрецијом одређених цитокина. Тиме усмеравају ток и диференцијацију Th лимфоцита у Th1, Th2 или Th17 лимфоците. Код CD доминира Th1 и Th17 имунски одговор, док код UC доминира Th2 имунски одговор (50,51). Тип имунског одговора зависи од доминантности локално присутних медијатора инфламације и генетске предиспозиције (52). Појачана продукција IL-12 из макрофага покреће развој Th1 имунског одговора, а потом и продукцију IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-2 и IL-6 што доприноси даљој активацији овог типа имунског одговора. Сматра се да је у основи поремећаја имунорегулације дефицит регулаторних Т лимфоцита (52). Миграција и дегранулација неутрофила су највероватнији узрочник оштећења ткива и формирања гранулома у CD (53). Сви наведени процеси смањују толеранцију слузнице црева на уобичајене антигене и микроорганизме и тако појачавају инфламацију. Цитокини IL-10 и TGF-β су важни за регулацију инфламације (53). Експерименталним истраживањем на мишевима уочена је појава блажег облика колитиса код мишева у присуству TGF-β или IL-10, у односу на IL-10 дефицијентне мишеве (35).

Истраживање односа између имунске регулације и патогенезе CD знатно је побољшало разумевање улоге имунског одговора у развоју ове болести. Од открића нових типова Th1 ћелија попут Treg, Th3, и Th17, као и примене антитела на проинфламаторне цитокине TNF-α, IL-12, IL-22 и друге, јасно је да је CD сложена, не само због Th1 одговора, већ и због различитих механизма у различитим периодима прогресије болести. (52). На то може утицати генетска предиспозиција, фактори средине, цревна микрофлора и други фактори.

Сигнали хемотаксе на месту инфламације узрокују накопљање макрофага и других ћелија, што узрокује стварање гранулома. Грануломи се могу наћи у свим слојевима цревног зида, а макроскопски се манифестују као чворићи без казеозне некрозе (46).

1.5. Клиничка слика и хистопатологија

Кронова болест може да захвати било који део црева, најчешће захвата само танко црево. У 40-50 % случајева захвата танко и дебело црево, док процентуално најређе захвата само дебело црево. Најчешћа локализација CD је у терминалном илеуму (54,55), док је учесталост у горњим деловима дигестивног тракта између 0,5% и 5%. Случајеви када је захваћен само једњак су јако ретки и карактеришу се симптоматологијом налик гастро-езофагеалном рефлуксу (енгл. Gastro-Esophageal Reflux Disease - GERD) (56). Патолошке карактеристике болести се могу поделити на интестиналне и екстраинтестиналне.

Код CD инфламација обухвата цревни зид трансмурално, али су промене слузнице дисконтинуиране, односно сегменти нормалне слузнице се наизменично

смењују са сегментима измењене слузнице (skip lesions). Инфламацијски процес у цревном зиду узрокује промене и у субмукозним и мезентеричним крвним судовима у виду тромбозе (54,57). Трансмурална инфламација у тежим облицима болести може допринети формирању фистула између цревних вијуга (ентеро-ентералне), између црева и мокраћне бешике или материце (ентеро-везикалне или ректо-вагиналне), а изводни канал фистуле се може наћи и на кожи (ентеро-кутане). Трансмурално инфламација, такође, повећава могућност настанка стриктура и стеноза, интраабдоминалних апсцеса и опсежне лимфаденопатије (58,59).

Почетна патофизиолошка промена је локална трансмурална инфламација где доминира полиморфонуклеарна инфилтрација цревног зида са формирањем апсцеса (45,54). Могу се јавити и увећани лимфни фоликули окружени црвеном еритематозном зоном, познатом као „знак црвеног прстена“ (енгл. red-ring sign). На слузници се формирају афтозне улцерације које постају дубље до трансмуралне, током прогресије болести (45,55). Тако инфламиран цревни зид, са дубоким улцерацијама и фисурама, даје слузници калдрмаст изглед (енгл. cobble-stoning). На месту инфламације, дејством хемокина, акумулирају се макрофаги и друге ћелије имунског система и формира се гранулом, који чине епителоидне и мултинуклеарне циновске ћелије. Могу се јавити у свим слојевима цревног зида. Могућа је локализација у мезентеријуму, лимфним чворовима, јетри, а јављају се код 50-60% пацијената. Није неопходно постојање гранулома како би се дијагностиковала CD (54,60). Карактеристика гранулома у CD је што изостаје казеозна некроза која је специфична за инфективне болести као што је туберкулоза. Хистопатолошким налазом се може наћи и атрофија цревних ресица, атипично гранање крипти и ткивна метаплазија. Пример такве метаплазије јесте појава Панетових ћелија (обично се налазе у танком цреву и кључни су регулатор цревне микробиоте) у другим деловима гастроинтестиналног тракта (61,62).

Екстраинтестиналне манифестације CD су релативно честе. Хепатичне могу бити масна јетра, као резултат малнутриције и хроничне инфламације, док се ређе јавља хронични хепатитис као последица аутоимунског хепатитиса и посттрансфузијских реакција (63). Перихолангитис и холангитис се карактеришу инфламацијом портних простора са последичном пролиферацијом жучних дуктуса и перидукталном фиброзом, највероватније као последица порталне бактеријемije (10,64). Примарни склерозирајући холангитис често се јавља у склопу IBD, чешће са UC где је присутан у више од 50% случајева (64). Овакве форме болести су резистентније на терапију, а у 15% случајева настаје холангикарцином, када је једина опција трансплантација јетре (45,65,66).

Холелитијаза настаје као последица ресекције терминалног илеума, што узрокује поремећај метаболизма жучне киселине и стварања литогене жучи. Неке од могућих компликација CD су различити типови анемија услед хроничног губитка крви и хроничне инфламације, као што су сидеропенијска анемија, мегалобластна и хемолитичка анемија. Поред екстраинтестиналних манифестација, могућа је појава нежељених дејства терапије (67). Тромбоемболијска болест је удружена са тежим облицима IBD. Код болесника са тромбоцитозом повишене су вредности фибриногена и фактора коагулације V и VII уз снижен антитромбин III (68). Као последица ових промена настаје тромбоза дубоких вена са потенцијално фаталним плућним емболијама (67,69).

Као компликација CD може се развити перианална болест, која се карактерише појавом перианалних фистула, фисура, апсцеса и аналне стенозе (54,58). Перихолангитис и холангитис карактеришу упалу портних простора са последичном пролиферацијом жучних дуктуса и перидукталном фиброзом, највероватније као последица рекурентне порталне бактеријемije. Примарни склерозирајући холангитис се све чешће дијагностикује помоћу ендоскопске ретроградне холангио-панкреатографије (енгл. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography - ERCP) (70). Хронична инфламација

жучних путева може довести до опструкције са последичним иктерусом, апсцедирајућим холангитисом и секундарном билијарном цирозом. Коштано-зглобне промене се најчешће јављају у виду артралгија и у корелацији су са активношћу болести. Поред артралгија, сусрећу се и сакроилеитис код 12-15% пацијената, остеопороза код 15%, анкилозирајући спондилитис код 1-2% пацијената (67,71,72).

1.6. Дијагноза

Јединствени стандард за дијагнозу CD не постоји. Постављање дијагнозе понекад може бити изазовно и често је потребно више дијагностичких метода ради постављања сигурне дијагнозе. Колоноскопија приближно 70% ефикасна у дијагностици болести, док је специфичност других тестова и дијагностичких метода мање ефикасна. Болест у танком цреву је посебно тешко дијагностиковати, пошто колоноскопија омогућава приступ само дебелом цреву и доњим деловима танког црева (73,74). Приликом дијагностиковања CD, сваком пацијенту би требало урадити биохемијске анализе са комплетном крвном сликом, маркерима запаљења CRP и фекалним калпротектином (енгл. Fecal Calprotectin, FC), електролитима, ензимима јетре и узорком столице за микробиолошку анализу на присуство, *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella* и *Yersinia*, токсина и паразита. Златни стандард у постављању дијагнозе је патохистолошка верификација болести.

1.6.1. Класификација

Када је реч о манифестацији CD, може се извршити подела према локализацији коју захвата у дигестивном тракту. Гастроудоденална CD изазива инфламацију у желуцу и почетном делу танког црева. Јејуноилеитис захвата горњу половину танког црева. Иако може захватити било који део дигестивног тракта од уста до ануса, најчешћа локализација је у доњем делу танког црева (75).

Кронова болест се може класификовати на основу неколико параметара:

1. Старост пацијента у тренутку почетка болести - као дескриптивна категорија узима у обзир старост у којој се болест манифестује.
2. Локализација - анатомска екстензивност болести. Уобичајена локализација је терминални илеум или дебело црево.
3. Клинички ток - поткатегорије унутар ове класификације указују на тежину болести. На пример:
 - Инфламаторни облик: Карактерише га инфламација слузнице без стриктура или фистула.
 - Стриktурирајући облик: Укључује развој фиброзних стриктура које сужавају лумен црева.
 - Пенетрантни облик: подразумева појаву фистула, апсцеса и дубље захватање ткива (76).

Клинички значај класификације огледа се у прилагођавању лечења на основу понашања болести. Инфламаторни облик болести може добро реаговати на антиинфламаторне лекове, док стриктурирајући или пенетрирајући облик може захтевати хируршку интервенцију или биолошку терапију. Понашање болести утиче на дугорочни исход, односно прогнозу болести. Стриktурирајући и пенетрирајући облици имају тенденцију да буду агресивнији и могу довести до компликација као што су опструкција црева или формирање апсцеса (76,77). Наведени параметри се користе у склопу две званичне класификације Кронове болести, Бечке (78) и њене касније модификације, Монтералске класификације (79).

1.6.2. Ендоскопија

Дијагноза се заснива на комбинацији клиничких, биохемијских, ендоскопских и хистолошких испитивања. Поред тога, важна улога се придаје и визуализационим радиолошким методама. Колоноскопија је најбољи тест за постављање дијагнозе CD, јер омогућава директну визуализацију дебелог црева и терминалног илеума, идентификујући екстензивност болести. Смернице Европске организације за CD и колитис (енгл. European Crohn's and Colitis Organization - ECCO) препоручују илеоколоноскопију са биопсијама као методу избора за потврду дијагнозе и процену обима и тежине болести. Упркос високој дијагностичкој тачности, неки случајеви могу остати недефинисани. Технике као што су ендоскопија уз помоћ видео капсуле (енгл. Capsule Endoscopy - CE), конфокална ласерска ендомикроскопија (енгл. Confocal Laser Endomicroscopy – CLE) или ендоскопија танког црева (енгл. Small-Bowel Endoscopy - SBE) могу помоћи да се разјасни дијагноза када је болест ван домаћаја колоноскопије (80).

Прецизна процена ендоскопске активности болести је од виталног значаја, јер је нарастање слузнице снажан прогностички знак дугорочних исхода лечења. Смернице ECCO-а предлажу коришћење специфичних ендоскопских индекса за процену тежине CD. Међутим, ови индекси се ретко користе ван клиничких испитивања (81).

Чести постоперативни рецидиви су значајан проблем CD. Идентификација појединаца са високим ризиком од ендоскопског рецидива је важна за спречавање рецидива. ECCO смернице препоручују постоперативну ендоскопију од 6 до 12 месеци након операције и почетка лечења код пацијената са карактеристикама високоризичних (80,82).

Током процедуре, гастроентеролог узима мале узорке ткива за лабораторијску анализу, што помаже у потврђивању дијагнозе. Како 30% CD обухвата само илеум (83), за постављање дијагнозе потребна је канулација терминалног илеума. Проналажење неједнаке дистрибуције болести, са захватањем дебелог црева или илеума, али не и ректума, указује на CD (79). Ова процедура је генерално безболна, осим било какве непријатности повезане са самом колоноскопијом. Узорковање ткива са више места и регија помаже у разликовању CD и UC.

Гастроскопија је ендоскопска метода којом се директно визуализује горњи део дигестивног тракта, једњак, желудац и дуоденум. Индикувана је код пацијената са CD и симптомима карактеристичним за ту локализацију (као што су мучнина, диспепсија и повраћање), али не и за асимптоматске ново-дијагностиковане пацијенте са IBD. CD која укључује горњи гастроинтестинални тракт, готово увек захвата и танко или дебело црево. На тај начин је могуће уочити постојање наведених промена слузнице и диференцијацију од других болести које могу дати сличне симптоме као што је инфекција *Helicobacter-om pylori* (56). Када је тешко спровести хистолошку потврду CD са других локализација, езофагогастродуоденоскопија (енгл. Esophagogastroduodenoscopy - EGDS) је корисна метода у том погледу, јер уколико постоји, фокални гастритис може бити одлика CD. EGDS је обавезна код пацијената са сумњом на придружену целијакију (84).

1.6.3. Радиолошке методе

На располагању су бројне визуализационе радиолошке методе у процесу постављања дијагнозе CD. У највећој мери се користе за визуализацију танког црева, као и откривању апсцеса или фистула. Када су у питању болесници са клиничком сумњом на CD и са нормалном ендоскопијом, треба размотрити примену ендоскопске капсуле танког црева (енгл. small bowel capsule endoscopy, SBCE) или урадити ентерографију магнетном резонанцијом (MR). Дијагностички допринос SBCE је упоредив са другим

модалитетима (MR ентенографија, ултразвучни преглед танког црева контрастом (енгл. small intestine contrast ultra-sound, SICUS), осим проксималног дела танког црева, за чију визуализацију је SBCE супериорнији. Ендоскопска капсула танког црева је високо сензитивна у детекцији промена слузнице танког црева. Међутим, слика у попречном пресеку је мање прецизна у евалуацији функционалне пасаже танког црева, често прецењујући ризик од опструкције.

Ултразвук црева (енгл. intestinal ultrasound, IUS) и MR ентенографија танког црева, не могу у потпуности да искључе захваћеност танког црева, тако да се пацијенти са нормалним радиолошким тестовима могу додатно испитивати SBCE-ом.

Сензитивност и специфичност техника радиолошког снимања у процени CD горњег ГИТ-а су недовољно јасне. Радиолошку дијагностику треба сровести код болесника са CD и симптомима порекла из горњег дела ГИТ-а, а код којих ендоскопска процена није успела или је непотпуна. Сходно томе да колоноскопија и гастроскопија омогућавају директну визуализацију терминалног илеума и почетка дуоденума, не могу се користити за процену стања остатка танког црева.

Ентенографије магнетном резонанцом (енгл. Magnetic Resonance Enterography, MRE) и компјутеризоване томографије (енгл. Computed Tomography, CT) су методе избора за процену екстензивности болести у регији танког црева. Омогућавају и процену присуства интраабдоминалних компликација Крнове болести, као што су апсцеси, опструкције танког црева или фистуле (85). Илеоцекална регија обично се адекватно ендоскопски визуализује, док се проксимални илеум и јејунум теже процењују. У студији Samuel-а и сарадника, CD је дијагностикован помоћу CT ентенографије и илеоколоноскопијом. Показано је да је 53,7% пацијената са активном CD танког црева имало нормалан налаз илеоскопије (86). Обе технике, CT и MR, могу установити степен и активност болести на основу дебљине цревног зида и степена постконтрастног пребојавања лезије. Директно поређење CT и MR у дијагнози различитих лезија танког црева показује сличну, високу сензитивност и специфичност.

Многобројни фактори, укључујући локалну доступност и стручност, одређују избор модалитета визуализације танког и дебелог црева. За почетну процену и искључење CD, SBCE, IUS, MR ентенографија и CT ентенографија, представљају супериорне дијагностичке методе за праћење стања танког црева, тамо где су доступне.

1.6.4. Лабораторијски серолошки тестови

Анализом резултата крвне слике може се утврдити постојање тромбоцитозе, анемије и леукоцитозе. Анемија је обично узрокована губитком крви који доводи до недостатка гвожђа (микроцитна) или недостатком витамина B12 током терапије тиопурином, док нормоцитоза указује на анемију у хроничним болестима. То је обично узроковано болешћу илеума која нарушава апсорпцију витамина B12 (87). Нивои феритина помажу да се процени да ли недостатак гвожђа доприноси анемији. Битно је разликовати тип анемије јер је лечење различито. Недостатак гвожђа (Fe) зависи од степена инфламације. Код пацијената који немају клинички, ендоскопски или биохемијски доказ активне болести, феритин у серуму $<30\mu\text{g/L}$ је погодан критеријум за постављање дијагнозе. Присуство повишених маркера запаљења у великој мери је у корелацији са клиничком тежином CD. Брзина седиментације еритроцита и Ц-реактивни протеин (C-reactive protein, CRP) помажу у процени степена инфламације, што је важно јер вредности феритина могу бити повишене у запаљенским условима. Повишене вредности CRP и леукоцитоза нису специфични за IBD, па њихово присуство не пружа јасну диференцијацију IBD од инфективног (или других узрока) колитиса (73).

Фекални калпротектин (енгл. Faecal calprotectin, FC), протеин који ослобађају неутрофили, је сензитивни маркер цревне инфламације код CD. Остали протеини који се

синтетишу у неутрофилима су еластаза, лизозим и лактоферин. Вредности FC су у доброј корелацији са ендоскопским знацима активности болести и важан су параметар у иницијалној дијагнози, дијагнози рецидива и процени одговора на лечење.

Други узроци анемије укључују лекове који се користе у лечењу инфламаторне болести црева, као што је азатиоприн, који може узроковати цитопенију, и сулфасалазин, који може узроковати недостатак фолата. Процена вредности антитела на *Saccharomyces cerevisiae* (енгл. anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody, ASCA), антинеутрофилна цитоплазматска антитела (енгл. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody with Perinuclear Staining, pANCA) и Ц-порине спољашње мембране (енгл. outer membrane porin C, Omp C) анализира се ради идентификације IBD и у циљу разликовања CD од UC. Низак ниво витамина Д у серуму је повезан са CD (88,89).

1.6.5. Диференцијална дијагноза

Остала стања са сличним симптомима као CD укључују цревну туберкулозу, Бехчетову болест, улцерозни колитис, ентеропатију нестероидних антиинфламаторних лекова, синдром иритабилног црева и целијакију (90). Синдром иритабилног црева је искључен када постоје инфламаторне промене. Целијакија се не може искључити ако су специфична антитела (антитела на трансглутаминазу) негативна, нити у одсуству атрофије цревних ресица (91).

1.7. Клинички и ендоскопски системи бодовања за одређивање екстензивности и тежине Кроне болести

Одређивање екстензивности и тренутног клиничког стања CD врши се помоћу клиничких и ендоскопских система за скоровање на основу више параметара. Постоји више различитих система за скоровање али се неколико издваја по објективности и употреби.

За клиничку активност болести код оболелих од CD према важећим стандардима користе се индекс активности CD (енгл. Crohn's Disease Activity Index - CDAI) скор (92), Harvey Bradshaw–ов индекс (93), Van Hess – ов индекс (94). CDAI скор обухвата податке о броју дневних столица, присуству бола у трбуху, субјективном стању пацијента, постојању екстраинтестиналних манифестација, примени пробиотика, телесној тежини пацијента и вредности хематокрита. Harvey Bradshaw–ов и Van Hess–ов индекс представљају модификоване верзије CDAI скорa. Harvey Bradshaw–ов индекс укључује пет клиничких варијабли CDAI скорa. У циљу побољшања објективности претходног скорa и индекса, користи се и Van Hess – ов индекс којим се активност болести рачуна само помоћу објективних параметара (седиментација еритроцита, осетљивост абдомена, пол пацијента, телесна температура, учињене ресекције црева и екстраинтестиналне манифестације).

За процену ендоскопског скорa и активности болести најчешће се користи ендоскопски индекс тежине CD (енгл. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS) (95) и једноставни ендоскопски скор CD (енгл. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD) (96). Индекс CDEIS помоћу збира бодова на основу 6 варијабли процењује број улцерација и њихову екстензивност у сантиметрима у односу на локализацију, док SES-CD скор обухвата следеће варијабле: присуство улцерација, површину која је захваћена улцерацијама, присуство стеноза и број захваћених сегмената црева. Свака варијабла носи одређени број поена. Резултат скорa указује на активност болести. Важно је напоменути и Rutgeerts скор који се користи у постоперативној процени лечења. Укључује процену инфламаторних лезија у пределу анастомозе у виду улцерација, значајне за прогнозу и даљи клинички ток као процену повећања стопе рецидива (97).

1.8. Оралне манифестације

До 36% пацијената са IBD има најмање једну екстраинтестиналну манифестацију, укључујући усну дупљу између осталих анатомских локација. Ове екстраинтестиналне манифестације могу да претходе гастроинтестиналној симптоматологији код неких пацијената (98). Етиологија и патогенеза ових патологија и даље нису у потпуности разјашњене, иако је познато да су еколошки, генетски, микробиолошки, ћелијски и молекуларни фактори одговорни за иницирање и прогресију гастроинтестиналне инфламације (30).

Оралне манифестације (ОМ) су уобичајене код CD и могу се појавити као први симптом. Рани симптоми у виду ОМ укључују афте, црвенило, оток и бол. Углавном се налазе на слuzници, уснама и језику. Неке студије наводе појаву оралних манифестација са погоршањем и појачаном активношћу болести.

Оралне манифестације повезане са CD могу се поделити у четири категорије:

1. Специфичне, што значи да се јављају само у вези са CD и/или показују карактеристичну хистологију;
2. Неспецифичне, што значи да се јављају чешће удружене са CD него у општој популацији, али се јављају и без дијагнозе CD, а патологија није дијагностички специфична;
3. Компликације малапсорпције узроковане инфламацијом црева које резултира недостатком витамина и минерала;
4. Нежељени ефекти или компликације лекова прописаних за лечење болести црева.

Забележено је да око трећина пацијената има оралне манифестације, што је израженије код деце. Према неким истраживањима, оралне манифестације су претходиле дијагнози Кронове болести у 60%.

Специфичне ОМ су орална грануломатоза, макроглосија и грануломатозни оток усана, калдрмаста слuzница, дубоке линеарне улцерације, тачкасте пигментне промене и обложеност слuzнице. Специфичност оралних манифестација које се јављају код Кронове болести је неказеозна инфламација и грануломатозни супстрат.

Орална грануломатоза, али и друге ОМ у усној дупљи могу претходити, јавити се истовремено или настати након појаве цревних манифестација. То је значајно за дијагностиковање CD због карактеристичне неказеозне грануломатозне инфламације, што се лако може потврдити хистопатолошким прегледом доступних лезија у усној дупљи. Turchi и сарадници описали су редак случај гранулома крајника као манифестације CD (99). Може се испољити и Мишеров (Miescher) грануломатозни хеилитис. Орофацијална грануломатоза, може да указује на CD и када се јавља без пратећих цревних симптома (100–102). У новијој литератури постоје подаци о манифестацији орофацијалне грануломатозе код скоро половине деце и 20% до 50% одраслих са CD у неком тренутку болести, а како то може бити рани показатељ CD, пацијенте за које се сумња да имају ово обољење треба детаљно и свеобухватно прегледати и испитати у циљу лакшег и правовременог постављања дијагнозе. (103) Захваћеност једњака је могућа, а симптоми могу бити дисфагија и гастроезофагеални рефлукс узрокован оштећењем једњака. Неопходна је адекватна процена приликом прегледа пацијената на постојање знакова и симптома захваћености горњих партија гастроинтестиналног тракта. Стоматолози могу бити од кључног значаја за рано препознавање релевантних знакова и симптома и упућивање пацијената гастроентерологу ради даљег прегледа и дијагнозе (56,104).

Једна од карактеристичних оралних манифестација Кронове болести је и калдрмаста слузница. Оболели од CD могу развити дифузни оток меких ткива лица, најчешће усана, хиперпластични гингивитис и линеарне дубоке улцерације с хиперпластичним рубовима који су карактеристично локализовани у вестибулуму или на образној слузници, док се због малапсорпције и последичне хиповитаминозе могу јавити глоситис и ангуларни хеилитис. Такође, код пацијената на системској терапији кортикостероидима због супримирања имунског система, повећани је ризик од развоја бактеријских и гљивичних инфекција због оштећене функције неутрофила (105,106).

Неспецифичне манифестације су стоматитис, глоситис, афте, улцерације, хеилитис, периорални дерматитис, лихеноидне реакције и гљивичне инфекције. Настају у условима хроничне инфламације, неухраћености или као резултат нежељеног дејства лекова (54). Појава халитозе, зубне ерозије, зубног каријеса, кандидиазе, одиофагије и дисфагије је чешћа код пацијената са IBD него у општој популацији (107,108). Појава хеилитиса се клинички манифестује као еритем са или без болних пукотина и рана на вермилиону, читавој слузници усана или у угловима усана. Може се испољити због анемије или као манифестација гљивичне или бактеријске инфекције (109,110).

Афте су плитке округле улцерације са централним фиброзним ексудатом у виду псеудомембране и еритематозном ивицом у виду црвенкастог хиперемичног прстена (111,112). Процењује се да се јављају код 20%-25% опште популације, до 10% пацијената са UC и 20%-30% оних са CD (108). Повезаност афти и активности Кронове болести није у потпуности разјашњена. Иако се може десити да су афте израженије у активној болести, њихово присуство није увек у корелацији са активношћу болести. Неретко се може испољити и рекурентни афтозни стоматитис (108,111). Афте нису специфичне за CD већ се могу јавити и код целијакије, инфекције вирусом ХИВ-а, Бехчетове болести, а могу се јавити и у здравој популацији (113,114). Клиничка презентација афти код здравих или у склопу неког обољења, али треба посумњати и искључити постојање неке хроничне болести. Због веће учесталости оралних манифестација CD код деце, које често могу бити први знак болести црева, важна је сарадња између специјалисте оралне медицине и гастроентеролога за раније откривање болести и правовремено реаговање (111,113,114).

Пиостоматитис вегетанс је редак бенигни хронични инфламацијски мукокутани поремећај који се карактерише пустулама који се често јавља у склопу CD и чешће код мушкараца. Макроскопски се манифестује као мала егзофитична лезија са еритематозним халоом и кремасто белом или жутом површином (115). Прекривене су мембранама и њихово пуцање узрокује настанак малих површних ерозија или улцерација. Заједно, ове лезије имају карактеристичан изглед који личи на "траг пужа". Промене се јављају у горњем и доњем вестибулуму, на језику и гингиви, као и на тврдом и меком непу (115,116).

Као што је познато, развој и напредовање CD-а су резултат сложене интеракције генетских утицаја и фактора средине. Тако је и у случају пародонтопатије која је једна од оралних манифестација Кронове болести (46). Фактори који фаворизују настанак и CD и пародонтопатије су 1) генетска предиспозиција; 2) неадекватан одговор имунског система; 3) фактори животне средине; 4) микрофлора; 5) инфламацијски процеси. Наведени фактори указују на сложену интеракцију између системских и локалних елемената у развоју и прогресији CD и пародонтопатије (46,117).

1.8.1. Пародонтопатија

Пародонцијум је везивно ткиво које окружује корен зуба и причвршћује га за алвеоларну кост. Реч "пародонцијум" је грчког порекла од речи "пери", што значи поред или око, и "одонт", што значи зуб. Смештен је у пародонталном простору, који се налази између цемента корена зуба и алвеоларне кости. Наведени елементи пародонцијума састоје се од колагених и еластичних влакана, различитих ћелија као што су фибробласти, лимфоцити и полиморфонуклеарни леукоцити, као и васкуларних и лимфних судова, нерви и основни екстрацелуларни матрикс састављен од протеина и хијалуронске киселине (118,119). Поред пародонцијума, комплетан потпорни апарат зуба чини још и гингива, цемент зуба и алвеоларна кост. Гингива је спољашњи видљиви мекоткивни део и има примарно заштитну улогу од фактора средине. Чврсто се везује за ивицу алвеоларне кости, а испод тог припоја налазе се колагена влакна, што тај припој чини непокретним и довољно јаким да ефикасно заштити пародонцијум од утицаја спољашњих фактора приликом исхране. Анатомски, гингива се дели на слободну, интерденталну и причвршћену гингиву. Слободна или маргинална гингива, названа по својој неvezаној бази, налази се у висини врата зуба. Апикално се спушта до поменутог припоја, који је углавном ширине између 0,23мм и 1,35мм (119,120).

Пародонтопатија (енгл. Periodontal disease - PD) је хронична незаразна инфламаторна болест коју карактерише прогресивна деструкција пародонцијума (121). Теже форме PD погађа више од милијарду појединаца широм света, према недавном систематском прегледу спроведеном у оквиру последњег ажурираног статуса заступљености PD у свету (11). Неке студије су показале повећан ризик од IBD код људи са историјом PD. Системска инфламација које је се може јавити код PD може да активира CD или појача њену активност. (46,117). Иако комплетан механизам ове повезаности није разјашњен, зна се да повезаност постоји, а потребно је доказати да ли је интеракција између ових болести једносмерна или двосмерна (122). Пародонтопатија је повезана са неколико системских болести и стања укључујући дијабетес, метаболички поремећај и гојазност (123,124). Потребна су даља истраживања за добијање више адекватних доказа повезаности CD и PD и да пружи информације о повећаном глобалном терету неге PD код пацијената са CD (11,125).

На основу досадашњих сазнања и информација представљених од стране Светске здравствене организације која је објавила податке да тежа форма PD, погађа 15-20% одраслих у доби од 35-44 година широм света. У САД, учесталост PD је око 47,2% међу одраслима старијим од 30 година, што значи око 64,7 милиона оболелих појединаца (126). Слично стању у свету, орално здравље у Републици Србији статистички је приближно, где скоро 70% становништва пријављује симптоме као што је крварење десни, а постоје и подаци о губитку зуба терминалним стадијумима пародонтопатије (127).

Етиологија PD је сложена и укључује мултифакторијално дејство патогених микроорганизама у зубном плаку и имунског одговора домаћина. Специфични патогени, као што су они који припадају цревној бактеријској флори (*Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*), позитивно утичу на напредовање PD (128). Ове бактерије могу постати све вирулентније као одговор на промене у локалном окружењу, као што су промене рН вредности, присуство субгингивалног каменца или системски фактори попут пушења и дијабетеса. Имунски одговор домаћина, иако у циљу одбране од микроорганизама, због неадекватне контроле имунских процеса, може имати штетно дејство по домаћина. То локално узрокује оштећење околног ткива, пародонталног лигамента и алвеоларне кости, чији је крајњи резултат губитак зуба, ако се заустави напредовање болести (129,130).

Клинички, PD се манифестује крварењем након сондирања, рецесијом гингиве, губитком везивног епитела и присуством пародонталних џепова. Присуство пародонталних џепова представља патогномичан знак PD. Тежина клиничке слике PD се одређује на основу стања гингиве, дубине пародонталних џепова, померања нивоа везивног епитела, видљивости зубног цемента и евентуално бифуркације коренова вишекорених зуба и губитка зуба. На основу степена изражености наведених параметара може се сврстати у благу, умерену и тешку форму болести (131).

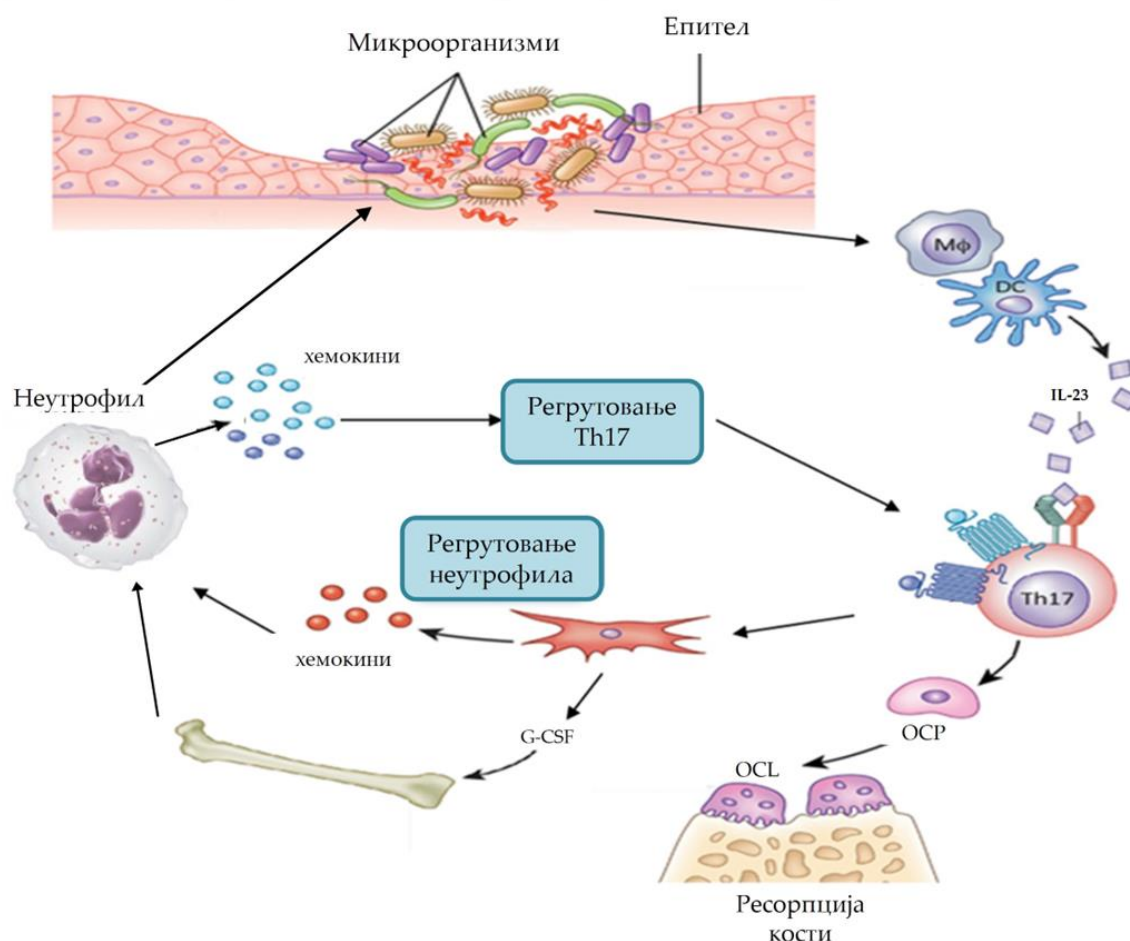
Познато је да се у патогенези, услед инфламацијских процеса у ткиву око зуба дешава ресорпција алвеоларне кости што је и почетак PD, а огледа се у повећању растојања између цементно-глеђног припоја (енгл. Cement-Enamel Junction - CEJ) и гребена алвеоларне кости (енгл. Alveolar Bone Crest - ABC). Овај губитак коштане масе је резултат активације остеокласта (енгл. Osteoclast - OC) и супресије остеобласта (енгл. Osteoblast - OB). Диференцијација моноцита у прекурсоре OC повећава стварање цитокина, који под утицајем OC поспешују експресију рецептора за активацију капа-В нуклеарног фактора (енгл. Receptor activator of nuclear factor kappa-B - RANK) и њихову интеракцију са RANK лигандима (енгл. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand - RANKL) на мембрани OB. Ово везивање смањује производњу остеопротегерина (енгл. Osteoprotegerin - OPG), цитокина чија је улога инхибиција остеокластогенезе, чиме се повећава активација OC и стимулише остеокластогенеза (132,133).

И CD и PD деле заједничку особину, а то је замршена интеракција проинфламаторних цитокина и матриксних металопротеиназа, која доприноси оштећењу ткива. Код CD, цитокини као што су IL-12 и IL-23 имају улогу у промовисању Th1 имунског одговора. Насупрот томе, код PD, поремећена равнотежа у микроорганизмама покреће имунске механизме, што на крају има резултат оштећења пародонталног ткива (117).

У литератури постоје подаци да PD може деловати као фактор ризика за више системских стања, укључујући кардиоваскуларне и плућне болести, неуродегенеративне поремећаје попут Алцхајмерове болести, дијабетеса, атеросклерозе, реуматоидног артритиса, синдрома полицистичних јајника. Истовремено, пародонтална болест може бити и манифестација системских болести (134–137).

У року од 24 сата од акумулације зубног плака настаје гингивитис, који се карактерише вазодилатацијом и ексудацијом серума. Повећава се стварање и проток гингивалне течности, што помаже у чишћењу штетних супстанци због присуства антитела, инхибитора протеазе и система комплемента, а истовремено привлачи неутрофиле хемотаксом (138). Поред неутрофила, мали број Т лимфоцита је присутан у ткиву током гингивитиса. Ако зубни плак перзистира, повећава се ћелијски инфилтрат, клинички се манифестује као еритем и инфламацијско увећање десни. Овај инфилтрат покреће апоптозу у фибробластима, дегенерацију колагених влакана и дубље продирање бактерија, активирајући популације моноцита-лимфоцита и Б лимфоците. Крајњи резултат ове каскаде је губитак епителног припоја услед чега се формирају пародонтални џепови. Б лимфоцити производе специфична антитела и подстичу производњу инфламаторних медијатора и цитокина као што су IL-1, TNF α и IL-6. Неутрофили нападају везивно ткиво и међусобно интерреагују са другим типовима имунских ћелија, као што су макрофаги, дендритске ћелије и Т лимфоцити. Ове ћелије продукују проинфламацијске медијаторе (TNF- α , IL-1, IL-17) и доводе до пролонгиране инфламације. IL-17, потентни медијатор Th17 имунског одговора делује на неутрофиле, фибробласте и остеобласте. Кроз ове интеракције, IL-17 индукује производњу хемокина, матрикс металопротеиназа, реактивних кисеоничних радикала и других деструктивних

молекула који су одговорни за деструкцију ткива. Такође повећава експресију RANKL, која фаворизује сазревање прекурсора остеокласта (енгл. Osteoclast precursor, OCP) (фигура 1). (117,138).



Фигура 1. Приказ механизма појачане ресорпције кости узроковане дејством микроорганизама. Продукција интерлеукина IL-23, индукована бактеријама, од стране ћелија урођене имуности, као што су дендритске ћелије и макрофаги, промовише развој Th17 ћелија и активираних Т лимфоцита, а ограничавање активности Т регулаторних ћелија. У таквим околностима настаје превага Th17 имунског одговора. IL-17, делује углавном на фибробласте стимулацијом фактора стимулације колонија за гранулоците и хемокина и деловањем на коштану срж доводи до ослобађања неутрофила и акумулације у перидонцијум. Активирани неутрофили производе хемокине CCL2 и CCL20, који могу селективно регрутовати више Th17 ћелија.

1.8.2. Улога одређених цитокина у CD и PD

Интерлеукин-1, посебно IL-1 β , је проинфламаторни цитокин који има важну улогу у патогенези и PD и CD, делујући као медијатор инфламаторног одговора. Код CD, IL-1 β доприноси хроничној инфламацији привлачећи имунске ћелије у делове црева који су захваћени инфламацијским процесом, утичући на активацију и диференцијацију ових ћелија и регулишући Th17 имунски одговор, који је саставни део урођеног и стеченог имунског одговора. Ниво цитокина је често повишен у активном стању болести и у корелацији са тежином и прогресијом болести. Код PD, IL-1 β је један од цитокина чија вредност буде најраније повишена, а који се повезује и са тешким облицима PD, посебно када постоје генетске предиспозиције, као што су специфични полиморфизми (139,140).

Цитокин IL-2 утиче и на CD и PD кроз одржавање и функцију регулаторних Т лимфоцита (енгл. Regulatory T Cells - Tregs), које учествују у одржавању имунске

толеранције и спречавању прекомерне инфламације. Равнотежа између Tregs и ефекторских Т лимфоцита је неопходна за контролу инфламације, а поремећај равнотеже може допринети патогенези CD и PD. Има вишеструку улогу, укључујући подстицање раста и диференцијације Т лимфоцита, помаже развој и преживљавање Tregs, појачава цитотоксичност ћелија природних убица (енгл. Natural Killer cell - NK) које учествују у одбрани организма од тумора и ћелија инфицираних вирусом и помаже у синтетисању антитела од стране Б лимфоцита (141).

Сматра се да IL-4 има двоструку улогу, делујући и као проинфламаторни и као антиинфламаторни медијатор, што утиче на патофизиологију CD и PD. Код CD, IL-4 се сматра антиинфламаторним цитокином, због свог потенцијала да ограничи активацију моноцита и макрофага (142,143). Код PD, антиинфламаторно дејство IL-4 повезано је са регулацијом имунског одговора на бактеријске узрочнике PD. Генетске варијације гена одговорног за IL-4 могу утицати на индивидуалну осетљивост на хроничну пародонтопатију (144).

Један од најзначајнијих цитокина као медијатор инфламације је IL-6 чија је улога код оба обољења проинфламаторна. У патогенези CD утиче на Т лимфоците и њихово преживљавање у ламини проприји активацијом сигналних путева STAT3 којим се спречава њихова апоптоза. У патогенези PD, овај цитокин је значајан због позитивног деловања на остеокластогенезу чиме индиректно утиче на појачану ресорпцију алвеоларне кости. Резултати истраживања показују да су повишене вредности IL-6 у сулкусној течности и серуму код тежих форми болести (145–147).

Код CD, IL-10 функционише првенствено као антиинфламаторни медијатор, потискујући синтезу цитокина помоћу Th1 помоћних лимфоцита и циљајући макрофаге и њихове излучене медијаторе. Смањује експресију молекула класе II и B7, као и производњу IL-12, чиме омета стимулацију Th-1 лимфоцита зависну од макрофага. Ова регулаторна улога је уочена код мишева са недостатком IL-10, јер развијају хронични ентероколитис, што сугерише да се у одсуству имуномодулаторних ефеката IL-10 развија прекомерни интестинални инфламацијски одговор према нормалним цревним антигенима (148). Међутим, једно истраживање показало је да терапија IL-10 не помаже у лечењу активне CD, јер не повећава број ремисија и може повећати стопу релапса услед нежељених догађаја (149).

Антиинфламаторна својства IL-10 могу се видети у PD пригушивањем инфламације посредоване IL-17, ублажавајући експресију хемокина у стимулираним моноцитним ћелијама периферне крви и макрофагима (150). Показан је већи степен ресорпције алвеоларне кости код мишева са недостатком IL-10, као и повећана експресија хемокина и цитокина посредованим IL-17, у поређењу са контролном групом. Специфични генетски полиморфизми у гену IL-10 су повезани са повећаним ризиком од хроничне пародонтопатије (150,151).

Повишени нивои IL-17 су примећени у биопсијама дебелог црева пацијената са активном CD. Прецизна улога IL-17 није још увек разјашњена. Док неки животињски модели сугеришу заштитну функцију, други указују на ефекат подстицања болести. Клиничка испитивања усмерена на IL-17 дала су различите резултате, а неке студије су прекинуте услед погоршања (152). У другој студији показано је да IL-17 не само да доприноси регрутовању и активацији неутрофила, већ и појачава инфламаторну каскаду кроз индукцију других проинфламаторних цитокина, чиме се појачава деструкција ткива карактеристична за PD (153,154).

Код CD, IL-23 је укључен у промовисање Th17 имунског одговора. Активира имунске ћелије да луче проинфламаторне цитокине попут IL-17, INF- γ и TNF- α . Инхибитори IL-23 (као што су устекинумаб, рисанкизумаб, мирикизумаб и гуселкумаб) тестирани су и неки су одобрени за лечење CD због њихове способности да инхибирају

инфламацијски процес (155). Истраживања су показала да су нивои IL-23 и IL-17 у сулкусној течности различити код особа са хроничном пародонтопатијом, гингивитисом и здравим контролама. Вредност ових цитокина у сучкусној течности би се потенцијално могла користити за дијагнозу PD у будућности (156).

Када је реч о нивоима цитокина INF- γ и TNF- α , резултати истраживања указују на њихову значајну улогу у CD и PD, обзиром да су им вредности повишене у узоркованим ткивима код обе болести. У цревима, повишене вредности ових цитокина повећавају пропустљивост цревног зида и крвних судова те омогућавају продор микроорганизама и константну инфламацију (157,158). Забележене су и више вредности у сулкусној течности што указује на њихову општу важност у инфламацији пародонталног ткива и појачане ресорпције алвеоларне кости (159,160).

Ови медијатори доприносе разарању везивног ткива, губитку везивног епитела и губитку алвеоларне кости, што узрокује настанак пародонталних џепова. Како болест напредује, џепови се даље продубљују, стварајући зачарани круг који некада може захтевати екстракцију зуба како би се елиминисао извор локалне и потенцијално системске инфекције.

1.8.3. Интеракција између урођеног и стеченог имунитета у патогенези пародонталне болести

Урођени имунитет обезбеђује тренутни, неспецифичан одговор на микроорганизме, док стечени имунитет развија специфичан одговор прилагођен одређеним антигенима, који се обично манифестује седам до десет дана након излагања. Толу слични рецептори (енгл. Toll-like receptors - TLR) су кључне компоненте урођеног имунитета, који препознају молекуларне обрасце патогена, као што су липополисахариди (енгл. Lipopolysaccharide - LPS) на грам-негативним бактеријама. Активација TLR-а помоћу LPS-а може изазвати апоптозу или синтезу инфламаторних цитокина унутар пародонталних ћелија (врста фибробласта у пародонцијуму).

Активација пародонталних епителних ћелија, Лангерхансових ћелија и макрофага као резултат има синтезу цитокина, хемотаксу и презентацију антигена лимфоцитима. Гингивални фибробласти, након излагања LPS-у, не само да производе проинфламаторне цитокине, већ и регулишу адхезивне молекуле. Остеобласти на LPS реагују смањењем OPG што узрокује диференцијацију стромалних ћелија коштане сржи у ОС, покрећући ресорпцију алвеоларне кости (161).

Истовремено, активира се стечени имунски одговор, при чему Б лимфоцити производе специфична антитела и инфламаторне цитокине. Т лимфоцити или директно комуницирају са антигеном патогена или се укључују са другим ћелијама у присуству ко-стимулативних фактора. Поред стимулације синтезе цитокина и лизирајућих ензима, LPS регрутује имунске ћелије, а појачава и остеобластну експресију IL-1 β , TNF α и RANKL, који посредују у пролиферацији, диференцијацији и активацији ОС (132).

Молекуларна сигнализација која укључује RANKL, RANK и OPG—чланове породице TNF—иницира остеокластогенезу и деструкцију алвеоларне кости. Ћелије лозе макрофага, под утицајем IL-1 β и TNF α , трансформишу се у ОС прекурсоре који приказују RANK на својој површини. Интеракција између RANK и RANKL на ОБ мембранама покреће активацију, пролиферацију и диференцијацију прекурсора ОС у зреле ОС, што даље покреће остеокластогенезу. OPG, који луче ОБ, супротставља RANKL и инхибира остеокластогенезу спречавајући пролиферацију и диференцијацију прекурсора ОС, потискујући активацију зрелих ОС и индукујући њихову апоптозу. Очување равнотеже између формирања и ресорпције кости је кључно у одржавању пародонталног здравља и превенцији болести (132,133,161).

2. ЦИЉ СТУДИЈЕ

Главни циљ истраживања је испитивање повезаности активности и екстензивности Кроне болести са постојањем оралних манифестација, на основу клиничких, лабораторијских и хистопатолошких параметара и поређење добијених резултата са контролном групом.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су следећи истраживачки задаци:

1. Анализирати клиничко патолошке параметре Кроне болести у односу на присуство оралних манифестација
2. Испитати параметре локалног и системског имунског одговора код оболелих од Кроне болести у односу на клиничко патолошке карактеристике Кроне болести
3. Анализирати цитокински профил код оболелих од Кроне болести са дијагностикованим оралним манифестацијама у односу на оболеле без оралних манифестација

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Сprovedена је компаративно-експериментална студија током које су анализирани прикупљени параметри у експерименталним и контролним групама испитаника. Прву групу испитаника сачињавали су испитаници са дијагностикованом Кроновом болешћу и са дијагностикованом пародонтопатијом. Другу групу сачињавали су испитаници са дијагностикованом Кроновом болешћу без дијагностиковане пародонтопатије. Трећу групу су сачињавали испитаници без дијагностиковане Кронове болести са дијагностикованом пародонтопатијом. Четврту, контролну групу сачињавали су здрави испитаници, без дијагностиковане Кронове болести и без оралних манифестација. Истраживање је спроведено у Клиници за гастроентерохепатологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Заводу за стоматологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

3.2. Етичко одобрење

Истраживачи су се у потпуности придржавали принципа Добре клиничке праксе, а истраживање је одобрено од стране надлежног Етичког комитета Универзитетског клиничког центра Крагујевац (број одобрења 01/5335) и Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (број одобрења 01/5317).

3.3. Испитаници

Истраживање су сачињавали испитаници са дијагнозом Кронове болести и/или пародонтопатије који су задовољили све укључујуће критеријуме, а нису имали ниједан критеријум за искључење из студије.

Укључујући критеријуми су:

- потписивање добровољног пристанка за учешће у истраживању;
- дијагноза Кронове болести постављена на основу ендоскопског прегледа колона и хистопатолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа у складу са критеријумима (162).

Искључујући критеријуми су:

- испитаници млађи од 18 година, особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима, труднице, дојиље;
- испитаници са придруженим хроничним обољењима, испитаници код којих је примењена терапија и/или процедура која може утицати на испитиване параметре две недеље пре и у тренутку истраживања;
- безуби испитаници.

3.4. Истраживачки поступак

Протокол истраживања састојао се из 5 посета које су спроведене следећим редоследом:

Посета 1. Пре било каквих процедура, а у складу са принципима Добре клиничке праксе, са пацијентима је обављен разговор о природи истраживања и објашњен образац Добровољног пристанка. Затим је обављен разговор са пацијентом и у складу са стандардизованим упитником, прикупљени су анамнестички и епидемиолошки подаци. Заказана је посета 2 и пацијентима је речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету.

Посета 2. У овој посети узоркована је крв: 3,5ml пуне крви за анализу комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом, 10ml пуне крви за издвајање серума за одређивање биохемијских анализа, 10ml пуне крви за издвајање серума за одређивање концентрације цитокина у серуму. Пацијент доноси узорак јутарње столице на дан посете 2, ради обављања анализе столице на амебе, ламблије, паразите, *Clostridium difficile*, фекални калпротектин и копрокултуру. Припремљена је и течна фракција фецеса за одређивање концентрације цитокина. Пацијенту је заказана посета 3 и објашњен начин припреме за ендоскопски преглед.

Посета 3. Адекватно припремљеним пацијентима је током ове посете изведен ендоскопски преглед и узет узорак ткива слuzнице колона и танког црева (по 2 исечка са сваког оболелог сегмента) ради хистопатолошке анализе. Након прегледа заказана је посета 4.

Посета 4. У овој посети спроведена је магнетна ентенографија. Заказана је посета 5 и објашњена неопходна припрема за стоматолошки преглед.

Посета 5. У овој посети учињен је стоматолошки преглед у складу са стандардном стоматолошком праксом, процена стања оралних и екстраоралних ткива и присуства пародонтопатије. Приликом ове посете узети су узорци пљувачке (5ml) и сулкусне течности помоћу папирних поена (Periopaper strips Oraflow, Plainview, NY, USA) (163) за одређивање концентрације цитокина. Пацијентима је урађен и ортопантомографски снимак за процену стања виличних костију и присуства пародонтопатије/ресорпције кости.

3.5. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: Кронова болест, оралне манифестације

Зависне варијабле: екстензивност и тежина болести, клиничко-хистопатолошки налаз, концентрације цитокина у серуму, гингивалној течности, пљувачци и фецесу

Збуњујуће варијабле: старост, клиничке карактеристике испитаника, социоепидемиолошки статус, примена терапије

3.5.1. Одређивање концентрације калпротекина у фецесу

На дан посете 2, пацијент доноси узорак столице од чега се део (од 5-10g) издвоји у стерилном контејнеру и ресуспендује коктемом инхибитора протеазе (protease inhibitor cocktail), разблажи у односу 1:100 и центрифугира на 1500G, 5 минута, на 4°C, након чега се чува на -80°C. Концентрација калпротекина мерена је ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (CALPROTECTIN ELISA TEST).

3.5.2. Одређивање клиничког и хистопатолошког скорa

Стандардном колоноскопијом и МР ентенографијом је потврђена болест и одређена екстензивност болести, а хистолошком верификацијом оштећење колона. Коришћењем више система за процену активности болести утврђена је активност болести код сваког пацијента. Клиничка активност болести код оболелих од Кронове болести је одређена према важећим стандардима CDAI (енгл. Crohn's Disease Activity Index) система, Harvey Bradshaw–овог индекса, Van Hess–овог индекса. CDAI систем обухвата податке о броју дневних столица, присуству бола у трбуху, субјективном стању пацијента, постојању екстраинтестиналних манифестација, примени пробиотика, телесној тежини пацијента и вредности хематокрита. Harvey Bradshaw–ов и Van Hess–ов индекс представљају једноставније модификоване верзије CDAI скорa. Harvey Bradshaw–ов индекс укључује пет клиничких варијабли CDAI скорa. У циљу избегавања релативно слабе објективности претходног скорa и индекса, коришћен је и Van Hess–ов индекс

којим је активност болести израчуната само објективним параметрима (седиментација еритроцита, осетљивост абдомена, пол пацијента, телесна температура, присуство ресекције црева и екстраинтестиналних манифестација).

Ендоскопски активност је процењивана помоћу CDEIS индекса (енгл. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) и SES-CD система (енгл. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). CDEIS индекс помоћу збира 6 варијабли процењује број улцерација и њихову екстензивност у центиметрима у односу на локализацију. SES-CD скор обухвата следеће варијабле: присуство улцерација, површина која је захваћена улцерацијама, присуство стеноза и број захваћених сегмената црева. Свака варијабла носи одређени број поена. Резултат скорa указује на активност болести.

Rutgeerts скор је коришћен за класификовање постојања постоперативне промене на месту хируршке интервенције након илеоцекалне ресекције. Укључује процену инфламаторних лезија у пределу анастомозе као што су улцерације, чије постојање је значајно за прогнозу и даљи клинички ток (повећана вероватноћа рецидива болести).

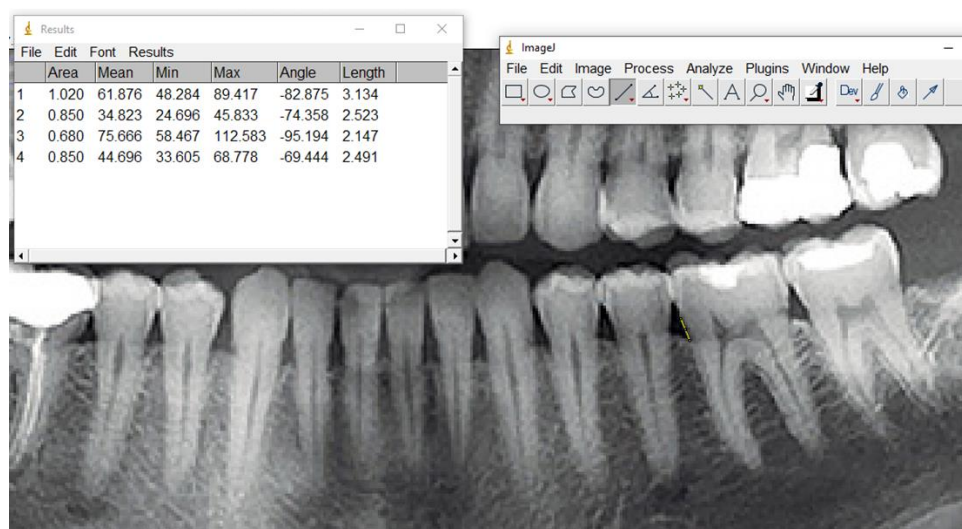
3.5.3. Стоматолошки преглед

Потврђивање дијагнозе пародонтопатије и индексирање: свим испитаницима спроведен је стоматолошки преглед и процењен пародонтолошки индекс. Мерења су обављена на зубима без већих рестауративних испуна или протетских надокнада, пародонтолошком сондом са обележеним вредностима у милиметрима (1-2-3-5-7-8-9mm). Приликом стоматолошког прегледа одређен је клинички ниво гингивалног припоја (енгл. Clinical Attachment Level, CAL) где је мерено растојање од глеђно-цементне границе до дна гингивалног сулкуса/пародонталног цепа. Крварење на сондирање (енгл. Bleeding On Probing, BOP) мерено је умереном манипулацијом врхом сонде у пределу маргиналне гингиве и сулкуса, а изражено је процентима на основу броја места где је постојало крварење. Дубина цепа на сондирање (енгл. Periodontal Probing Depth, PPD) представља растојање од ивице маргиналне гингиве до дна гингивалног сулкуса/пародонталног цепа. Дијагноза пародонтопатије постављена је код пацијената који су испуњавали следеће критеријуме: постоји крварење на сондирање на минимум пет места, дубина пародонталног цепа $\geq 4\text{mm}$ и клинички ниво гингивалног припоја $\geq 3\text{mm}$ (164,165). Свим пацијентима узорковано је 5ml нестимулисана пљувачке у стерилним бочицама.

Узорковање сулкусне течности спроведено је по постојећем протоколу (163) користећи специјално дизајниране папирне поене (трачице) које могу да апсорбују до 1,2 μl течности. У условима сувог радног поља постигнутог папирним тупферима и претходним посушивањем изабране регије за узорковање, апликује се папирни поен у зубни сулкус или пародонтални цеп. Папирна трачица задржана је у адекватној позицији, стерилном пинцетом, 30 секунди ради постизања оптималне апсорпције. Узорковање сулкусне течности је спроведено на 8 места у усној дупљи, на једном предњем и једном бочном зубу у сваком квадранту. Након истека неопходног времена, папирне трачице су убачене у епендорф тубу са 1500 микролитара феталног говеђег серума (енгл. Fetal Bovine Serum, FBS). Папирне трачице које су биле контаминирани пљувачком, конкрементима, крвљу или зубним наслагама су одбачени. Затим су узорци центрифугирани на 4°C , на 1500G, 5 минута, а потом замрзнути на -20°C до анализе (166).

Свим пацијентима урађен је ортопантомографски снимак коришћењем Orthophos XG 3D уређаја (Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, Germany) у радиолошком кабинету Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Мерена је

удаљеност од цементно глеђне границе и алвеоларног коштаног гребена у софтверу за анализу слике (ImageJ 1.36) (Фигура 2).



Фигура 2. Приказ мерења у ImageJ софтверу у регији интереса на ортопантомографском снимку

3.5.4. Одређивање концентрације цитокина у гингивалној течности, пљувачци, серуму и течној фракцији фецеса

Узорци нестимулисане пљувачке, гингивалне течности и серума испитаника који су прикупљени у истраживању били су замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) мерена је ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

3.5.5. Статистичка обрада података

Подаци су анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 26. Пре статистичке обраде података, испитана је правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). За поређење средњих вредности променљиве двеју популација коришћен је параметарски Student's t тест, за вредности са правилном расподелом, док се за вредности са неправилном расподелом користио непараметарски Mann-Whitney тест. Испитивање зависности две описне променљиве испитана је помоћу χ^2 и Fisher-овог теста. За поређење средњих вредности више варијабли коришћени су тестови ANOVA за параметарске варијабле или Kruskal-Wallis за непараметарске варијабле. Испитивање утицаја више променљивих на бинарну променљиву помоћу мултиваријанте бинарне логистичке регресије. Резултати експеримента изражени су као средња вредност $\pm$ стандардна девијација (SD) или као средња вредност $\pm$ стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0.01$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске карактеристике испитаника

Студија је обухватила 78 испитаника који су подељени у 4 групе: прву групу је чинило 18 испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу са пародонтопатијом, друга група обухватала је 20 испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу без пародонтопатије, трећу групу сачињавало је 20 испитаника са пародонтопатијом и контролну групу 20 здравих испитаника.

У Табели 1 су представљене демографске карактеристике свих пацијената по групама. Није показана статистички значајна разлика у односу на пол испитаника. Распон процентуалне заступљености мушког и женског пола по групама је од 20-30% (разлика је максимално два пацијента) што је значајно за прецизније анализирање осталих параметара у односу на пол. Пронађена је значајна разлика у старосној структури по групама, где је у првој групи (испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом) средња вредност $44,65 \pm 11,65$ година, у другој групи (испитаници са Кроновом болешћу) $34,85 \pm 13,24$ година, а у четвртој групи (здрави испитаници) $32,00 \pm 6,03$ година (Табела 1).

Анализирали смо заступљеност полова код свих 78 испитаника користећи Chi-Square тест. Укупно је било 40 испитаника мушког (51,3%) и 38 женског (48,7%) пола. Од 18 испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, било је 10 испитаника мушког и 8 женског пола. У групи оболелих од Кронове болести било је 11 испитаника мушког и 9 женског пола. У групи испитаника са пародонтопатијом било је по 10 испитаника оба пола, а у контролној групи било је 9 испитаника мушког и 11 женског пола. Није било статистички значајне разлике међу половима ($p=0,903$) (Табела 1).

Табела 1. Демографске карактеристике свих испитаника

		Кронова болест и пародонтопатија	Кронов а болест	Пародонтопатија	Здрави испитаници	Р- вреднос т
Старост (средња вредност $\pm$ стандардна девијација)		$44,65 \pm 11,65$ (а, б)	$34,85 \pm 13,24$ (а)	$37,30 \pm 8,35$	$32,00 \pm 6,03$ (б)	(а)- $p=0,004$ (б)- $p=0,030$
По л	Мушки (%)	10 (25%)	11 (27,5%)	10 (25%)	9 (22,5%)	$p=0,903$
	Женск и (%)	8 (21,1%)	9 (23,7%)	10 (26,3%)	11 (28,9%)	

Пронађена је статистички значајно виша средња вредност између (а) групе испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом (прва група) и испитаника са Кроновом болешћу (друга група) ($44,65 \pm 11,65$ v.s. $34,85 \pm 13,24$; $p=0,004$) и (б) групе испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом (прва група) и контролне групе (четврта група) ($44,65 \pm 11,65$ v.s. $32,00 \pm 6,03$; $p=0,030$). Овај резултат показује да, од испитаника који имају Кронову болест, старији су они који имају и пародонтопатију. Испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом стадији су од здравих испитаника. Статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis теста са Bonferroni корекцијом због вишеструког поређења између група. Између наведених група није било статистички значајне разлике међу половима (Chi-Square тест)

Поређењем средњих вредности старости испитаника по групама, показана је статистичка значајност при поређењу вредности старости између прве (оболели од Кронове болести са пародонтопатијом) и друге групе (оболели од Кронове болести) ($p=0,030$), као и између прве и четврте групе ($p=0,004$). Показано је да је најстарија група испитаника са Кроновом болешћу са дијагнозом пародонтопатије у односу на групу испитаника са Кроновом болешћу без пародонтопатије и контролну групу.

4.2. Индекс активности болести код испитаника са Кроновом болешћу са пародонтопатијом и без пародонтопатије

4.2.1. Анализа индекса активности и екстензивности болести код оболелих од Кронове болести са пародонтопатијом и без пародонтопатије

Затим смо анализирали индексе активности болести између групе испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом и испитаника са Кроновом болешћу. Користили смо Independent Sample T тест за параметарске и Mann-Whitney U тест за непараметарске варијабле за анализирање резултата. Користили смо три индекса за клиничку процену (CDAI, Harvey-Bradshaw и Van Hees) и два индекса за ендоскопску (CDEIS и SES-CD) процену активности Кронове болести. Као додатни параметар процене активности болести користили смо вредности фекалног калпротекина. Анализирали смо трајање Кронове болести код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије.

Анализом индекса за процену клиничке активности болести добили смо следеће резултате: на основу вредности CDAI скорa, 13 пацијената (34,2%) је имало активни облик болести од којих је 7 (53,85%) са пародонтопатијом. Од 25 (65,8%) испитаника који су били у ремисији Кронове болести, 11 испитаника (44%) имало је пародонтопатију. Средња вредност CDAI скорa код групе оболелих од Кронове болести и пародонтопатије била је $115,44 \pm 75,06$, док је у групи испитаника без пародонтопатије била $114,80 \pm 70,81$. Поређењем средњих вредности није било статистички значајне разлике између анализираних група (Independent Sample T тест) ($p=0,979$) (Табела 2).

Користећи Harvey-Bradshaw индекс, од свих испитаника са Кроновом болешћу, 20 испитаника (52,63%) је имало активну болест, а 10 (50%) и пародонтопатију. У ремисији је било 18 испитаника (47,37%), а од чега 8 са пародонтопатијом (44,44%). Средња вредност индекса код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом била је $5,17 \pm 2,26$, док је код испитаника са Кроновом болешћу $5,30 \pm 2,11$, а између анализираних група није било статистички значајне разлике (Mann-Whitney U тест) ($p=0,956$) (Табела 2).

Van Hees-ов индекс показао је активну болест код 37 (97,37%) испитаника од којих је 18 (100%) са Кроновом болешћу и пародонтопатијом ($176,06 \pm 24,39$). Само један испитаник у групи оболелих од Кронове болести без пародонтопатије није имао активну болест, а средња вредност индекса у овој групи била је $170,55 \pm 44,67$ и није детектована статистички значајна разлика (Independent Sample T тест) ($p=0,636$) (Табела 2).

Анализом индекса за процену ендоскопске активности болести добили смо следеће резултате: активну Кронову болест, користећи CDEIS скор, имало је 26 испитаника (68,4%), од којих је 10 (38,46%) испитаника имало и пародонтопатију. У ремисији је било 12 испитаника (31,6%) од којих је 8 (66,67%) имало пародонтопатију. Средња вредност CDEIS индекса код групе оболелих од Кронове болести и пародонтопатије била је $5,17 \pm 5,92$, док је у групи без пародонтопатије била $3,30 \pm 4,43$. Поређењем вредности није било статистички значајне разлике (Mann-Whitney U тест) ($p=0,393$) (Табела 2).

На основу SES-CD индекса за процену ендоскопске активности болести, активна Кронова болест је дијагностикована код 19 испитаника (50%) од којих је 13 испитаника (68,42%) имало верификовану пародонтопатију. Половина испитаника је била у ремисији, од чега је 5 (27,78%) имало пародонтопатију. Средња вредност SES-CD индекса код групе оболелих од Кронове болести и пародонтопатије била је $8,05 \pm 9,40$, док је у групи без пародонтопатије била $5,90 \pm 8,05$. Није било статистички значајне разлике (Mann-Whitney U тест) ($p=0,346$) међу овим вредностима (Табела 2).

Анализиране су вредности фекалног калпротектина код испитаника са Кроновом болешћу са ($366,28 \pm 425,48$) и без ($212,88 \pm 256,22$) дијагностиковане пародонтопатије и није добијена статистички значајна разлика, иако су вредности више код испитаника са пародонтопатијом ($p=0,822$) (Табела 2).

Анализирали смо трајање Кронове болести код испитаника са и без пародонтопатије и није показана статистички значајна разлика иако је трајање болести дуже код испитаника са пародонтопатијом (Табела 2).

Табела 2. Вредности индекса активности болести, фекалног калпротектина и трајања болести код испитаника са Кроновом болешћу са пародонтопатијом и без пародонтопатије

Индекс активности болести	Кронова болест + пародонтопатија (Средња вредност $\pm$ SD (% активности))	Кронова болест (Средња вредност $\pm$ SD (% активности))	Р-вредност
CDAI*	$115,44 \pm 75,06$ (53,85%)	$114,80 \pm 70,81$ (46,15%)	$p=0,979$
Harvey-Bradshaw	$5,17 \pm 2,26$ (50%)	$5,30 \pm 2,11$ (50%)	$p=0,956$
Van Hees*	$176,06 \pm 24,39$ (100%)	$170,55 \pm 44,67$ (95%)	$p=0,636$
CDEIS	$5,17 \pm 5,92$ (38,46%)	$3,30 \pm 4,43$ (61,54%)	$p=0,383$
SES-CD	$8,05 \pm 9,40$ (68,42%)	$5,90 \pm 8,05$ (31,58%)	$p=0,328$
FC (ug/g)	$366,28 \pm 425,48$ (/)	$212,88 \pm 256,22$ (/)	$p=0,822$
Трајање болести (година)	$7,72 \pm 5,27$	$6,45 \pm 7,36$	$p=0,217$

Приказане су средње вредности индекса активности болести, фекалног калпротектина, трајања болести и процентуална заступљеност испитаника са активном болешћу у групи испитаника са Кроновом болешћу са и без пародонтопатије. Није било статистички значајне разлике активности болести, фекалног калпротектина и трајања болести код испитаника са и без пародонтопатије (Mann-Whitney U тест) (* Independent Sample T тест)

Затим смо анализирали вредности индекса активности болести код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом на основу стадијума пародонтопатије. Упоредили смо заступљеност испитаника са активном болешћу у сваком стадијуму пародонтопатије и резултате представили у Табели 3. За анализу резултата користили смо Chi-Square тест.

Посматрајући само испитанике са аспекта CDAI скорa, код испитаника у ремисији, значајно већи проценат је имао први стадијум пародонтопатије. Код испитаника са активном болешћу значајно је више био заступљен трећи стадијум пародонтопатије ($\chi^2(1)=9,47$, $p=0,049$, $V=0,050$) (Табела 3). Упоредили смо и заступљеност испитаника са активном Кроновом болешћу по стадијумима пародонтопатије на основу индекса за клиничку процену активности болести, Harvey Bradshaw ($\chi^2(1)=6,65$, $p=0,155$, $V=0,155$) и Van Hees ($\chi^2(1)=0,924$, $p=0,921$, $V=0,921$).

Након тога, упоредили смо и заступљеност испитаника са активном Кроновом болешћу по стадијумима пародонтопатије на основу индекса за ендоскопску процену активности болести. Резултати за индекс CDEIS ($\chi^2(1)=5,02$, $p=0,285$, $V=0,285$) и индекс SES-CD ($\chi^2(1)=4,18$, $p=0,381$, $V=0,381$) нису били статистички значајни (Табела 3).

Табела 3. Учесталост пародонтопатије код испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу на основу система за процену (CDAI, Harvey Bradshaw, Van Hees, CDEIS, SES-CD) активности болести

Индекс активности и активност		Здрави	Стадијум пародонтопатије			
			I	II	III	IV
CDAI N (%)	Активна болест 13 (34,2%)	6 (46,15%)	0	4 (30,77%)	3 (23,08%)^b	0
	Ремисија 25 (65,8%)	14 (56%)	5 (20%)^a	5 (20%)	0	1 (4%)
Harvey Bradshaw N (%)	Активна болест 21 (55,3%)	11 (52,38%)	1 (4,76%)	6 (28,57%)	3 (14,29%)	0
	Ремисија 17 (44,7%)	9 (52,94%)	4 (23,53%)	3 (17,65%)	0	1 (5,88%)
Van Hees N (%)	Активна болест 37 (55,3%)	19 (51,4%)	5 (13,5%)	9 (24,3%)	3 (8,1%)	1 (2,7%)
	Ремисија 1 (44,7%)	1 (100%)	0	0	0	0
CDEIS N (%)	Активна болест 18 (47,4%)	8 (44,44%)	2 (11,11%)	4 (22,22%)	3 (16,67%)	1 (5,56%)
	Ремисија 20 (52,6%)	12 (60%)	3 (15%)	5 (25%)	0	0
SES-CD N (%)	Активна болест 26 (68,4%)	13 (50%)	2 (7,69%)	7 (26,92%)	3 (11,54%)	1 (3,85%)
	Ремисија 12 (31,6%)	7 (58,33%)	3 (25%)	2 (16,67%)	0	0

* N – број испитаника; а – приказана разлика заступљености I стадијума пародонтопатије; b - приказана разлика заступљености III стадијума пародонтопатије

Показана је статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника са активном Кроновом болешћу и испитаника у ремисији, коришћењем CDAI система за процену активности у односу на први и трећи стадијум болести коришћењем Chi-Square теста ($\chi^2(1)=9,47$, $p=0,049$, $V=0,050$)

4.2.2. Вредности параметара пародонтопатије код оболелих од Кронове болести по стадијумима

Додатно, анализирали смо вредности параметара пародонтопатије у односу на активност Кронове болести код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом. Користили смо Kruskal-Wallis тест за добијање резултата код непараметарских варијабли а One Way ANOVA код параметарских варијабли. Поређењем средњих вредности и стандардне девијације односа индекса за клиничку процену активности болести по стадијумима пародонтопатије, није добијена статистичка значајност између испитиваних група (за индексе CDAI ($p=0,070$), Harvey Bradshaw ($p=0,124$) и Van Hees ($p=0,608$))

(Табела 4). Поређењем истих вредности за индексе за ендоскопску процену активности Кронове болести (CDEIS ($p=0,019$) и SES-CD ($p=0,018$)) показана је статистички значајна разлика по стадијумима пародонтопатије, а значајно више вредности су код испитаника у III стадијуму пародонтопатије у односу на I и II стадијум (Табела 4). Вредности код испитаника за IV стадијум пародонтопатије нису статистички обрађене зато што је заступљен код само једног испитаника.

Вредности фекалног калпротекина су анализиране код испитаника који имају Кронову болест са дијагностикованом пародонтопатијом, по стадијумима пародонтопатије. Није приказана статистички значајна разлика између средњих вредности и стандардне девијације испитаника са првим стадијумом ($68,14 \pm 47,95$), другим стадијумом ($305,88 \pm 413,75$) и трећим стадијумом пародонтопатије ($833,13 \pm 288,16$) ($p=0,058$) (Табела 4).

Иако није добијена статистички значајна разлика трајања Кронове болести ($p=0,533$) код испитаника са пародонтопатијом међу стадијумима, најдуже трајање забележено је код испитаника са другим стадијумом ($9,33 \pm 6,38$ година), затим са првим ($7,20 \pm 3,27$ година) и на крају трећим стадијумом пародонтопатије ($5,00 \pm 4,58$ година) (Табела 4).

Анализиране су вредности параметара пародонтопатије (CAL, BOP, PPD и RBL) код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом по стадијумима пародонтопатије (I – испитаници са првим стадијумом, II - испитаници са другим стадијумом, III - испитаници са трећим стадијумом и IV - испитаници са четвртим стадијумом) на основу чега су и подељени по групама. Средње вредности параметара пародонтопатије код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом (18 испитаника) биле су $4,05 \pm 0,83\text{mm}$ (CAL), $27,17 \pm 8,81\%$ (BOP), $5,27 \pm 0,76\text{mm}$ (PPD) и $20,67 \pm 9,66\%$ (RBL). Поређењем средњих вредности по стадијумима пародонтопатије добијена је статистички значајна разлика између група испитаника по стадијумима за сва 4 параметра пародонтопатије (CAL ($p=0,040$), BOP ($p=0,002$), PPD ($p=0,002$) и RBL ($p=0,001$)) (Табела 4).

Табела 4. Приказане су средње вредности и стандардна девијација параметара активности Кроне болести и пародонтопатије у поређењу по стадијумима пародонтопатије

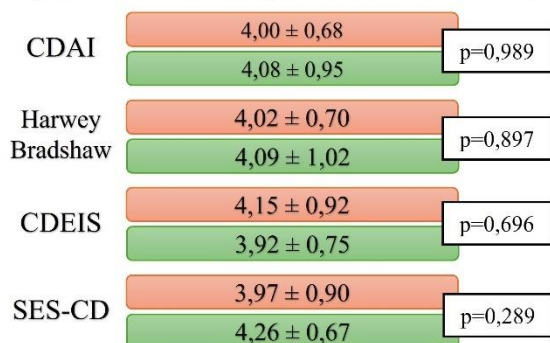
Параметри (средња вредност ± стандардна девијација)	Стадијум пародонтопатије				р вредност
	I (5)	II (9)	III (3)	IV (1)	
CDAI	63,80±39,26	120,56±77,89	200,33±45,21	/	p=0,070
Harvey Bradshaw	3,60±2,07	5,44±2,01	7,33±2,08	/	p=0,124
Van Hees	167,40±12,90	183,22±28,55	175,33±29,37	/	p=0,608
CDEIS ¹	1,20±1,64	3,22±2,99	13,00±3,61	/	p=0,019
SES-CD ¹	2,40±3,29	4,56±3,17	19,00±3,46	/	p=0,018
FC	68,14±47,95	305,88±413,75	833,13±288,16	/	p=0,058
Трајање болести	7,20±3,27	9,33±6,38	5,00±4,58		p=0,533
CAL (mm)	3,71±0,44	3,91±0,85	4,33±0,25	/	p=0,040
BOP (%)	17,40±3,21	28,56±7,23	35,00±3,00	/	p=0,002
PPD (mm)	4,54±0,61	5,26±0,49	6,03±0,06	/	p=0,002
RBL (%)	11,40±3,65	22,44±5,05	22,67±11,55	/	p=0,001

Показане су средње вредности ± стандардна девијација параметара за процену активности Кроне болести (CDAI, Harvey Bradshaw, Van Hees, CDEIS, SES-CD), FC и време трајања болести, параметара за процену пародонтопатије (CAL, BOP, PPD, RBL) по стадијумима пародонтопатије испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом (18 испитаника). Детектована је статистички значајна разлика између група по стадијумима за све параметре пародонтопатије и за ендоскопске (CDEIS и SES-CD) индексе активности болести, док за остале индексе није било статистички значајне разлике. Није забележена статистичка значајност трајања Кроне болести и вредности фекалног калпротектина између стадијума пародонтопатије (Kruskal-Wallis тест); (1) One Way ANOVA тест)

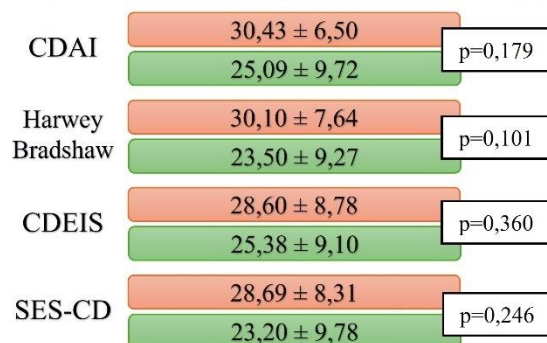
Како бисмо установили да ли постоји разлика у вредностима параметара пародонтопатије CAL, BOP, PPD и RBL код испитаника са активном Кроновом болешћу и испитаника у ремисији болести, све испитанике са Кроновом болешћу поделили смо на две групе, са активном болешћу – прва група и испитаници у ремисији – друга група. Групе су имале различити број испитаника у зависности од коришћеног индекса активности (CDAI, Harvey Bradshaw, CDEIS, SES-CD) болести. Једино је за Van Hees индекс било 37 од 38 испитаника са активном болешћу па није узет у разматрање.

Анализирали смо вредности сваког од параметара CAL, BOP, PPD и RBL код испитаника са активном Кроновом болешћу и испитаника у ремисији, користећи CDAI, Harvey Bradshaw, CDEIS, SES-CD индексе активности болести. За статистичку обраду података користили смо Mann Whitney U тест. Добијене су статистички значајно више вредности PPD између испитаника са активном болешћу и испитаника у ремисији, користећи CDAI (5,66±0,50 vs. 5,02±0,81; p=0,035) и CDEIS (5,60±0,76 vs. 4,85±0,56; p=0,027) индексе за процену активности болести. Разлике између осталих вредности параметара нису биле значајне без обзира који се индекс активности користио (Фигура 3).

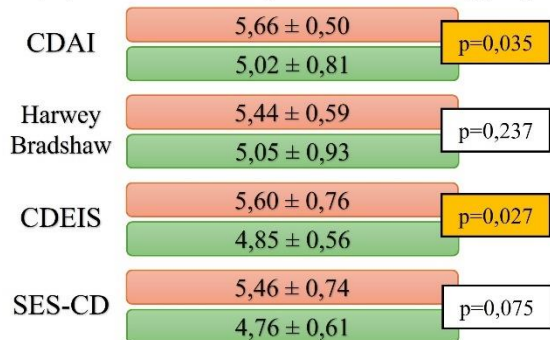
Поређење активности Кроне болести са CAL (mm)



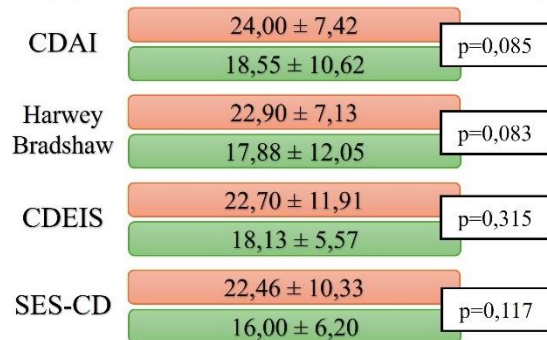
Поређење активности Кроне болести са BOP (%)



Поређење активности Кроне болести са ppD (mm)

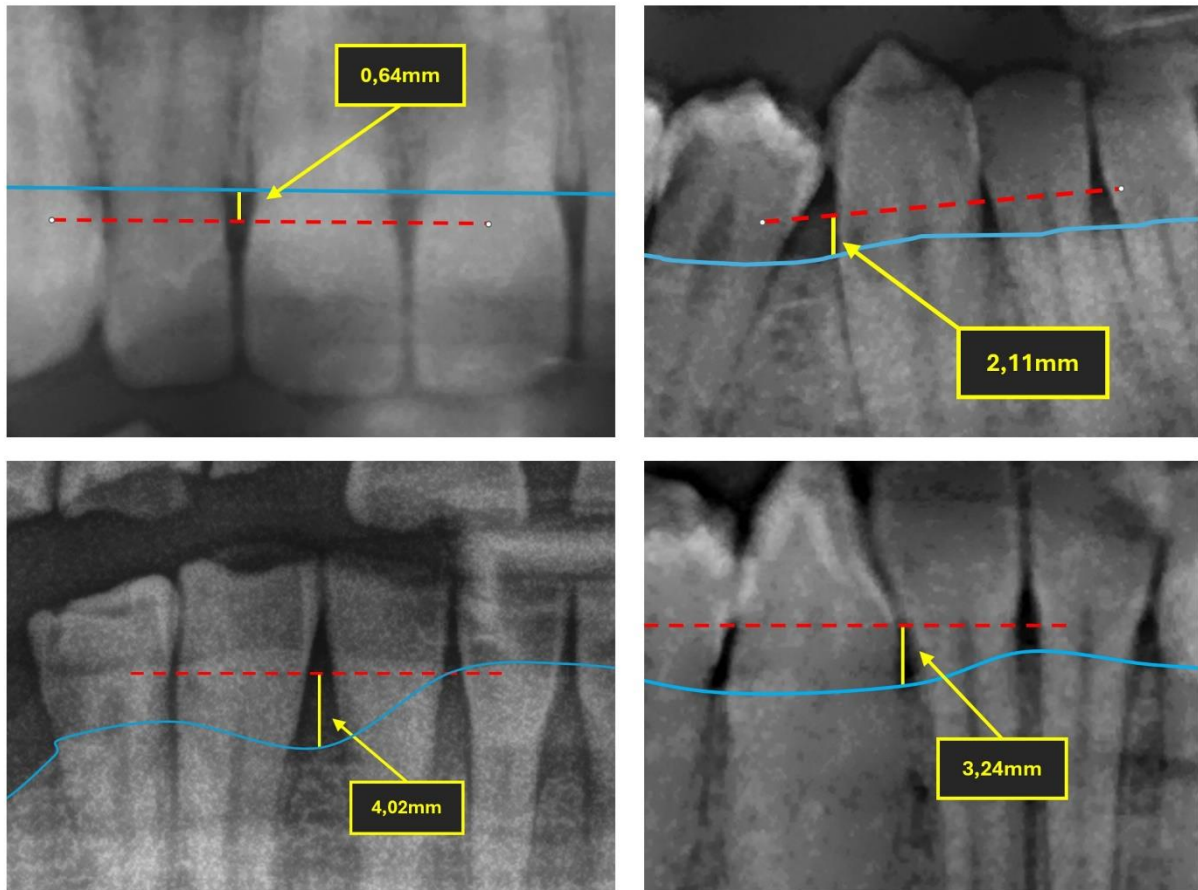


Поређење активности Кроне болести са RBL (%)



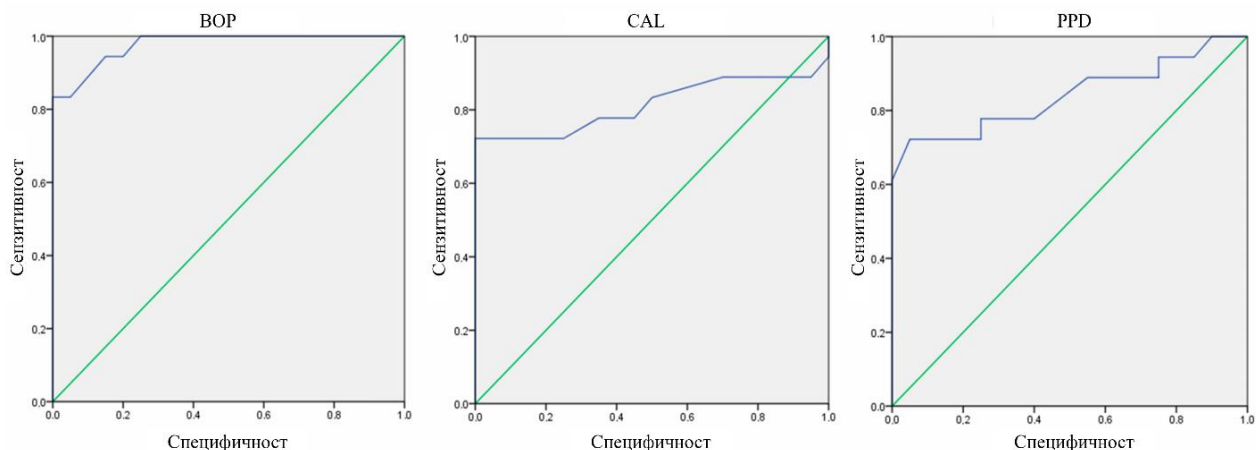
Фигура 3. Средње вредности CAL, PPD, BOP и RBL поређене са индексима активности Кроне болести

Црвеном бојом обележене су вредности код испитаника са активном болешћу, а зеленом бојом вредности код испитаника у ремисији. Поређењем ових вредности детектовано је, статистички значајно, мања дубина пародонталног цепа, код особа у ремисији, користећи CDAI и CDEIS индексе. Наранџастом бојом обележена су поља у којима је приказана статистичка значајност. (Man Whitney U тест)



Фигура 4. Пример обележавања растојања након мерења од глеђно-цементне границе до ивице алвеоле и ресорпције алвеоларне кости

Затим смо бинарном логистичком регресијом анализирали који од наведених параметара су важни у прогнози настанка пародонтопатије код оболелих од Кронове болести. За процену значајности параметара пародонтопатије за прогнозу присуства пародонтопатије код испитаника са Кроновом болешћу користили смо ROC (енгл. Receiver Operating Characteristic). Добијени резултати показују да вредности BOP-а могу да буду прогностички знак са вредностима AUC (Area Under the Curve) од 0,976 ($p < 0,001$). Модел предвиђања заснован на BOP-у показао је осетљивост од 94,4% и специфичност од 85%, са граничном вредношћу 23,00 (Фигура 4). Такође, вредности CAL-а и PPD-а показују потенцијал као прогностички знаци. Вредности AUC за CAL је 0,814 ($p = 0,001$), док је за PPD био 0,840 ($p < 0,001$). Ови параметри су показали сензитивност од 72,2% (за CAL) и 77,8% (за PPD), као и специфичност од 100% (за CAL) и 75% (за PPD). Граничне вредности биле су 2,90 за CAL и 3,30 за PPD (Фигура 5).



Фигура 5. ROC крива параметара пародонтопатије

Приказана је осетљивост и специфичност за BOP, CAL и PPD у предвиђању. AUC (BOP) од 0,976, сензитивност 94,4%, специфичност 85%, ($p < 0,001$); AUC (CAL) од 0,814, сензитивност 72,2%, специфичност 100%, ($p = 0,001$); AUC (PPD) од 0,840, сензитивност 77,8%, специфичност 75%, ($p < 0,001$); Ови резултати показују да су све три вредности добри прогностички параметри

Затим су анализиране вредности фекалног калпротекина код испитаника са Кроновом болешћу (38 испитаника) по стадијумима пародонтопатије категорисаним на основу вредности параметара пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL. Користили смо Kruskal-Wallis тест за анализу резултата. Показано је да је вредност фекалног калпротекина статистички значајно виша код испитаника са трећим стадијумом пародонтопатије (PPD 5-5,9mm) ($874,85 \pm 249,63$) него код испитаника са другим стадијумом пародонтопатије (PPD 4-4,9mm) ($220,83 \pm 372,96$) ($p = 0,018$), уколико се узима у обзир дубина пародонталног џепа (Табела 5). Категорисањем стадијума на основу остала три параметра (CAL, BOP и RBL), вредности фекалног калпротекина позитивно корелирају са стадијумима пародонтопатије испитаника са Кроновом болешћу, али није показана статистички значајна разлика (Табела 5).

Табела 5. Вредности фекалног калпротекина код испитаника са Кроновом болешћу у поређењу са вредностима параметара пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL у односу на стадијум пародонтопатије

	Вредности параметара пародонтопатије подељених категоријски по стадијумима				р
Вредности фекалног калпротектина	CAL				
	I стадијум	II стадијум	III стадијум	IV стадијум	
	278,96±340,27	364,03±462,82	/	/	р=0,412
	PPD				
	I стадијум	II стадијум	III стадијум	IV стадијум	
	221,11±347,80	220,83±372,96(а)	874,85±249,63(а)	/	р=0,018
	BOP				
	I стадијум	II стадијум	III стадијум	IV стадијум	
	185,37±309,82	592,41±459,39	/	/	р=0,062
	RBL				
	I стадијум	II стадијум	III стадијум	IV стадијум	
61,10±46,22	472,60±468,50	750,20±353,27	/	р=0,124	

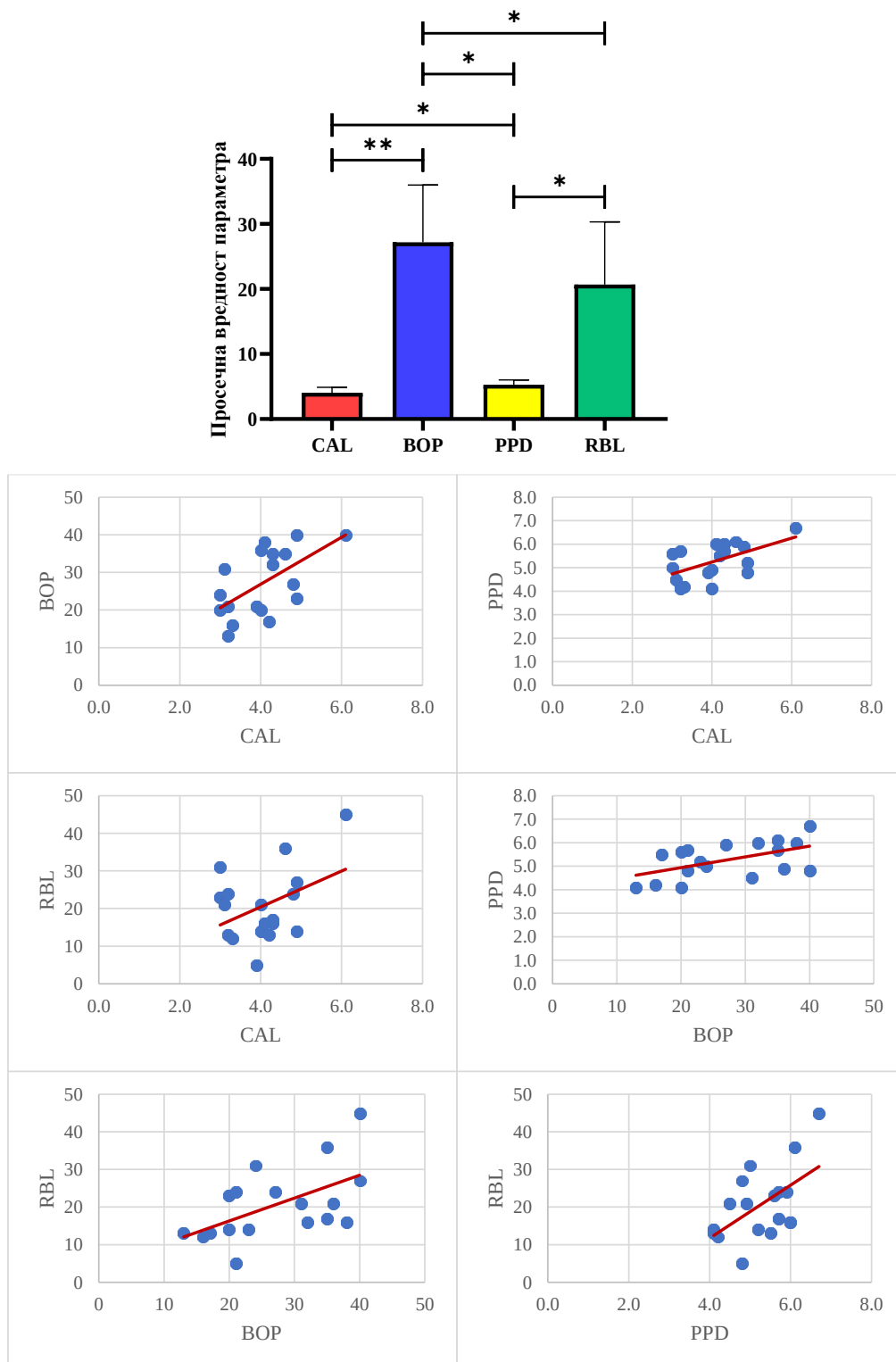
(a) статистички значајна разлика између стадијума

Приказане су средње вредности фекалног калпротекина у зависности од стадијума пародонтопатије и параметра пародонтопатије код испитаника са Кроновом болешћу. Показана је статистички значајно виша вредност фекалног калпротекина код испитаника са већом дужином пародонталног џепа у трећем стадијуму у односу на други стадијум пародонтопатије (a) (Kruskal-Wallis тест)

4.3. Анализа вредности параметара пародонтопатије по групама испитаника

Вредности параметара пародонтопатије CAL, BOP, PPD и RBL анализирали смо код свих испитаника (укупно 78) подељених по групама. Прву групу сачињавали су испитаници са Кроновом болешћу и дијагностикованом пародонтопатијом, другу групу чинили су испитаници са Кроновом болешћу, трећу групу чинили су испитаници са пародонтопатијом без Кроне болести и четврту групу сачињавали су здрави испитаници. За процену корелације параметарских варијабли користили смо Pearson-ов тест корелације, а за непараметарске Spearman-ов тест корелације.

У групи испитаника који имају Крону болест са пародонтопатијом користили смо Pearson-ов тест корелације за процену наведених параметара пародонтопатије. Показана је високо значајна позитивна корелација између вредности CAL и BOP ($r=0,59$; $p=0,010$). То потврђује да код испитаника са већим губитком пародонталног припоја постоји веће крварење на сондирање. Показана је и умерено значајна позитивна корелација између вредности CAL и PPD ($r=0,56$; $p=0,016$), као и између вредности BOP и PPD ($r=0,55$; $p=0,023$). То указује да је код испитаника са већим губитком епителног припоја већа дубина пародонталних џепова. Умерено значајна, позитивна корелација, детектована је при поређењу вредности RBL са BOP ($r=0,55$; $p=0,017$) и PPD ($r=0,56$; $p=0,017$). Све ове корелације су се показале статистички значајним (Фигура 6).

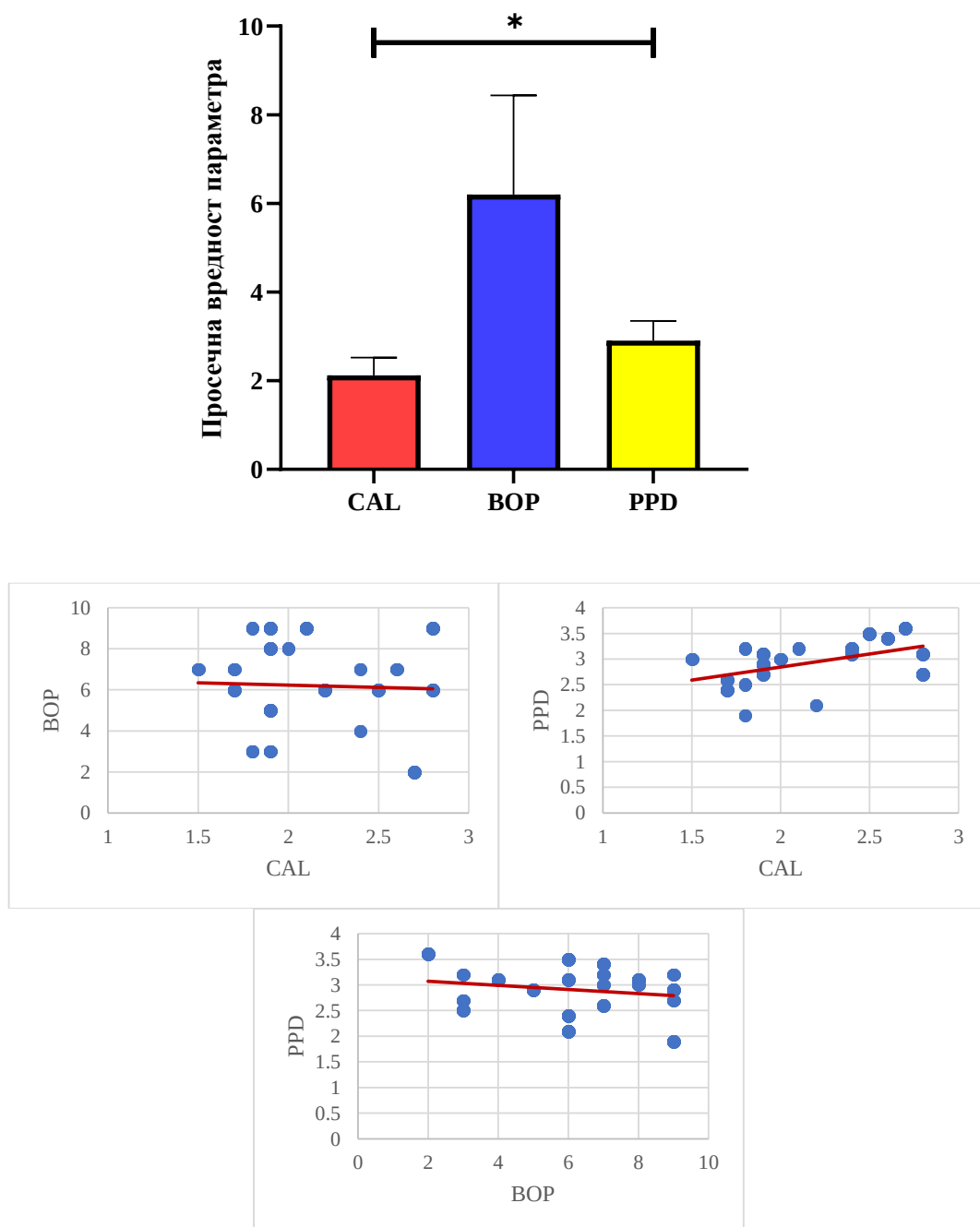


Фигура 6. Корелација параметара (CAL, BOP, PPD и RBL) пародонтопатије у групи испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом.

Статистичку значајност r вредност је достигла између параметара CAL-BOP, CAL-PPD, BOP-PPD, BOP-RBL и PPD-RBL. Није достигнута статистичка значајност само између вредности CAL-RBL.

Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (*) статистички значајна разлика ($p < 0,05$); (**) статистички значајна разлика ($p < 0,01$) (Spearman's Correlation)

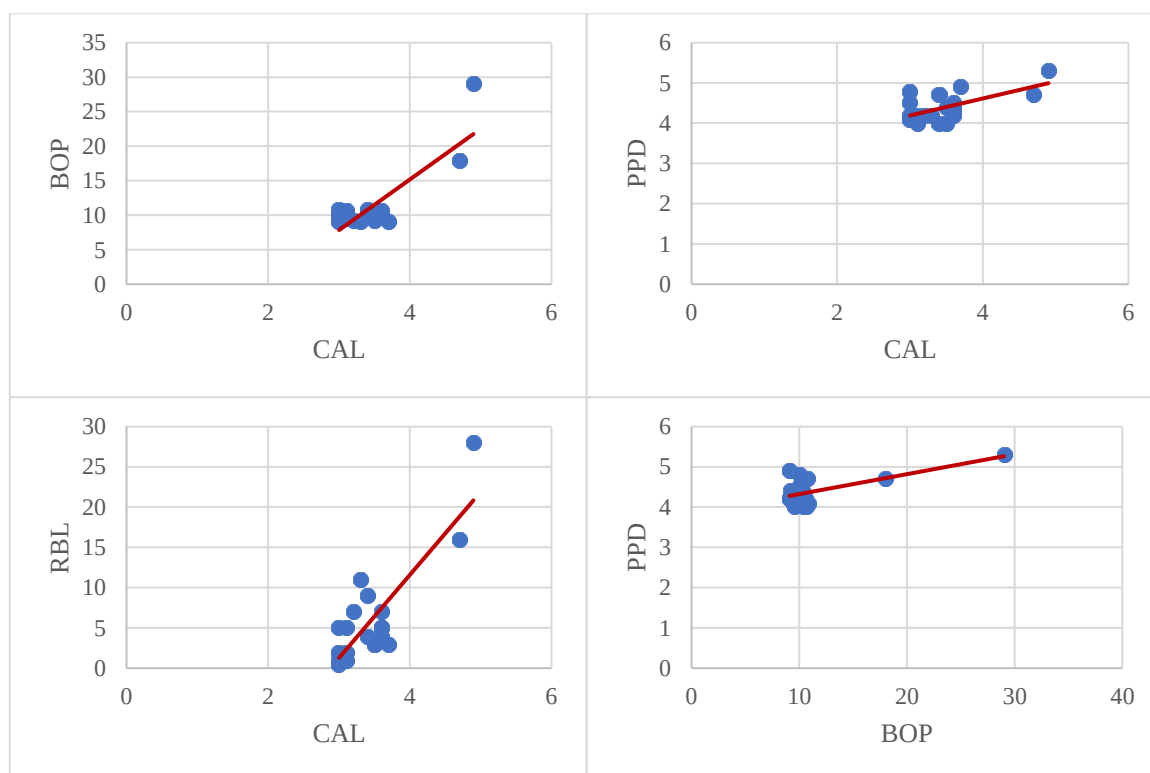
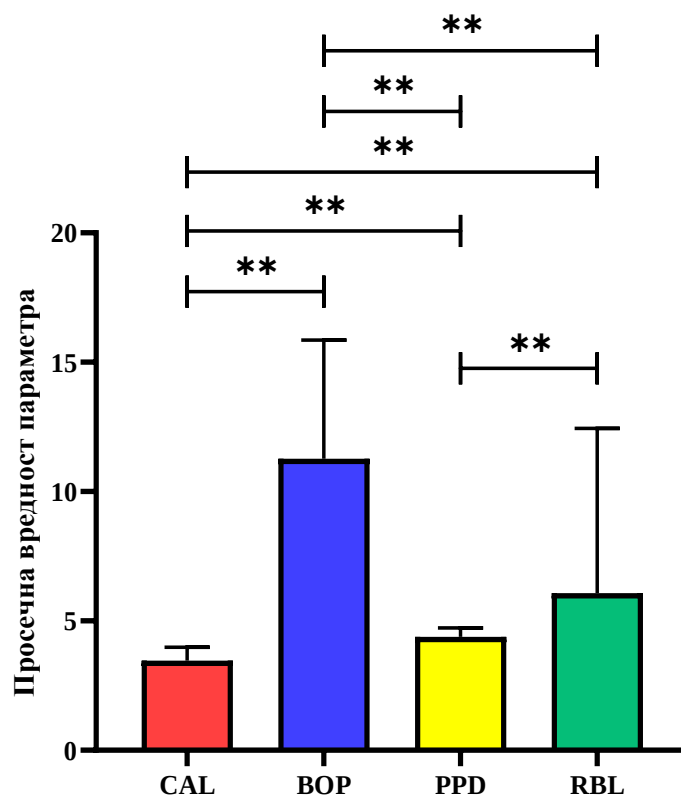
За анализу резултата корелације параметара пародонтопатије CAL, BOP и PPD у групи испитаника са Кроновом болешћу користили смо Pearson-ов тест корелације. Показано је да код испитаника са вишим вредностима губитка епителног припоја, више су вредности дубине пародонталних цепова ($r=0,46$; $p=0,040$). Умерена негативна корелација постоји између CAL и BOP ($r=-0,40$), али без статистичке значајности ($p=0,867$). Није показана значајна корелација између параметара BOP и PPD у овој групи ($r=-0,2$; $p=0,391$) (Фигура 7).



Фигура 7. Корелација параметара (CAL, BOP и PPD) пародонтопатије у групи испитаника са Кроновом болешћу.

Статистички значајна r вредност била је између параметара CAL-PPD ($r=0,46$; $p=0,040$). Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација ($\text{mean} \pm \text{SD}$); (*) статистички значајна разлика ($p<0,05$) (Spearman's Correlation)

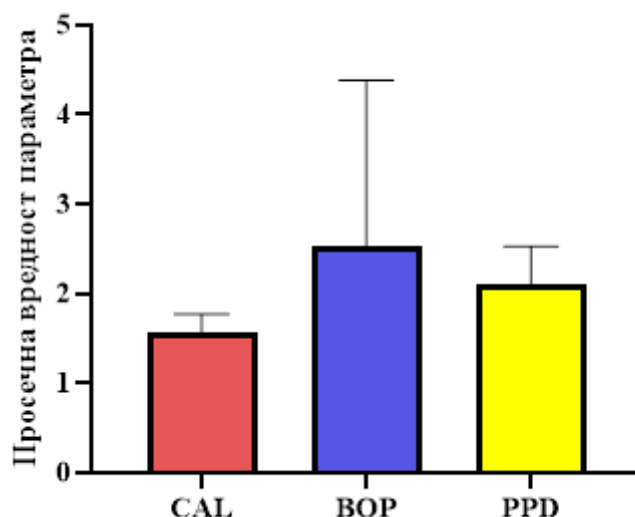
За анализу резултата корелације параметара пародонтопатије у групи испитаника са пародонтопатијом користили смо Pearson-ов тест корелације. Детектована је високо значајна, позитивна корелација између параметара CAL и BOP ($r=0,83$; $p<0,001$), CAL и PPD ($r=0,63$; $p=0,003$) и CAL и RBL ($r=0,84$; $p<0,001$) са статистичком значајношћу. Статистички значајна разлика и значајна позитивна корелација постоји и између параметара BOP и PPD ($r=0,65$; $p=0,002$) и BOP и RBL ($r=0,88$; $p<0,001$). Детектована је статистички значајна позитивна корелација, између губитка алвеоларне кости и дубине пародонталног џепа ($r=0,62$; $p=0,003$) (Фигура 8).



Фигура 8. Корелација параметара (CAL, BOP, PPD и RBL) пародонтопатије у групи испитаника са пародонтопатијом.

Статистички значајне вредности r биле су између CAL-BOP ($r=0,83$; $p<0,001$), CAL-PPD ($r=0,63$; $p=0,003$), CAL-RBL ($r=0,84$; $p<0,001$), BOP-PPD ($r=0,65$; $p=0,002$), BOP-RBL ($r=0,88$; $p<0,001$) и PPD-RBL ($r=0,62$; $p=0,003$) параметара. Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (**) статистички значајна разлика ($p<0,01$) (Spearman's Correlation)

За поређење параметара пародонтопатије, како би се испитала повезаност параметара CAL, BOP и PPD међусобно, користили смо Spearman's Correlation тест. У групи здравих испитаника није било значајне корелације нити статистичке значајности при поређењу параметара пародонтопатије (CAL-BOP $r=0,12$, $p=0,627$; CAL-PPD $r=0,37$, $p=0,111$; BOP-PPD $r=-0,091$, $p=0,704$) (Фигура 9).

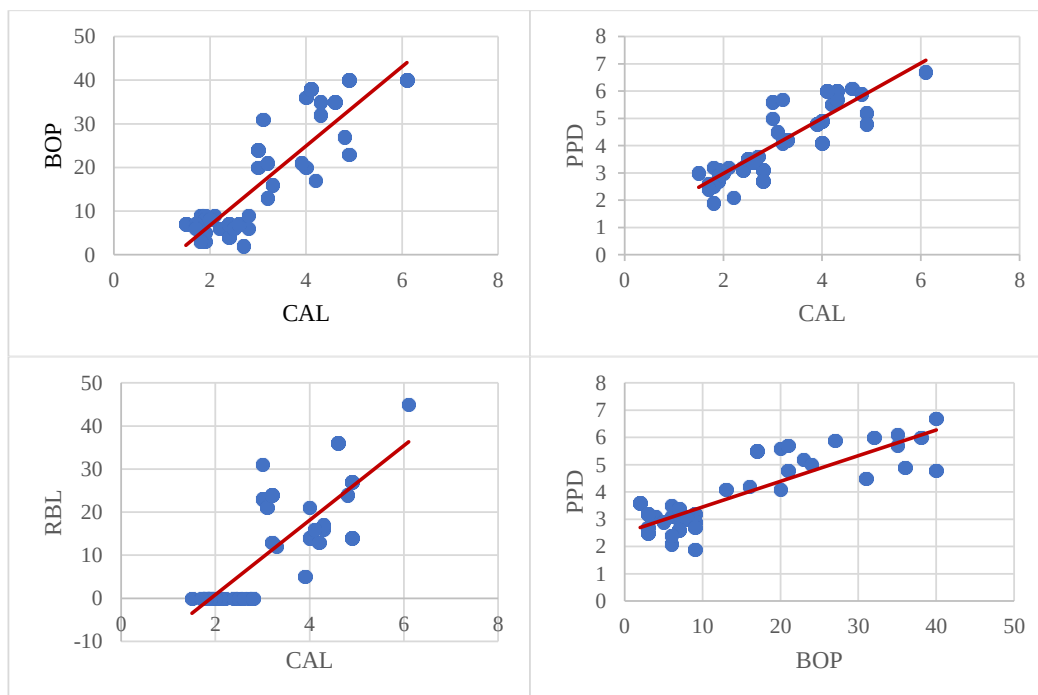
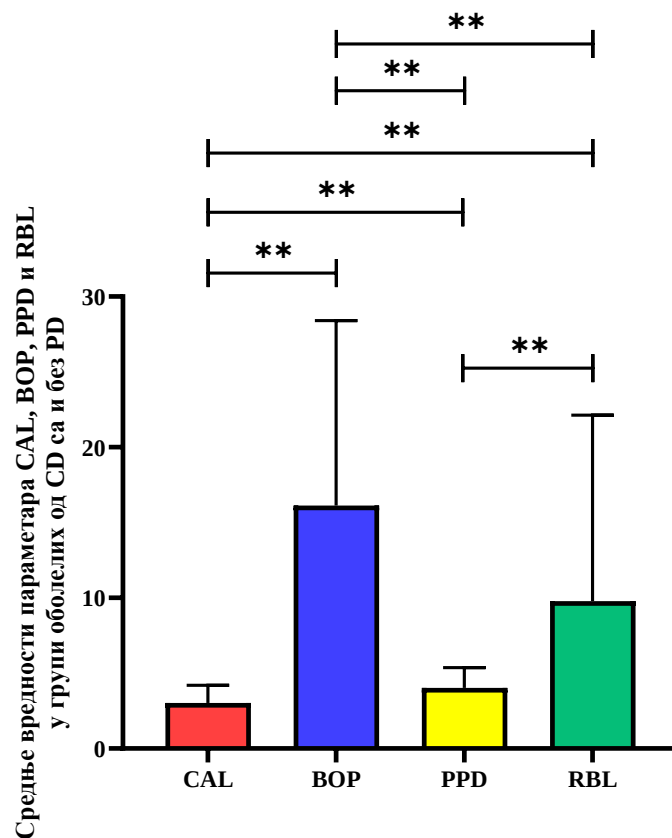


Фигура 9. Корелација параметара (CAL, BOP и PPD) пародонтопатије у групи здравих испитаника

Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD). Није било статистички значајне разлике (Spearman's Correlation)

4.4. Анализа вредности параметара пародонтопатије код испитаника са и без дијагнозе Кроне болести

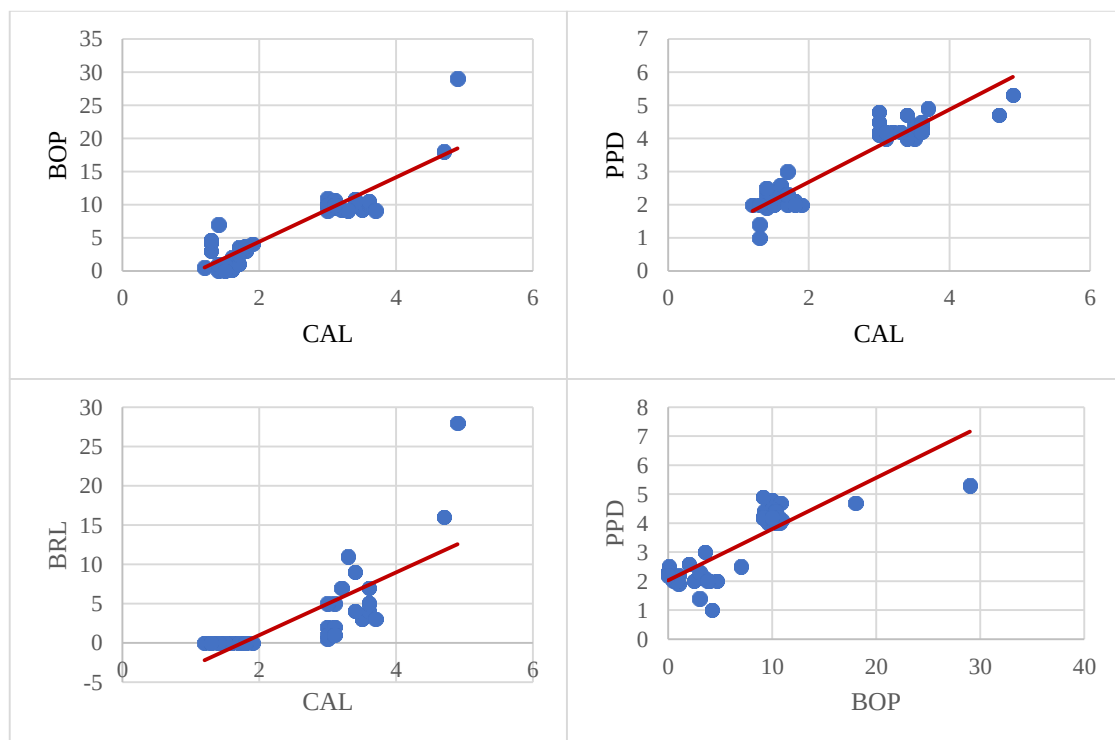
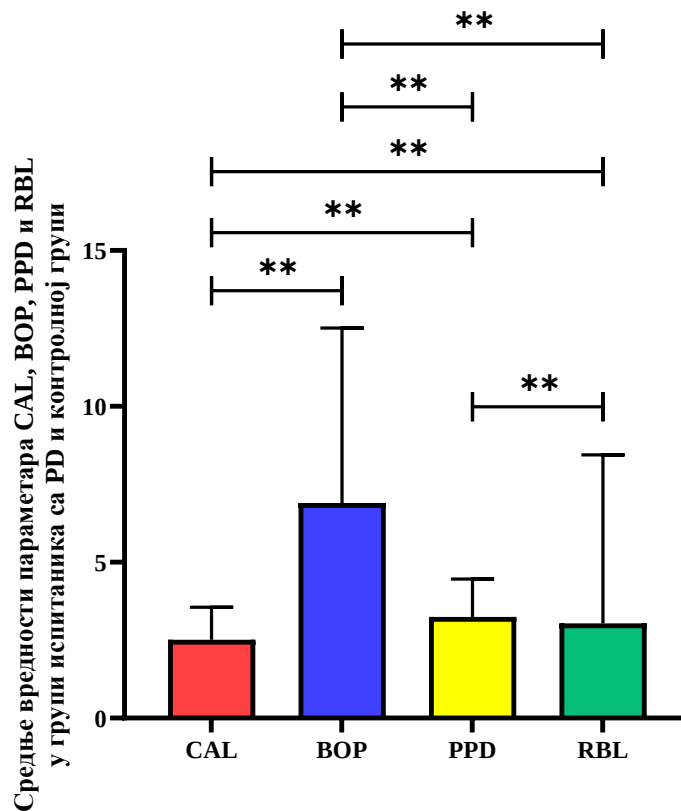
У групи испитаника оболелих од Кроне болести (38 испитаника) изведена је корелација свих пародонтолошких параметара Spearman-овим тестом корелације и добијена је значајна позитивна корелација између вредности CAL-BOP ($r=0,81$; $p<0,001$), CAL-PPD ($r=0,88$; $p<0,001$) и CAL-RBL ($r=0,84$; $p<0,001$). Показано је и да је крварење на сондирање у значајној позитивној корелацији са измереном дужином пародонталног џепа ($r=0,79$; $p<0,001$) и радиографским губитком алвеоларне кости ($r=0,88$; $p<0,001$). Исто су тако вредности дубине пародонталног џепа више, када су више вредности губитка алвеоларне кости $r=0,87$; $p<0,001$ (Фигура 10).



Фигура 10. Корелација параметара (CAL, BOP, PPD и RBL) пародонтопатије у групи оболелих од Кроне болести са и без пародонтопатије.

Статистички значајна корелација приказана је између средњих вредности CAL-BOP ($r=0,81$; $p<0,001$), CAL-PPD ($r=0,88$; $p<0,001$) и CAL-RBL ($r=0,84$; $p<0,001$), BOP-PPD ($r=0,79$; $p<0,001$), BOP-RBL ($r=0,88$; $p<0,001$) и PPD-RBL ($r=0,87$; $p<0,001$) параметара. Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (**) статистички значајна разлика ($p<0,01$) (Spearman's Correlation)

Затим су анализиране вредности параметара пародонтопатије у групи испитаника са пародонтопатијом и групи здравих испитаника. За корелацију користили смо Spearman-ов тест корелације. Поређењем вредности параметара пародонтопатије детектовали смо значајну позитивну корелацију између вредности CAL-BOP ($r=0,80$; $p<0,001$), CAL-PPD ($r=0,84$; $p<0,001$), CAL-RBL ($r=0,88$; $p<0,001$). То потврђује да су крварење на сондирање, дубина пародонталног џепа и ресорпција алвеоларне кости веће што је већи губитак припојног епитела. Такође, вредности BOP имале су јаку позитивну корелацију са PPD ($r=0,75$; $p<0,001$) и са RBL ($r=0,81$; $p<0,001$) и имале су статистички значајну позитивну корелацију. Дубина пародонталног џепа је била у јакој позитивној корелацији са радиографским губитком алвеоларне кости ($r=0,85$; $p<0,001$) (Фигура 11).

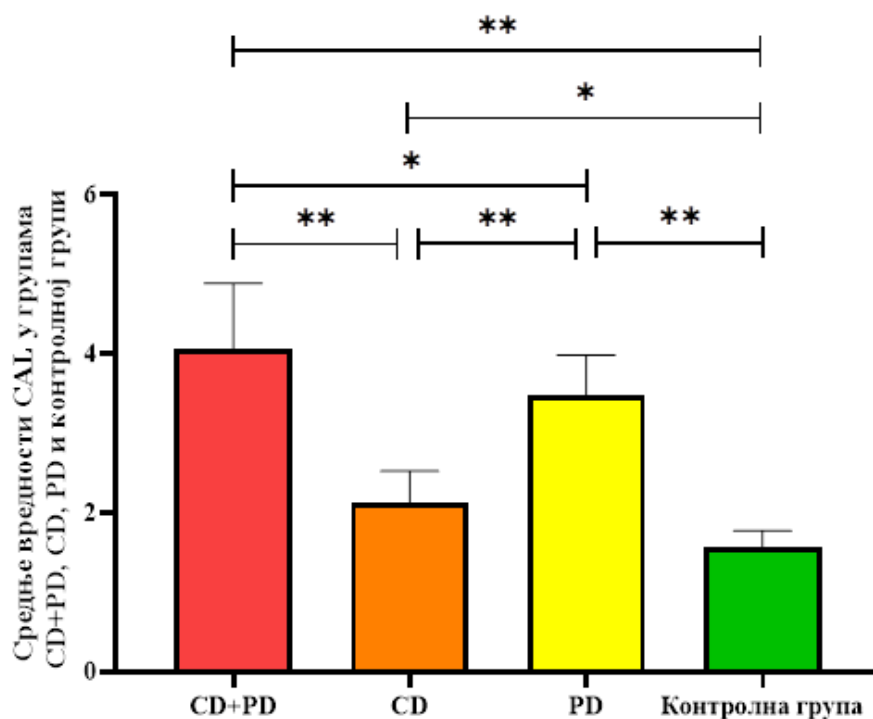


Фигура 11. Корелација параметара (CAL, BOP, PPD и RBL) пародонтопатије у групи испитаника са пародонтопатијом и групи здравих испитаника.

Статистички значајна корелација приказана је између средњих вредности CAL-BOP ($r=0,80$; $p<0,001$), CAL-PPD ($r=0,84$; $p<0,001$), CAL-RBL ($r=0,88$; $p<0,001$), BOP-PPD ($r=0,75$; $p<0,001$), BOP-RBL ($r=0,81$; $p<0,001$) и PPD-RBL ($r=0,85$; $p<0,001$) параметара. Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (**) статистички значајна разлика ($p<0,01$) (Spearman's Correlation)

Након корелације, анализирали смо средње вредности параметара (CAL, BOP, PPD и RBL) пародонтопатије код свих испитаника (78 испитаника) и упоредили вредности по групама (прва – испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, друга – испитаници са Кроновом болешћу, трећа – испитаници са пародонтопатијом и четврта – здрави испитаници). За добијање резултата користили смо Kruskal-Wallis тест за непараметарске варијабле. Како бисмо установили да ли постоји статистички значајна разлика међу групама са већом прецизношћу учињен је и Bonferroni-ев тест корекције за међугрупна вишеструка поређења. За сваки параметар пародонтопатије резултати су представљени фигурама.

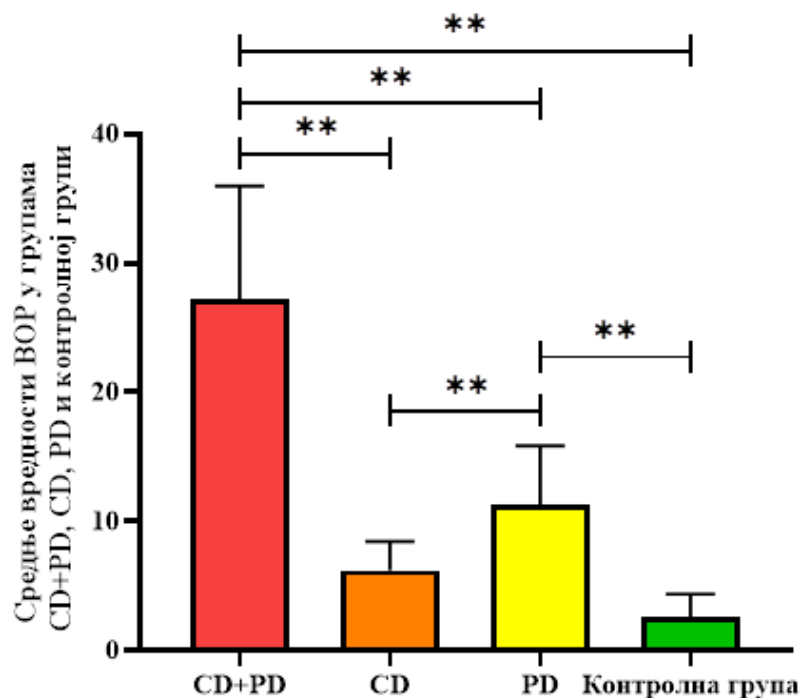
Поређењем средњих вредности CAL у све четири наведене групе, представљена је статистички значајна разлика између параметара CAL по групама, односно значајно веће растојање од цементно-глеђне границе до епителног припоја код испитаника оболелих од Кронове болести и пародонтопатије ($4,05 \pm 0,83 \text{ mm}$) и испитаника са пародонтопатијом који нема Кронову болест ($3,47 \pm 0,52 \text{ mm}$) ($p < 0,001$). Значајно већа разлика детектована је и између испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом и остале две групе, испитаници са Кроновом болешћу без пародонтопатије ($2,12 \pm 0,40 \text{ mm}$) ($p < 0,001$) и групе здравих испитаника ($1,57 \pm 0,21 \text{ mm}$) ($p < 0,001$). Показана је и значајност између групе испитаника са пародонтопатијом и испитаника са Кроновом болешћу ($p < 0,001$), али и групе здравих испитаника ($p < 0,001$). Сви наведени резултати приказани су у Фигури 12.



Фигура 12. Растојање од цементно-глеђне границе до епителног припоја у свим групама испитаника.

Значајно веће одстојање приказано је код оболелих од Кронове болести и пародонтопатије у односу на испитанике са Кроновом болешћу без пародонтопатије ($p < 0,001$); између групе испитаника са пародонтопатијом испитаника са Кроновом болешћу без пародонтопатије ($p < 0,001$); између групе испитаника са пародонтопатијом и контролне групе ($p < 0,001$). Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (*) статистички значајна разлика ($p < 0,05$); (**) статистички значајна разлика ($p < 0,01$) (Kruskal-Wallis's и Bonferroni's correction)

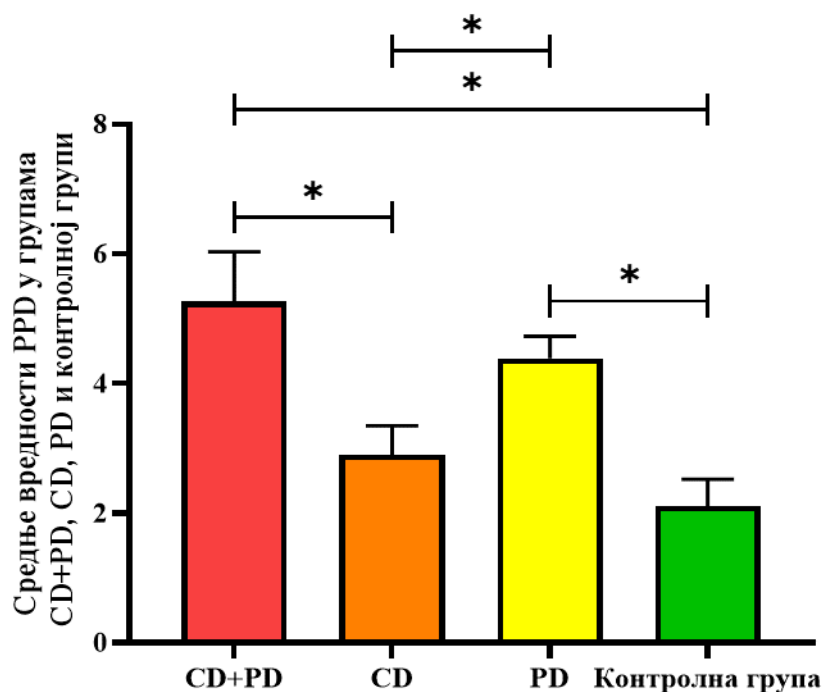
Испитиване су и средње вредности ВОР по свим групама коришћењем Kruskal-Wallis теста. Детектована је статистички значајна разлика између испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом ($27,17 \pm 8,81\%$) и испитаника са Кроновом болешћу ($6,2 \pm 2,24\%$) ($p < 0,001$), испитаника са пародонтопатијом ($11,27 \pm 4,59\%$) ($p < 0,001$) и групом здравих испитаника ($2,53 \pm 1,85\%$) ($p < 0,001$). То указује на мање крварење код испитаника који немају дијагнозу Кронове болести, али у већој мери је то код испитаника који немају пародонтопатију. Постоји и статистички значајна разлика између група испитаника са пародонтопатијом и групе здравих испитаника ($p < 0,001$), а између група оболелих од Кронове болести и групе здравих испитаника нису биле значајно веће вредности крварења десни ($p = 0,217$) (Фигура 13).



Фигура 13. Крварење при сондирању у свим групама испитаника.

Значајно више вредности крварења на сондирање показане су у групи оболелих од Кронове болести и пародонтопатије у односу на остале три групе ($p < 0,001$), затим испитаника оболелих од Кронове болести и групе са пародонтопатијом, као и групе са пародонтопатијом и контролне групе. Вредности између CD и контролне групе нису достигле статистичку значајност ($p = 0,217$). Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (**) статистички значајна разлика ($p < 0,01$) (Kruskal-Wallis's и Bonferroni's correction)

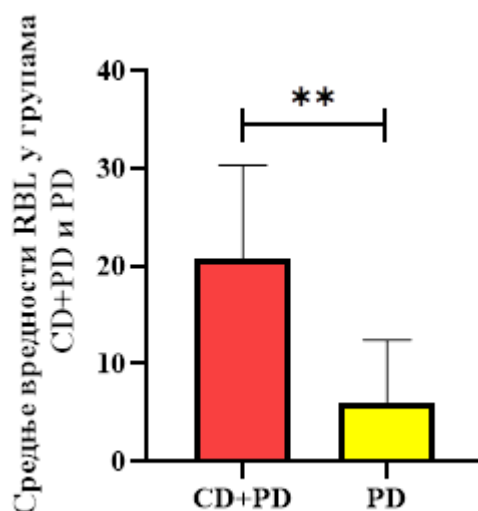
Да бисмо утврдили да постоји статистички значајна разлика између средњих вредности растојања од ивице маргиналне гингиве до дна гингивалног сулкуса/пародонталног цепа у свим групама испитаника, користили смо Kruskal-Wallis тест за непараметарске варијабле и Bonferroni-ев тест корекције за међугрупна вишеструка поређења. Детектована је значајна разлика дубине сулкуса/пародонталног цепа између свих група, чиме се потврђује да је растојање од ивице маргиналне гингиве до епителног (PPD) припоја значајно веће код оболелих од Кронове болести и пародонтопатије ($5,27 \pm 0,76\text{mm}$) у односу на остале три групе испитаника, испитаника са Кроновом болешћу ($2,90 \pm 0,44\text{mm}$) ($p < 0,001$) и контролном групом ($2,11 \pm 0,42\text{mm}$) ($p < 0,001$). Статистичка значајност показана је и између испитаника са Кроновом болешћу и испитаника са пародонтопатијом ($4,39 \pm 0,35\text{mm}$) ($p = 0,003$), као и испитаника са пародонтопатијом и контролне групе ($p < 0,001$) (Фигура 14).



Фигура 14. Растојање од ивице маргиналне гингиве до дна гингивалног сулкуса/пародонталног цепа код свих група испитаника.

Вредности растојања од ивице маргиналне гингиве до дна гингивалног сулкуса/пародонталног цепа код оболелих од Кроне болести са пародонтопатијом статистички је значајно већа у односу на оболеле од Кроне болести ($p < 0,001$) и контролне групе ($p < 0,001$); испитаника са Кронеовом болешћу и испитаника са пародонтопатијом ($p = 0,003$); испитаника са пародонтопатијом и контролне групе ($p < 0,001$). Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (*) статистички значајна разлика ($p < 0,01$) (Kruskal-Wallis's и Bonferroni's correction)

За детектовање значајно повећаног губитка алвеоларне кости код оболелих од Кроне болести и пародонтопатије ($20,67 \pm 9,66$) у односу на испитанике са пародонтопатијом ($6,07 \pm 6,37$), користили смо Mann Whitney U тест, којим се показала статистички значајна разлика ($p < 0,001$). Између група пацијената који нису имали PD није било статистички значајне разлике (Фигура 15).



Фигура 15. Радиографски детектован губитак кости код свих група испитаника. Поређењем средњих вредности детектована је статистички значајно већа ресорпција кости код оболелих од Кронове болести. Приказане су средње вредности $\pm$ стандардна девијација (mean $\pm$ SD); (*) статистички значајна разлика ($p < 0,01$) (Kruskal-Wallis тест)

4.5. Анализа концентрација цитокина

У овом делу истраживања анализирали смо концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α добијених из 4 врсте узорка (серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности) код свих испитаника (78 испитаника) и упоредили вредности по групама испитаника. Прву групу чинили су испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, другу групу испитаници са Кроновом болешћу, трећу групу испитаници са пародонтопатијом и четврту здрави испитаници. За добијање резултата користили смо Kruskal-Wallis тест. Представљени су резултати у табелама по врсти узорка из кога су цитокини изоловани.

Анализиране су серумске концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α код свих испитаника у све четири групе. У Табели 6 су представљене све вредности медијане и минималне и максималне вредности, где се може видети да су вредности концентрације цитокина у серуму значајно више у групама испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу и пародонтопатијом него код здравих.

Између прве и друге групе испитаника, статистички значајна разлика забележена је за вредности IL-1 (13012,05 vs. 6528,40pg/ml; $p < 0,001$), IL-6 (691,14 vs. 286,16pg/ml; $p < 0,001$), IL-10 (85,50 vs. 765,00pg/ml; $p < 0,001$), IL-17 (744,17 vs. 272,93pg/ml; $p < 0,001$), IFN- γ (447,23 vs. 116,38pg/ml; $p < 0,001$) и TNF- α (481,00 vs. 157,83pg/ml; $p < 0,001$). Вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α су статистички значајно више код испитаника са Кроновом болешћу (прве две групе) у односу на испитанике без Кронове болести (трећа и четврта група) (Табела 6). Вредности IL-4 се нису статистички разликовале по групама ($p = 0,008$).

Табела 6. Концентрације IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у серуму

Цитокин (pg/ml)	Кронова болест + пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (а)	Кронова болест (медијана, минимум максимум) (б)	Пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (в)	Контролна група (медијана, минимум максимум) (г)	Р
IL-1	13012,05 (7367,82-48117,15) ^{б,в,г}	6528,40 (3837,61-17977,31) ^{а,в,г}	0,00 (0,00-218,00) ^{а,б}	0,00 (0,00-58,89) ^{а,б}	p<0,001
IL-4	2,79 (0,00-77,01)	9,99 (0,00-71,97)	0,00 (0,00-56,00)	0,00 (0,00-11,24)	p=0,008
IL-6	691,14 (0,00-1003,64) ^{б,в,г}	286,16 (133,47-433,47) ^{а,в,г}	0,00 (0,00-138,16) ^{а,б}	0,00 (0,00-41,96) ^{а,б}	p<0,001
IL-10	85,50 (0,00-1333,09) ^б	765,00 (77,00-2343,00) ^{а,в,г}	0,00 (0,00-77,56) ^б	0,00 (0,00-4,63) ^б	p<0,001
IL-17	744,17 (600,50-998,13) ^{б,в,г}	272,93 (188,49-467,17) ^{а,в,г}	0,00 (0,00-316,58) ^{а,б}	0,00 (0,00-61,60) ^{а,б}	p<0,001
IFN-γ	447,23 (100,71-960,96) ^{б,в,г}	116,38 (0,00-400,47) ^а	0,11 (0,00-219,63) ^а	0,00 (0,00-80,11) ^а	p<0,001
TNF-α	481,00 (291,67-686,33) ^{б,в,г}	157,83 (00,00-547,17) ^{а,в,г}	0,00 (0,00-97,08) ^{а,б}	0,00 (0,00-26,28) ^{а,б}	p<0,001

а,б,в,г – обележје групе са којом постоји статистички значајна разлика

Вредности су добијене анализирањем узорака испитаника из све четири групе (укупно 78 испитаника), а за добијање статистичких резултата коришћен је Kruskal Wallis-ов тест. Обзиром да је између група постојало више вредности *p* обзиром на већи број група, у последњој колони уписана је највиша добијена вредност статистичке значајности

Затим смо анализирали све концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α изолованих их узорака пљувачке и упоредили по групама. За анализу статистичке значајности користили смо Kruskal-Wallis тест. Добијене резултате представили смо вредностима медијане, минимума и максимума у Табели 7, а показана је статистичка значајност за све испитиване цитокине.

Анализом концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у пљувачки код свих испитаника у четири групе могу се видети значајно више вредности у групама испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу и пародонтопатијом него у контролној групи (Табела 7). Саливарне вредности IL-1 у другој групи (2621,00pg/ml) су статистички значајно више у односу на прву (1000,00pg/ml), трећу (6,00pg/ml) и четврту (0,50pg/ml) групу ($p=0,004$). Вредности IL-4 су биле највише у првој групи (56,00pg/ml), а статистички значајно више у односу на другу (21,00pg/ml), трећу (5,50pg/ml) и четврту (2,00pg/ml) групу ($p=0,006$). Вредности IL-6 у другој групи су биле највише (1008,00pg/ml) и статистички значајно више у односу на прву (882,50pg/ml), трећу (199,50pg/ml) и четврту (2,00pg/ml) групу ($p=0,002$). За вредности IL-10 забележене су статистички више вредности медијане у другој групи (57,50pg/ml) у односу на трећу (15,50pg/ml) и четврту (00,00pg/ml) групу ($p=0,001$). Медијана IL-17 била је статистички значајно нижа код здравих испитаника (0,00pg/ml) у односу на прву (987,00pg/ml), другу (993,00pg/ml) и трећу (733,00pg/ml) групу ($p=0,003$). Медијана IFN- γ била је статистички значајно нижа у контролној групи (0,00pg/ml) у односу на другу (1007,50pg/ml) и трећу (1209,00pg/ml), али је занимљив податак да је медијана прве групе (609,00pg/ml) значајно нижа у односу на другу групу ($p=0,003$). Саливарне вредности

TNF- α су значајно више у другој групи (765,50pg/ml) у односу на трећу (209,50pg/ml) и четврту (2,17pg/ml) групу ($p=0,001$).

Табела 7. Концентрације IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у пљувачци

Цитокин (pg/ml)	Кронова болест + пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (а)	Кронова болест (медијана, минимум максимум) (б)	Пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (в)	Контролна група (медијана, минимум максимум) (г)	Р
IL-1	1000,00 (0,00-6540,00) ^б	2621,00 (0,00-8765,00) ^{а,в,г}	6,00 (0,00-89,00) ^б	0,50 (0,00-32,00) ^б	p=0,004
IL-4	56,00 (0,00-223,00) ^{б,в,г}	21,00 (0,00-89,00) ^а	5,50 (0,00-13,00) ^а	2,00 (0,00-9,00) ^а	p=0,006
IL-6	882,50 (0,00-1009,00) ^б	1008,00 (0,00-5432,00) ^{а,в,г}	199,50 (0,00-576,00) ^б	2,00 (0,00-12,00) ^б	p=0,002
IL-10	26,50 (0,00-109,00)	57,50 (0,00-234,00) ^{в,г}	15,50 (0,00-65,00) ^б	00,00 (0,00-15,00) ^б	p=0,001
IL-17	987,00 (0,00-1987,00) ^г	993,00 (0,00-4321,00) ^г	733,00 (0,00-2876,00) ^г	0,00 (0,00-19,91) ^{а,б,в}	p=0,003
IFN-γ	609,00 (0,00-2321,00) ^б	1007,50 (0,00-5764,00) ^{а,г}	1209,00 (0,00-3422,00) ^г	0,00 (0,00-32,00) ^{б,в}	p=0,003
TNF-α	406,50 (0,00-876,00)	765,50 (0,00-5432,00) ^{в,г}	209,50 (0,00-564,00) ^б	2,17 (0,00-45,73) ^б	p=0,001

а,б,в,г – обележје групе са којом постоји статистички значајна разлика

Вредности су добијене анализирањем узорака испитаника из све четири групе (укупно 78 испитаника). За детектовање статистичке значајности коришћен је Kruskal-Wallis-ов тест.

Обзиром да је између група постојало више вредности p обзиром на већи број група, у последњој колони уписана је највиша добијена вредност статистичке значајности

У наредном кораку истраживања анализирали смо концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорака фецеса. Показали смо да су концентрације цитокина више код испитаника са Кроновом болешћу (са и без пародонтопатије) и испитаника са пародонтопатијом у односу на контролну групу. Користили смо Kruskal-Wallis-ов тест за поређење бројчаних варијабли по групама.

Резултати добијени спровођењем анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у узорцима фецеса, показују значајно више вредности у групи испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом и групи испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике са пародонтопатијом и контролну групу (Табела 8). Вредности IL-1 биле су значајно више у другој групи (5213,07pg/ml) у односу на трећу (993,50pg/ml) и четврту (0,00pg/ml) групу ($p=0,008$). У првој групи (6095,55pg/ml), вредности IL-10 су биле статистички значајно више ($p=0,008$) него у трећој (981,50pg/ml) и четвртој (20,82pg/ml) групи. Медијане IFN- γ прве (201,94pg/ml) и друге (212,93pg/ml) групе статистички су значајно више него у контролној групи ($p=0,003$). Вредности TNF- α у контролној групи (0,11pg/ml) је статистички значајно нижа ($p=0,002$) у односу на прву (3339,08pg/ml), другу (3044,00pg/ml) и трећу (975,50pg/ml) групу. Медијане IL-4, IL-6 и IL-17 се нису статистички значајно разликовале по групама ($p>0,05$).

Табела 8. Концентрације IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α и IFN-γ у фецесу

Цитокин (pg/ml)	Кронова болест + пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (а)	Кронова болест (медијана, минимум максимум) (б)	Пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (в)	Контролна група (медијана, минимум максимум) (г)	р
IL-1	4184,42 (0,00-28327,60)	5213,07 (0,00-70110,52) ^{б,г}	993,50 (0,00-5432,00) ^б	0,00 (0,00-77,56) ^б	p=0,008
IL-4	65,00 (0,00-119,00)	43,00 (0,00-965,00)	59,50 (0,00-999,00)	13,00 (0,00-23,00)	p>0,05
IL-6	3140,41 (0,00-24356,00)	1511,12 (603,17-108936,16)	410,36 (0,00-65,18)	0,00 (0,00-97,08)	p>0,05
IL-10	6095,55 (0,00-115634,00) ^{б,г}	2179,47 (0,00-17650,00)	981,50 (0,00-3200,00) ^а	20,82 (10,64-70,22) ^а	p=0,008
IL-17	612,00 (18,00-1876,00)	558,83 (0,00-8767,00)	90,96 (0,00-1987,10)	11,62 (0,00-17,98)	p>0,05
IFN-γ	201,94 (0,00-1190,31) ^{б,г}	212,93 (0,00-663,16) ^г	19,00 (0,00-1000,00) ^а	0,00 (0,00-19,13) ^{а,б}	p=0,003
TNF-α	3339,08 (0,00-9866,07)	3044,00 (0,00-8760,00)	975,50 (0,00-3432,00)	0,11 (0,00-55,09)	p=0,002

а,б,в,г – обележје групе са којом постоји статистички значајна разлика

Вредности су добијене анализом узорака фецеса свих испитаника из све четири групе (укупно 78 испитаника). За детектовање статистичке значајности коришћен је Kruskal Wallis-ов тест.

Обзиром да је између група постојало више вредности *p* обзиром на већи број група, у последњој колони уписана је највиша добијена вредност статистичке значајности

Затим смо анализирали концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ и TNF-α из узорака сулкусне течности по групама. Користили смо Kruskal Wallis-ов тестом за анализу добијених резултата. Поређењем резултата добијених спровођењем анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ и TNF-α у узорцима сулкусне течности, детектовали смо значајно више вредности код оболелих од Кронове болести у односу на испитанике без Кронове болести (Табела 9).

Вредности IL-1 у сулкусној течности биле су статистички значајно више у другој групи (2537,00pg/ml) испитаника у односу на прву (526,50pg/ml), трећу (15,50pg/ml) и четврту (1,00pg/ml) групу ($p<0,001$). Медијане IL-4 су значајно више у групи испитаника са Кроновом болешћу (21,00pg/ml у првој и 46,00pg/ml у другој групи) у односу на контролну групу (2,50pg/ml) ($p=0,004$). Вредности IL-6 су биле највише код испитаника у другој групи (1188,50pg/ml), статистички значајно више него у првој (559,50pg/ml), трећој (338,50pg/ml) и четвртој (10,00pg/ml) групи ($p<0,001$). Вредности IL-17 у контролној групи (0,00pg/ml) биле су статистички значајно ниже у односу на прву (1887,00pg/ml), другу (1470,00pg/ml) и трећу (888,00pg/ml) групу ($p=0,001$). Вредности IFN-γ су биле статистички значајно ниже у контролној (0,00pg/ml) него у првој (1703,50pg/ml), другој (1931,50pg/ml) и трећој (1331,50pg/ml) групи ($p<0,001$). Вредности TNF-α у контролној групи (0,09pg/ml) су биле статистички значајно ниже у поређењу са првом (556,00pg/ml), другом (1000,00pg/ml) и трећом (338,50/ml) групом ($p<0,001$). Само су вредности IL-10 биле укупно више у другој и четвртој групи, али без статистички значајне разлике ($p>0,05$). То указује на повишене вредности овог цитокина код особа

без пародонтопатије, односно више вредности овог цитокина код испитаника са мањим степеном инфламације.

Табела 9. Концентрације IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у сулкусној течности

Цитокин (pg/ml)	Кронова болест + пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (а)	Кронова болест (медијана, минимум максимум) (б)	Пародонтопатија (медијана, минимум максимум) (в)	Контролна група (медијана, минимум максимум) (г)	р
IL-1	526,50 (0,00-1000,00) ^б	2537,0 (0,00-5688,00) ^{а,в,г}	15,50 (0,00-45,00) ^б	1,00 (0,00-34,00) ^б	р<0,001
IL-4	21,00 (0,00-198,00) ^г	46,00 (0,00-145,00) ^г	55,00 (0,00-113,00)	2,50 (0,00-15,00) ^{а,б}	р=0,004
IL-6	559,50 (0,00-1087,00) ^{б,г}	1188,50 (0,00-2332,00) ^{а,в,г}	338,50 (129,00-521,00) ^б	10,00 (0,00-38,00) ^{а,б}	р<0,001
IL-10	33,00 (0,00-100,00)	92,00 (0,00-378,00)	22,50 (0,00-56,00)	0,00 (0,00-457,56)	р>0,05
IL-17	1887,00 (0,00-2876,00) ^{в,г}	1470,00 (0,00-3450,00) ^г	888,00 (0,00-1765,00) ^{а,г}	0,00 (0,00-58,89) ^{а,б,в}	р=0,001
IFN-γ	1703,50 (0,00-2678,00) ^г	1931,50 (0,00-4964,00) ^г	1331,50 (899,00-4221,00) ^г	0,00 (0,00-60,11) ^{а,б,в}	р<0,001
TNF-α	556,00 (0,00-1001,00) ^г	1000,00 (0,00-4002,00) ^г	338,50 (0,00-900,00) ^{б,г}	0,09 (0,00-45,63) ^{а,б,в}	р<0,001

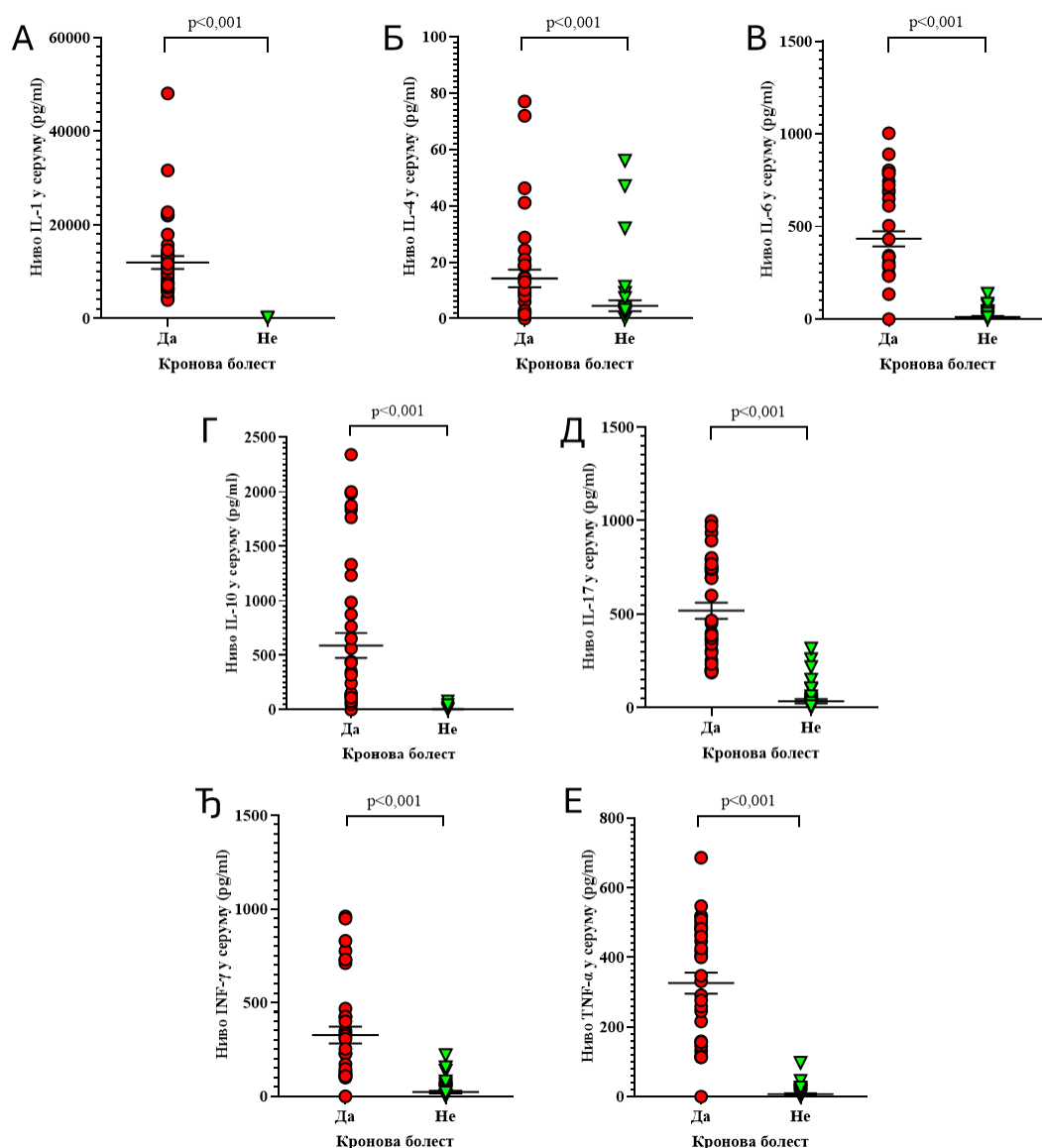
а,б,в,г – обележје групе са којом постоји статистички значајна разлика

Значајно више вредности добијене су, анализом узорака свих испитаника из све четири групе (укупно 78 испитаника), у прве три групе у односу на контролну групу, осим IL-10. За детектовање статистичке значајности коришћен је Kruskal Wallis-ов тест. Обзиром да је између група постојало више вредности *р* обзиром на већи број група, у последњој колони уписана је највиша добијена вредност статистичке значајности

4.6. Анализа концентрације цитокина код испитаника са Кроновом болешћу и испитаника без Кронове болести

За прецизније приказивање значајне разлике између концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности код испитаника са Кроновом болешћу и без Кронове болести, поредили смо средње вредности концентрација свих наведених цитокина и поредили их у две наведене групе испитаника. За добијање резултата користили смо Mann Whitney U тест.

Поређењем средњих вредности концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у серуму, показана је статистички значајно виша концентрација у групи испитаника који имају Кронову болест у односу на испитанике без Кронове болести (р<0,001). Резултат поређења вредности сваког од наведених цитокина у две групе испитаника приказан је у Фигури 16.

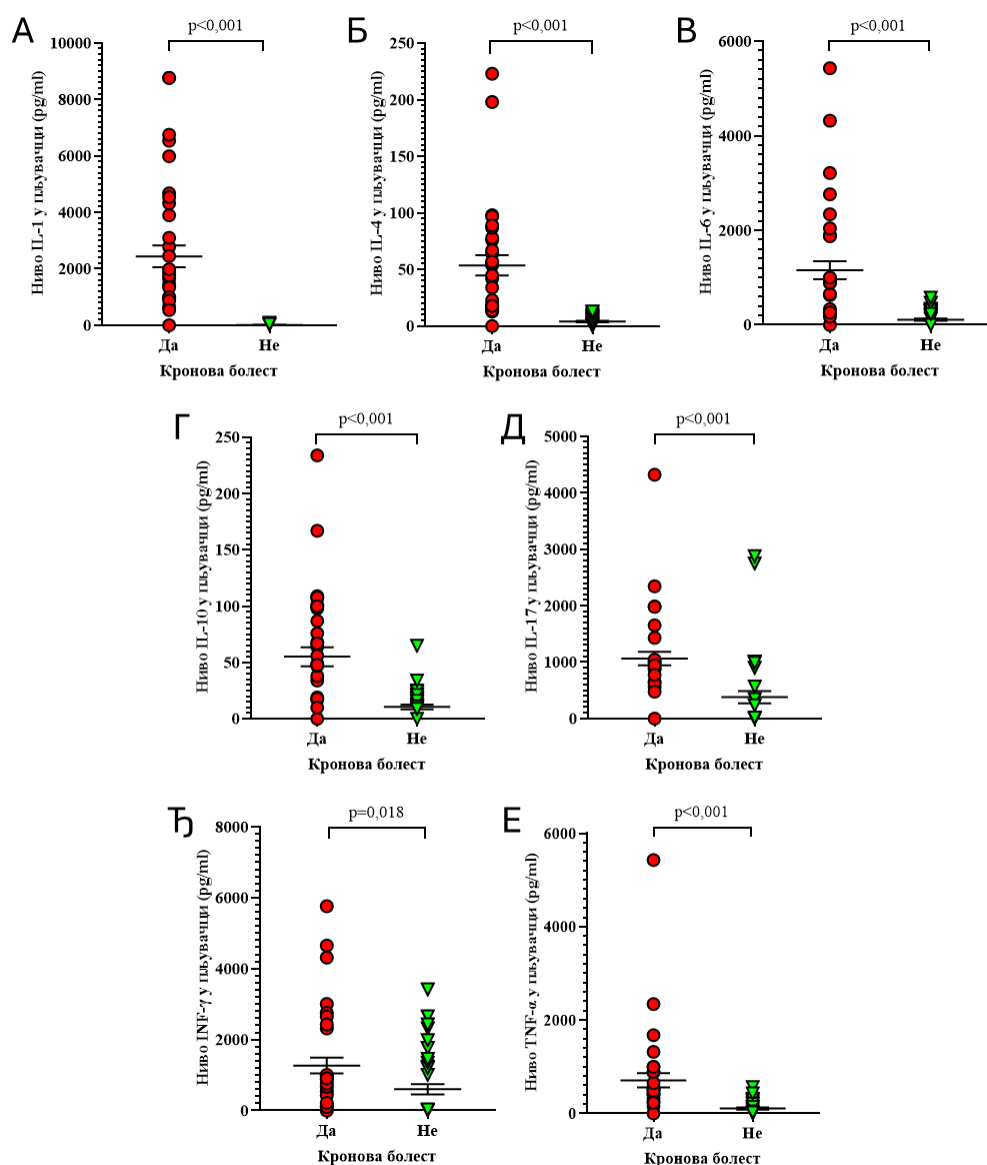


Фигура 16. Анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у серуму код испитаника код којих је дијагностикована Кророва болест и код испитаника без дијагнозе Кророве болести

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitney U тестом. А: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-1 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (11964,18 vs. 17,64; $p < 0,001$); Б: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-4 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (14,19 vs. 4,49; $p < 0,001$); В: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-6 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (433,77 vs. 12,67; $p < 0,001$); Г: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-10 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (589,99 vs. 4,12; $p < 0,001$); Д: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-17 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (518,95 vs. 34,75; $p < 0,001$); Ѕ: Статистички више вредности концентрације цитокина IFN- γ у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (327,70 vs. 23,33; $p < 0,001$); Е: Статистички више вредности концентрације цитокина TNF- α у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (325,82 vs. 7,10; $p < 0,001$)

Затим смо упоредили средње вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ изолованих их узорака пљувачке и упоредили по групама испитаника са Кроновом болешћу и без Кронове болести. За добијање резултата користили смо Mann-Whitney U тест.

Анализирање средњих вредности концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у пљувачци, детектоване су статистички значајно више концентрације цитокина у групи испитаника који имају Кронову болест у односу на испитанике без Кронове болести ($p < 0,001$). Резултат поређења наведених цитокина у пљувачци у две групе испитаника, приказан је графички, посебно за сваки испитивани цитокин (Фигура 17).

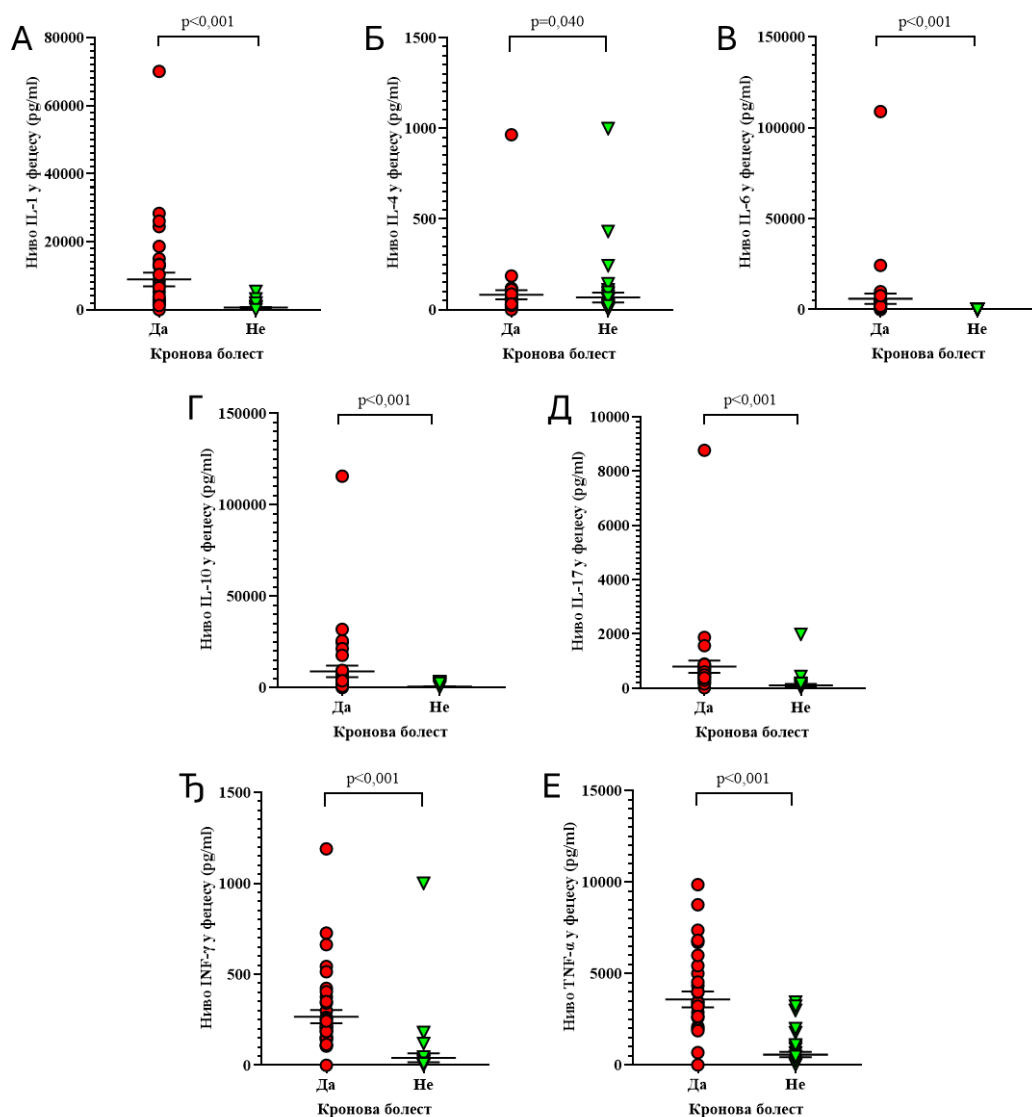


Фигура 17. Анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у пљувачци код испитаника са Кроровом болешћу и испитаника без Кророве болести

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitney U тестом. А: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-1 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (2440,42 vs. 10,05; $p < 0.001$); Б: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-4 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (53,61 vs. 2,86; $p < 0.001$); В: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-6 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (1156,95 vs. 111,69; $p < 0.001$); Г: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-10 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (55,13 vs. 10,55; $p < 0.001$); Д: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-17 у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (1064,05 vs. 380,29; $p < 0.001$); Ђ: Статистички више вредности концентрације цитокина IFN- γ у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (1270,11 vs. 935,92; $p < 0.001$); Е: Статистички више вредности концентрације цитокина TNF- α у серуму испитаника са дијагнозом Кророве болести у односу на испитанике без дијагнозе Кророве болести (710,32 vs. 107,35; $p < 0.001$)

Да бисмо установили да ли постоји значајно виша вредност цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у узорцима фецеса код испитаника са Кроновом болешћу у односу на групу испитаника без Кронове болести, користили смо Манн-Whitney U тест. Добијени резултат указује да су вредности знатно више код испитаника са Кроновом болешћу (Фигура 18).

Анализирањем средњих вредности концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у фецесу, потврђено је да су вредности свих испитиваних цитокина значајно више у организму испитаника са Кроновом болешћу ($p < 0,001$), односно вишим степеном инфламације у организму. Статистичка значајност представљена је графички за сваки цитокин посебно (Фигура 18).

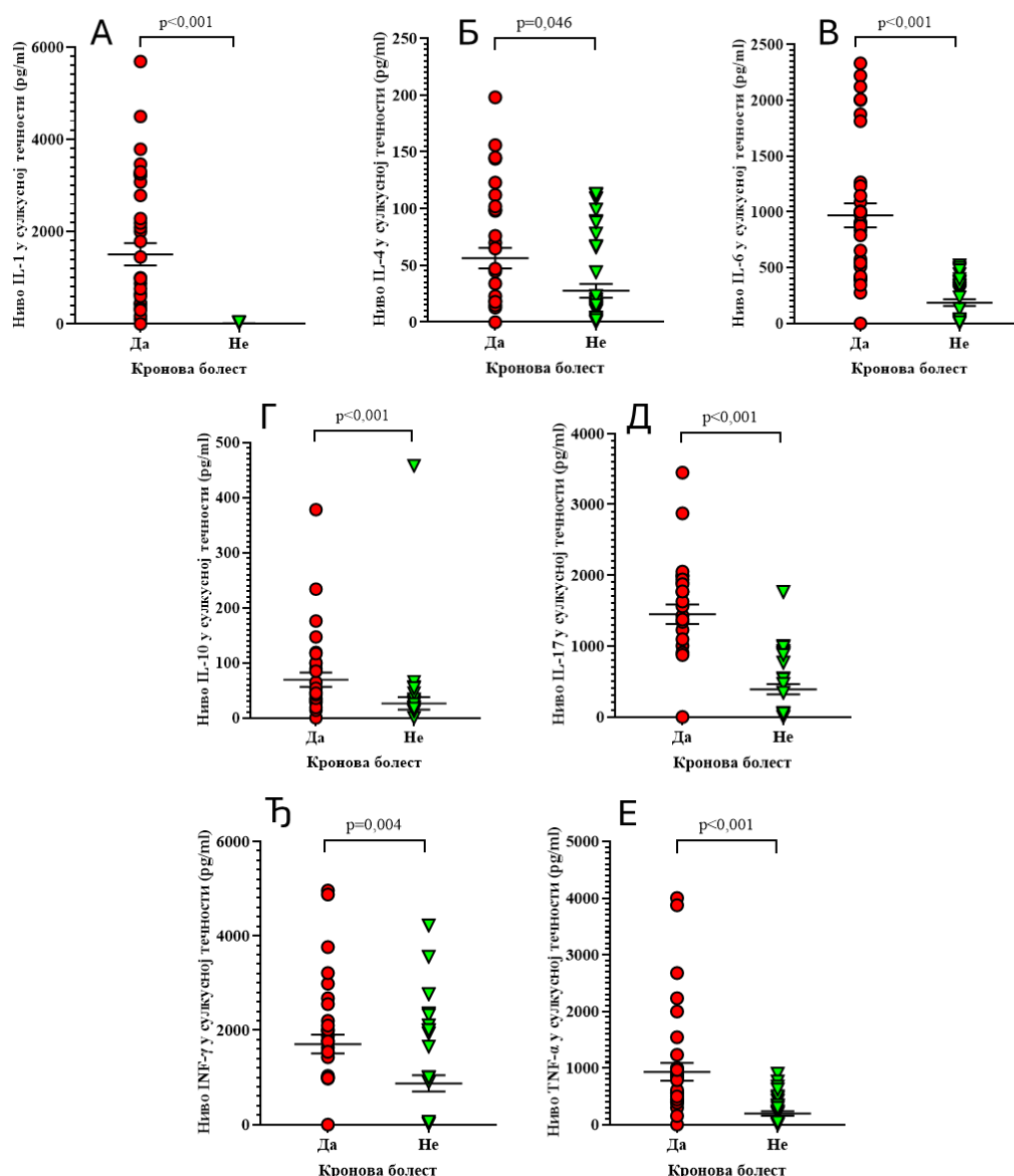


Фигура 18. Анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у фецесу код испитаника са Кроновом болешћу и испитаника без Крнове болести

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitney U тестом. А: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-1 у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (8909,72 vs. 648,68; $p < 0,001$); Б: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-4 у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (82,89 vs. 67,60; $p < 0,001$); В: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-6 у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (5972,22 vs. 11,02; $p < 0,001$); Г: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-10 у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (8853,00 vs. 609,12; $p < 0,001$); Д: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-17 у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (796,51 vs. 110,97; $p < 0,001$); Ђ: Статистички више вредности концентрације цитокина IFN- γ у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (267,52 vs. 41,13; $p < 0,001$); Е: Статистички више вредности концентрације цитокина TNF- α у серуму испитаника са дијагнозом Крнове болести у односу на испитанике без дијагнозе Крнове болести (3584,21 vs. 565,46; $p < 0,001$)

На крају анализирања концентрације цитокина, урађено је и поређење концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у сулкусној течности код испитаника са Кроровом болешћу и без Кророве болести. Поредили смо средње вредности свих испитиваних цитокина изолованих из сулкусне течности и поредили их у две наведене групе испитаника. Статистичка обрада података учињена је коришћењем Mann Whitney U теста за поређење непараметарских бројчаних варијабли.

Поређењем средњих вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ у сулкусној течности, уочена је статистички значајно виша вредност у групи испитаника који имају Кророву болест у односу на испитанике без Кророве болести ($p < 0,001$). Поређење концентрација сваког од наведених цитокина представљена је графички (Фигура 19).



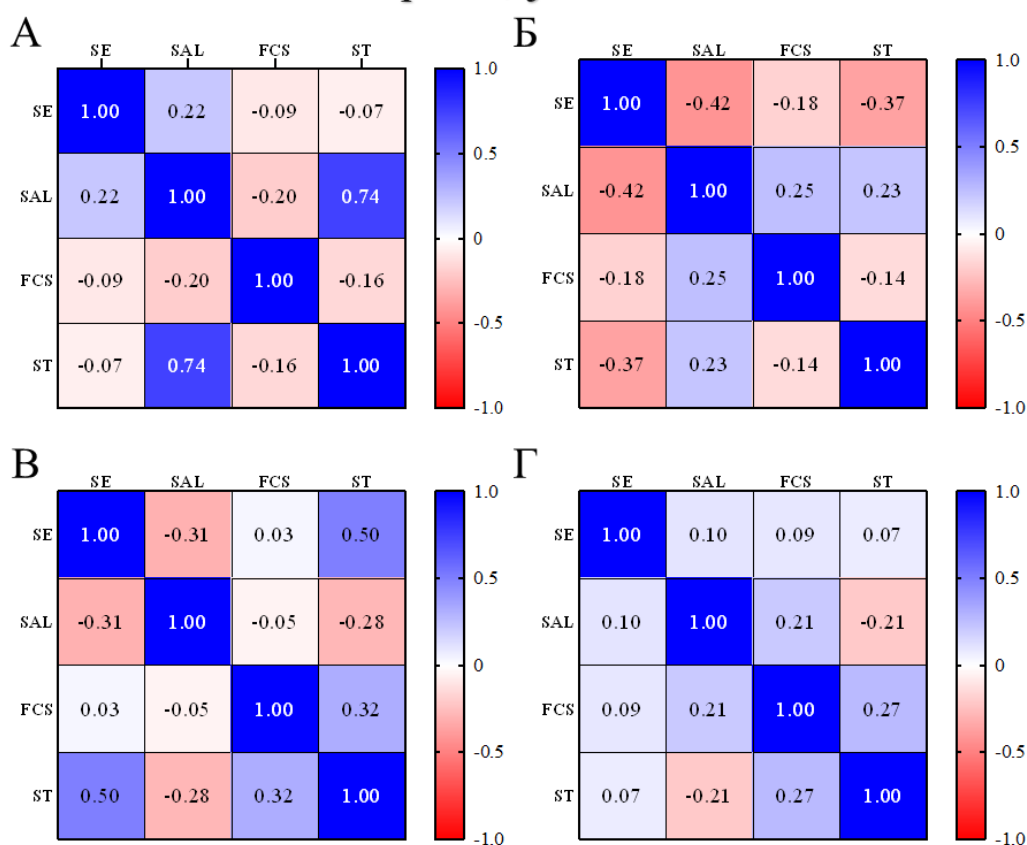
Фигура 19. Анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у сулкусној течности код испитаника са Кроновом болешћу и испитаника без Кроне болести. Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitney U тестом. А: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-1 у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (1508,68 vs. 9,76; p < 0,001); Б: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-4 у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (56,42 vs. 27,68; p < 0,001); В: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-6 у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (968,50 vs. 185,83; p < 0,001); Г: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-10 у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (69,32 vs. 26,29; p < 0,001); Д: Статистички више вредности концентрације цитокина IL-17 у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (1450,11 vs. 391,76; p < 0,001); Ђ: Статистички више вредности концентрације цитокина IFN- γ у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (1707,55 vs. 874,33; p < 0,001); Е: Статистички више вредности концентрације цитокина TNF- α у серуму испитаника са дијагнозом Кроне болести у односу на испитанике без дијагнозе Кроне болести (931,97 vs. 197,17; p < 0,001).

4.7. Корелација вредности цитокина у зависности од врсте узорка

Израдом теста корелације одређених параметара добија се резултат њиховог односа, који може бити позитиван или негативан, без значаја, умерен или јак, статистички значајан или не. Корелацијом вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из више различитих узорака (серум, пљувачка, фецес и сулкусна течност) показали смо да ли постоји значајан однос који може допринети у дијагностици или лечењу пацијента. У овом случају, за непараметарске бројчане варијабле користили смо Spearman-ов тест корелације. Добијена је статистички значајна корелација за све цитокине између група испитаника. Испитаници су подељени у четири групе, испитаници који имају Кронову болест и пародонтопатију (прва група), испитаници који имају Кронову болест (друга група), испитаници са пародонтопатијом (трећа група) и здрави испитаници (четврта/контролна група). Сви резултати корелације приказани су графички.

Коришћењем Spearman-овог теста корелације за вредности IL-1 у групи испитаника са Кроновом болешћу са пародонтопатијом ($r=0,74$; $p<0,001$) и у групи испитаника са пародонтопатијом ($r=0,50$; $p=0,024$) добијена је статистички значајна, јака, позитивна корелација. То значи да је вредност IL-1 у сулкусној течности већа када је вредност истог већа у пљувачци (Фигура 20).

Корелација IL-1

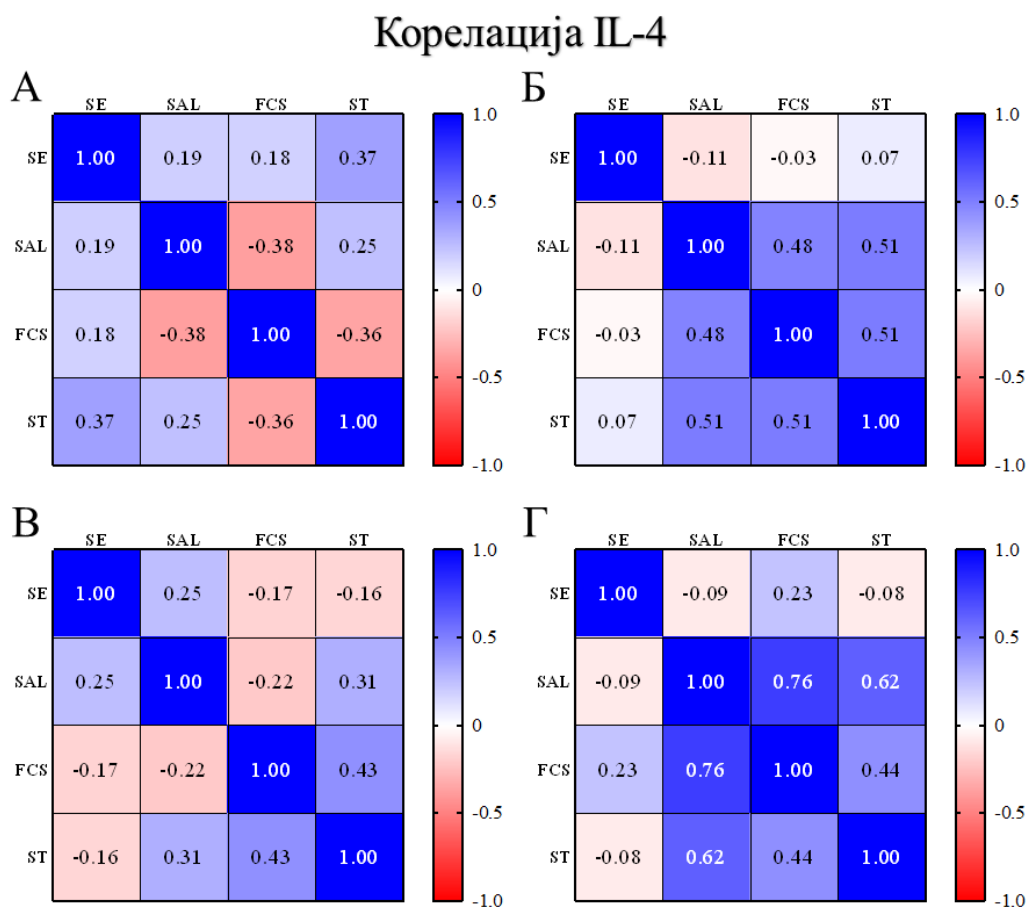


Фигура 20. Приказ корелације вредности IL-1 у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације. Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена јачином боја, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

- (А) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-1 у пљувачци и сулкусној течности у групи испитаника који имају Кронову болест и пародонтопатију ($p < 0,001$);
- (Б) није нађена значајна корелација за концентрације IL-1 у групи испитаника који имају Кронову болест;
- (В) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-1 у серуму и сулкусној течности у групи испитаника који имају пародонтопатију ($p = 0,024$);
- (Г) није нађена значајна корелација за концентрације IL-1 у контролној групи

Затим је спроведен Spearman-ов тест корелације вредности IL-4 изолованог из узорка серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности. Статистички тест је спроведен у све четири групе. У групи испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом није било статистички значајне разлике нити значајне корелације међу концентрацијама IL-4 ни у једном од узорка. У групи испитаника са Кроновом болешћу детектована је статистички значајна, умерена до јака, позитивна корелација концентрације IL-4 међу узорцима. Умерена корелација између концентрације цитокина у узорку фецеса и пљувачке ($r = 0,48$; $p = 0,031$), а јака између концентрације цитокина у пљувачци и сулкусној течности ($r = 0,51$; $p = 0,021$) (Фигура 21). Концентрација IL-4 није имала значајну корелацију у групи испитаника са пародонтопатијом. Корелација вредности IL-4 међу узорцима показала се као значајна и у контролној групи. Јака позитивна корелација између концентрације цитокина у пљувачци и фецесу ($r = 0,76$; $p < 0,001$) и јака

позитивна корелација између пљувачке и сулкусне течности ($r=0,62$; $p=0,003$) (Фигура 21).



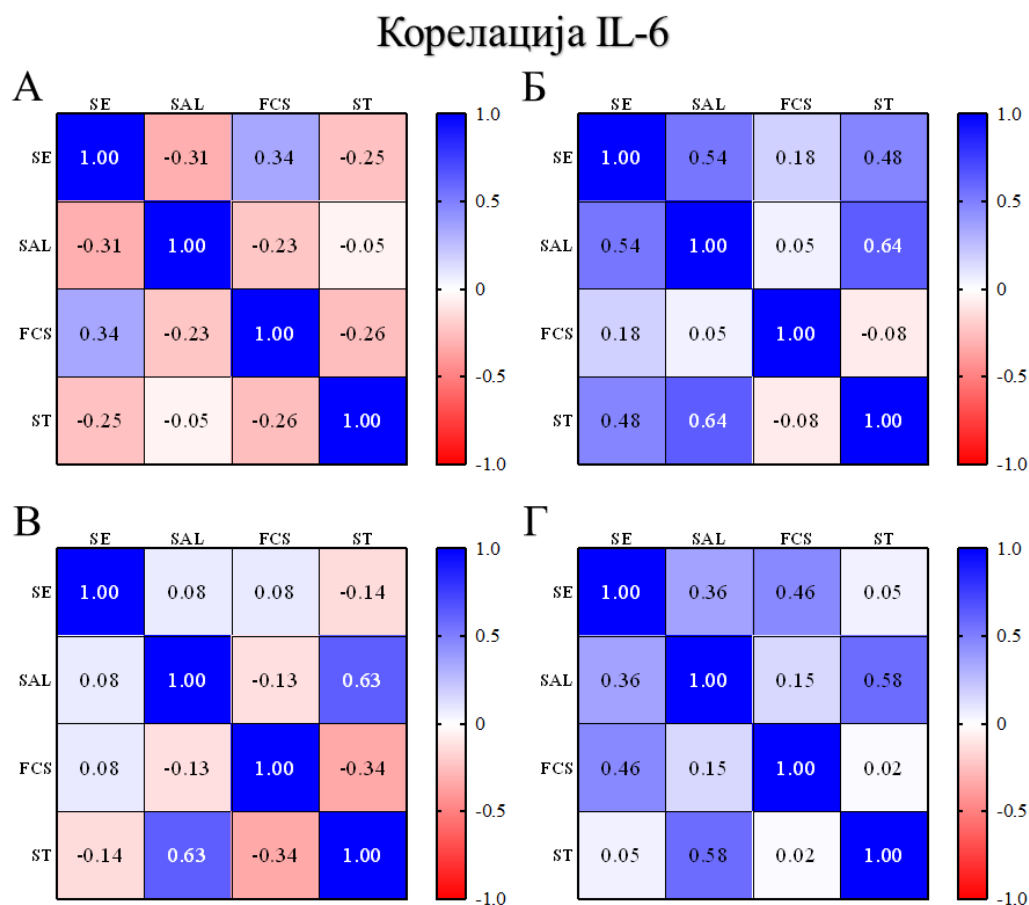
Фигура 21. Приказ корелације вредности IL-4 у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације. Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

- (А) није нађена значајна корелација за концентрације IL-4 у групи испитаника имају Кронову болест и пародонтопатију;
- (Б) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-4 у пљувачци и фецесу ($p=0,031$), пљувачци и сулкусној течности ($p=0,021$) и фецесу и сулкусној течности ($p=0,021$) у групи испитаника који имају Кронову болест;
- (В) није нађена значајна корелација за концентрације IL-4 у групи испитаника имају пародонтопатију;
- (Г) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-4 у пљувачци и фецесу ($p<0,001$), пљувачци и сулкусној течности ($p=0,003$) у контролној групи

Анализирали смо и однос вредности IL-6 из свих узорака (серум, пљувачка, фецес, сулкусна течност) користећи Spearman-ов тест корелације. Резултати су показали да постоји статистички значајна корелација испитиваних вредности. Код испитаника у првој групи није било статистички значајне корелације вредности IL-6 међу узорцима.

У другој групи уочена је значајна корелација вредности IL-6 међу узорцима серума, пљувачке и сулкусне течности. Коефицијент корелације је био умерен између вредности концентрације IL-6 у узорку серума и сулкусне течности ($r=0,48$; $p=0,034$), а јака између узорака серума и пљувачке ($r=0,54$; $p=0,015$); пљувачке и сулкусне течности ($r=0,64$; $p=0,002$). Код испитаника са пародонтопатијом концентрација IL-6 имала је

значајну позитивну корелацију у пљувачци и сулкусној течности ($r=0,63$; $p=0,003$) (Фигура 22).



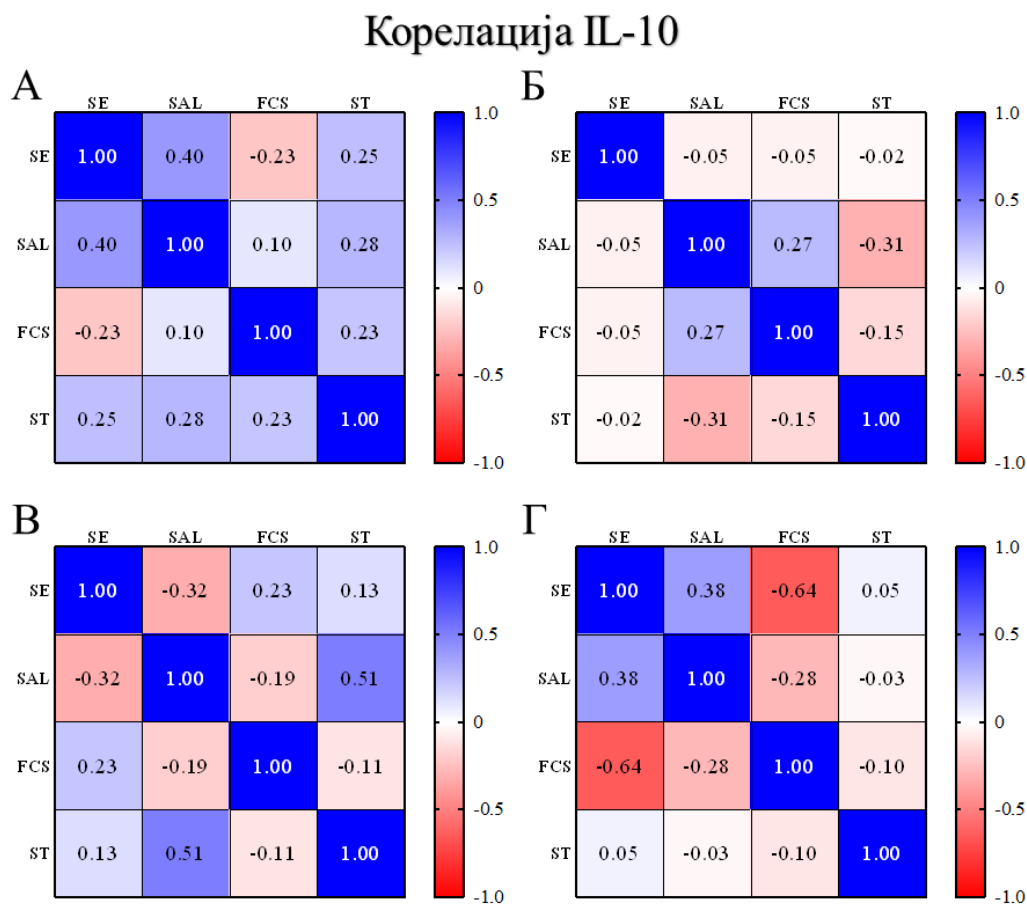
Фигура 22. Приказ корелације вредности IL-6 у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

- (А) није нађена значајна корелација за концентрације IL-6 у групи испитаника имају Кронову болест и пародонтопатију;
- (Б) постоји умерена, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-6 у серума и сулкусне течности ($p=0,034$), а јака између серума и пљувачке ($p=0,015$) и пљувачке и сулкусне течности ($p=0,002$) у групи испитаника који имају Кронову болест;
- (В) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-6 у пљувачци и сулкусној течности ($p=0,003$) у групи испитаника који имају пародонтопатију;
- (Г) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-6 у пљувачци и фецесу ($p<0,001$), пљувачци и сулкусној течности ($p=0,003$) у контролној групи

Испитали смо корелацију концентрације IL-10 изолованог из све 4 врсте узорка (серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности) и упоредили код свих група испитаника. Групе су, као и у претходном поглављу, подразумевале прву – испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, другу – испитаници са Кроновом болешћу, трећу – испитаници са пародонтопатијом и четврту – контролну групу. Показана је значајна корелација у трећој и четвртој групи.

Код испитаника у првој и другој групи није било значајне корелације вредности концентрација IL-10 међу узорцима. У трећој групи, вредности концентрације IL-10 биле су у јакој, позитивној корелацији у узорку пљувачке и сулкусне течности са достизањем

статистичке значајности ($r=0,51$; $p=0,022$). У четвртој групи, вредност концентрације IL-10 у серуму у значајном је, јаком, негативном односу са вредношћу концентрације истог у фецесу ($r=-0,64$; $p=0,002$) (Фигура 23).



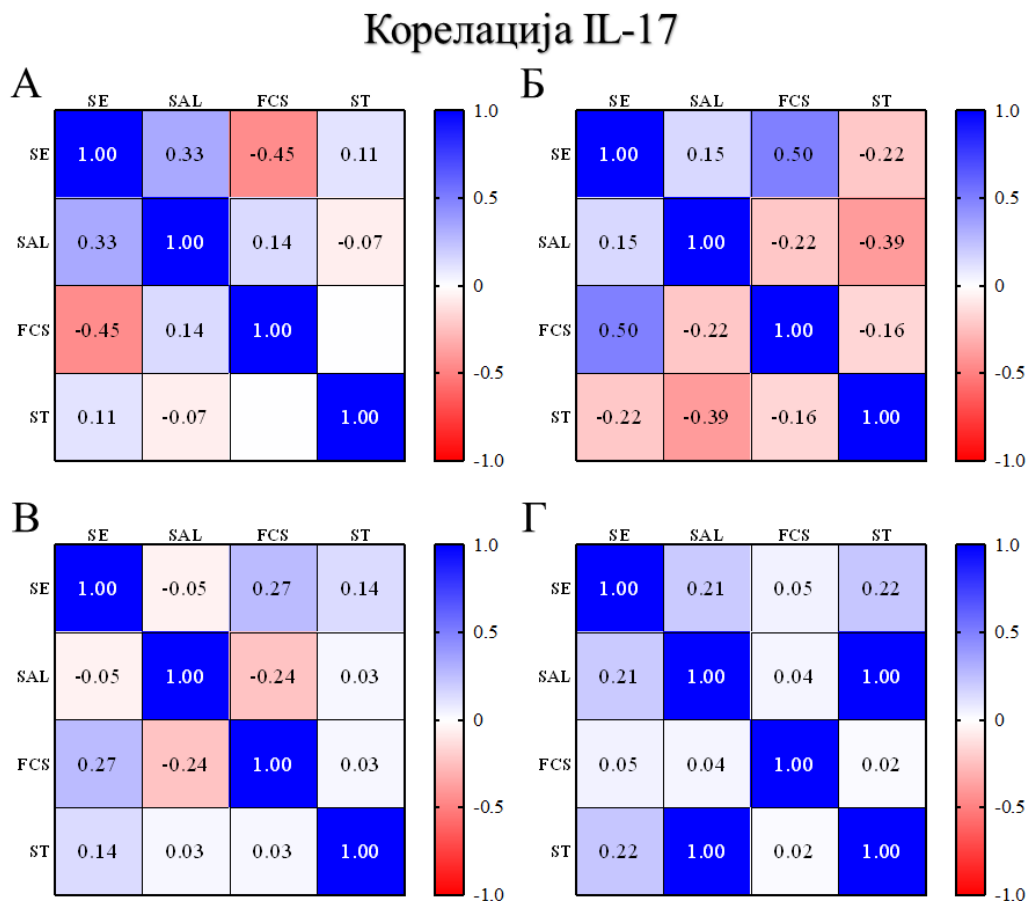
Фигура 23. Приказ корелације вредности IL-10 у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације. Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

- (А) није нађена значајна корелација за концентрације IL-10 у групи испитаника који имају Кронову болест и пародонтопатију;
- (Б) није нађена значајна корелација за концентрације IL-10 у групи испитаника који имају Кронову болест;
- (В) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-10 у пљувачци и сулкусној течности ($p=0,022$) у групи испитаника који имају пародонтопатију;
- (Г) постоји јака, негативна, статистички значајна корелација концентрације IL-10 у серуму и фецесу ($p=0,002$) у контролној групи

Затим је анализирана вредност IL-17 из свих узорка серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности испитаника из све 4 групе (прва – са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, друга – испитаници са Кроновом болешћу, трећа – испитаници са пародонтопатијом и четврта – контролна група). Добијена је значајна корелација у другој и четвртој групи. Коришћен је Spearman-ов тест корелације. Резултат је приказан heatmap фигуром (Фигура 24).

У првој групи (18 испитаника) није се показала значајна корелација вредности IL-17 међу узорцима. У другој групи (20 испитаника) забележена је значајна корелација вредности IL-17 између узорка серума и фецеса ($r=0,50$), а статистичка значајност

износила је $p=0,026$. У трећој групи (20 испитаника), поређењем вредности IL-17 није добијена значајна корелација међу узорцима. Вредности IL-17 у контролној групи упоређене су међусобно и пронађена је јака, позитивна корелација у узорцима пљувачке и сулкусне течности где је коефицијент корелације износио чак $r=0,99$ (Spearman's correlation test), са статистичком значајношћу ($p<0,001$) (Фигура 24).

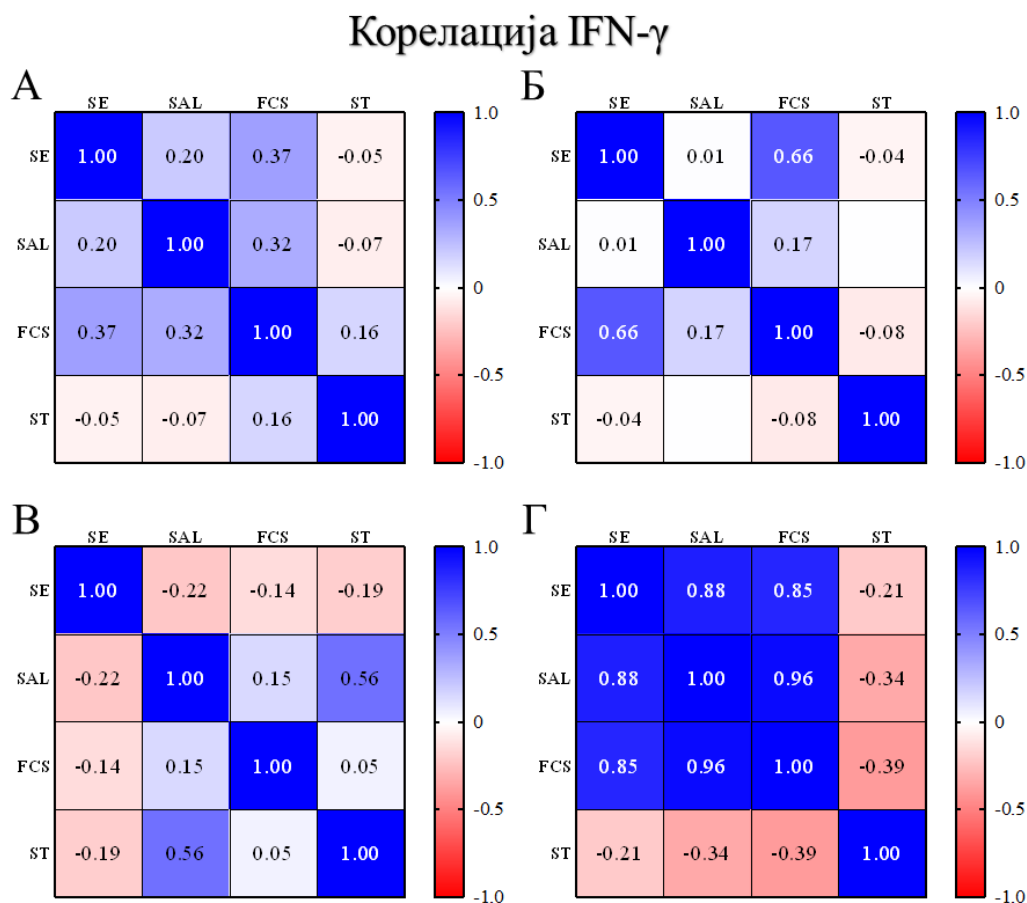


Фигура 24. Приказ корелације вредности IL-17 у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

- (А) није нађена значајна корелација за концентрације IL-17 у групи испитаника који имају Кронуову болест и пародонтопатију;
- (Б) постоји умерена, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-17 у серуму и фецесу ($p=0,026$) у групи испитаника који имају Кронуову болест;
- (В) није нађена значајна корелација за концентрације IL-17 у групи испитаника који имају пародонтопатију;
- (Г) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IL-17 у пљувачки и сулкусној течности ($p<0,001$) у контролној групи

За корелацију вредности IFN- γ из свих узорка (серум, пљувачка, фецес, сулкусна течност) а по групама испитаника (прва – са Кронуовом болешћу и пародонтопатијом, друга – испитаници са Кронуовом болешћу, трећа – испитаници са пародонтопатијом и четврта – контролна група) користили смо Spearman-ов тест корелације. Добијени резултати показују високу значајност корелације у узорцима пљувачке, фецеса и сулкусне течности.

Само у првој групи није било значајне корелације вредности IFN- γ међу узорцима. У другој групи (20 испитаника) пронађен је значајан однос вредности IFN- γ између узорака серума и фецеса ($r=0,66$; $p=0,002$). Поређењем вредности концентрације IFN- γ у групи испитаника са пародонтопатијом уочена је јака корелација између узорака пљувачке и сулкусне течности ($r=0,56$; $p=0,011$). У контролној групи (20 испитаника), код вредности IFN- γ пронађена је значајна, јака, позитивна корелација између узорака серума и пљувачке ($r=0,88$; $p<0,001$), серума и фецеса ($r=0,85$; $p<0,001$) и пљувачке и фецеса ($r=0,96$; $p<0,001$) (Фигура 25).



Фигура 25. Приказ корелације вредности IFN- γ у зависности од врсте узорка у све четири групе SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације. Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

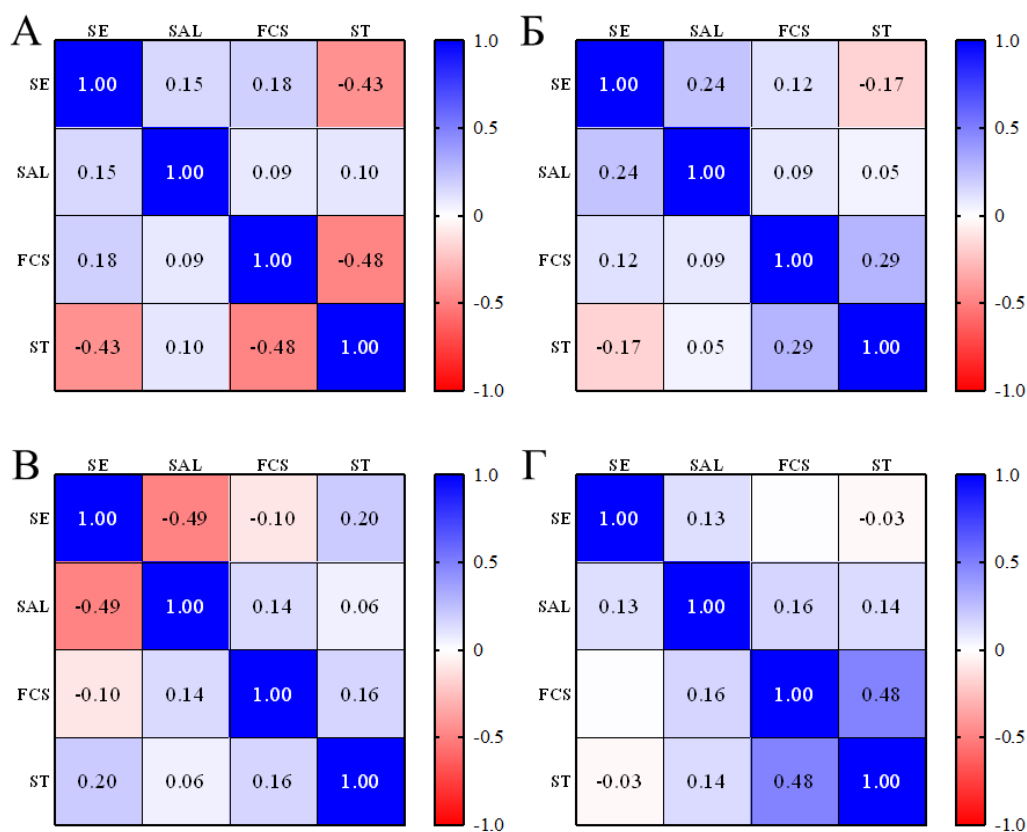
- (А) није нађена значајна корелација за концентрације IFN- γ у групи испитаника који имају Кронуову болест и пародонтопатију;
- (Б) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IFN- γ у серуму и фецесу ($p=0,002$) у групи испитаника који имају Кронуову болест;
- (В) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IFN- γ у пљувачци и сулкусној течности ($p=0,011$) код испитаника који имају пародонтопатију;
- (Г) постоји јака, позитивна, статистички значајна корелација концентрације IFN- γ у серуму и пљувачци ($p<0,001$); серуму и фецесу ($p<0,001$); фецесу и пљувачци ($p<0,001$) у контролној групи

За процену односа TNF- α у узорцима користили смо Spearman-ов тест корелације. Вредности су распоређене по групама (Кронуова болест и пародонтопатија, Кронуова

болест, пародонтопатија, контролна група) за сваки узорак серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности. Резултати су приказани heatmap фигуром (Фигура 26).

Поређењем вредности TNF- α у првој групи, значајна, умерена, негативна корелација показала се међу узорцима фецеса и сулкусне течности ($r=0,48$; $p=0,043$). Није пронађен значајан однос вредности TNF- α у другој групи (20 испитаника) између узорака. Вредности TNF- α у узорцима серума и пљувачке су у умереној негативној корелацији ($r=0,49$) са статистичком значајношћу од $p=0,034$. У контролној групи, пронађена је умерена, позитивна корелација између узорака фецеса и сулкусне течности ($r=0,48$; $p=0,030$) (Фигура 26).

Корелација TNF- α



Фигура 26. Приказ корелације вредности TNF- α у зависности од врсте узорка у све четири групе

SE – серум; SAL – пљувачка; FCS – фецес; ST – сулкусна течност. Резултати су добијени коришћењем Spearman-овог теста корелације. Приказан је коефицијент корелације (r) чија јачина је одређена бојама, плава за позитивну, а црвена за негативну. Приказана корелација указује:

(А) постоји умерена, негативна, статистички значајна корелација концентрације TNF- α у фецесу и сулкусној течности ($p=0,043$) у групи испитаника који имају Кронову болест и пародонтопатију;

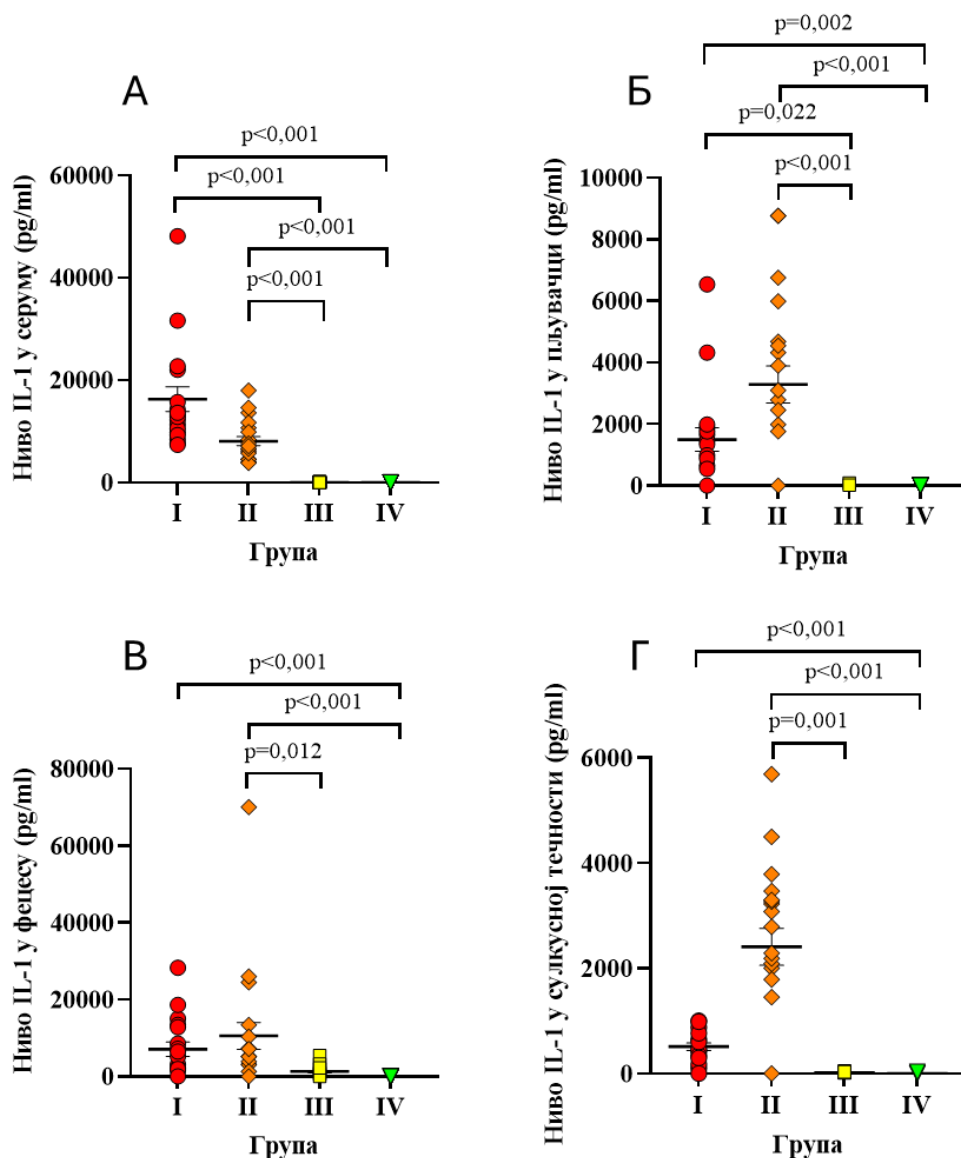
(Б) није нађена значајна корелација за концентрације TNF- α у групи испитаника који имају Кронову болест;

(В) постоји умерена, негативна, статистички значајна корелација концентрације TNF- α у серуму и пљувачци ($p=0,034$) у групи испитаника који имају пародонтопатију;

(Г) постоји умерена, позитивна, статистички значајна корелација концентрације TNF- α у фецесу и сулкусној течности ($p=0,030$) у контролној групи

Након анализе корелације свих цитокина по групама, анализирали смо значајност разлике средњих вредности свих цитокина по групама у зависности од врсте узорка. Испитаници су подељени по групама као и у претходном поглављу (прва група - Кронова болест и пародонтопатија, друга група - Кронова болест, трећа група - пародонтопатија, четврта - контролна група). Упоређене су средње вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α и IFN- γ по групама. Користили смо Kruskal-Wallis-ов тест за поређење више непараметарских бројчаних варијабли у више група, а због вишеструког поређења међу групама коришћена је и Bonferroni корекција. Резултати за сваки цитокин посебно за све 4 врсте узорка (серум, пљувачка, фецес и сулкусна течност), представљени су фигурама (Фигуре 27-33).

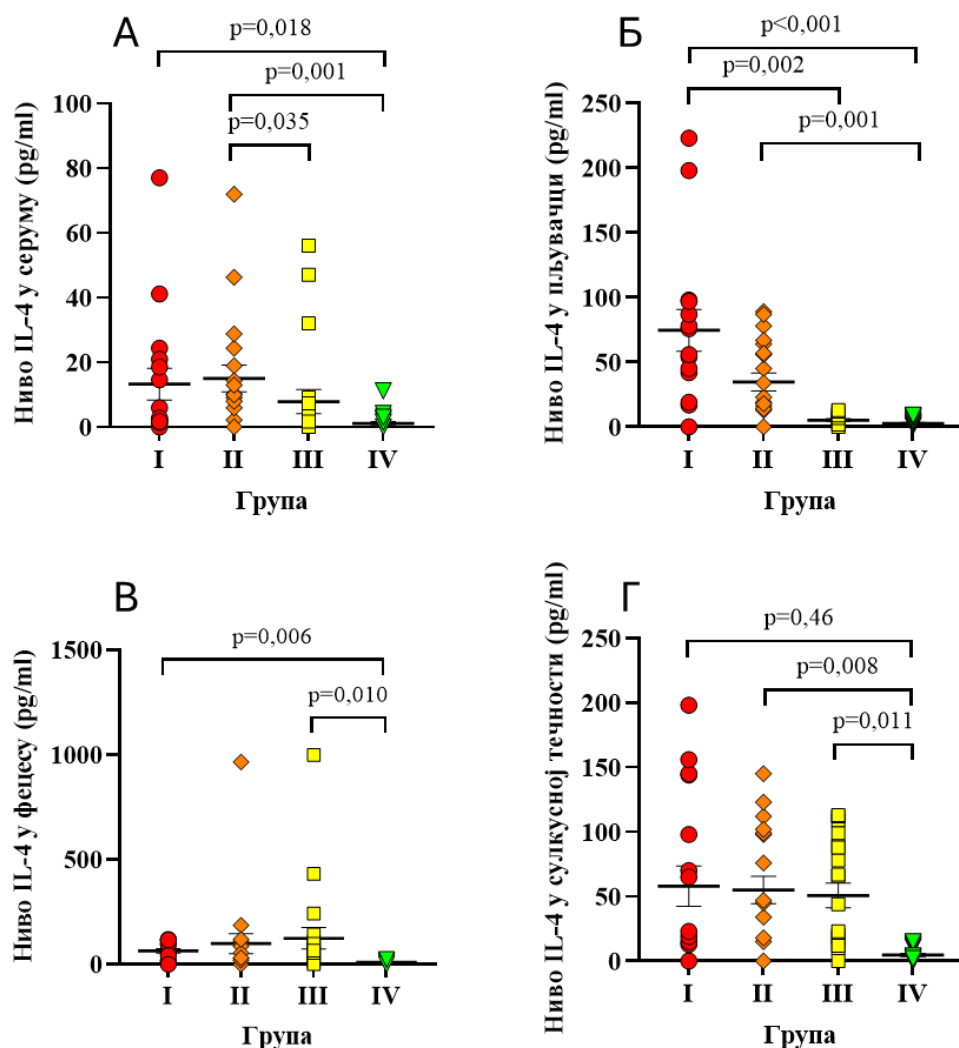
При поређењу вредности IL-1 из сва 4 узорка по групама установљено је да су најчешће значајности пронађене везано за другу или четврту групу. Такође се може видети да су разлике веће у серуму и пљувачци (Фигура 27). Значајна разлика забележена је између прве и треће групе у серуму ($p < 0,001$) (Фигура 27.А) и пљувачци ($p = 0,022$) (Фигура 27.Б). Између прве и контролне групе статистичка значајност постоји у свим узорцима, као и између друге и треће и друге и контролне групе (Фигура 27).



Фигура 27. Анализа концентрације IL-1 у серуму, плувачци, фецесу и сулкусној течности у четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење. Статистички значајна разлика концентрације IL-1 у серуму (А), плувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

Затим смо упоредили средње вредности IL-4 у свим узорцима по групама и добили статистички значајне разлике за све врсте узорака приказане у Фигури 28. Вредности IL-4 у контролној групи су статистички значајно ниже од скоро свих осталих група за све врсте узорака, осим у другој групи у узорку фецеса и трећој групи у узорцима серума и плувачке). Сви резултати добијени су Kruskal-Wallis тестом (Фигура 28).

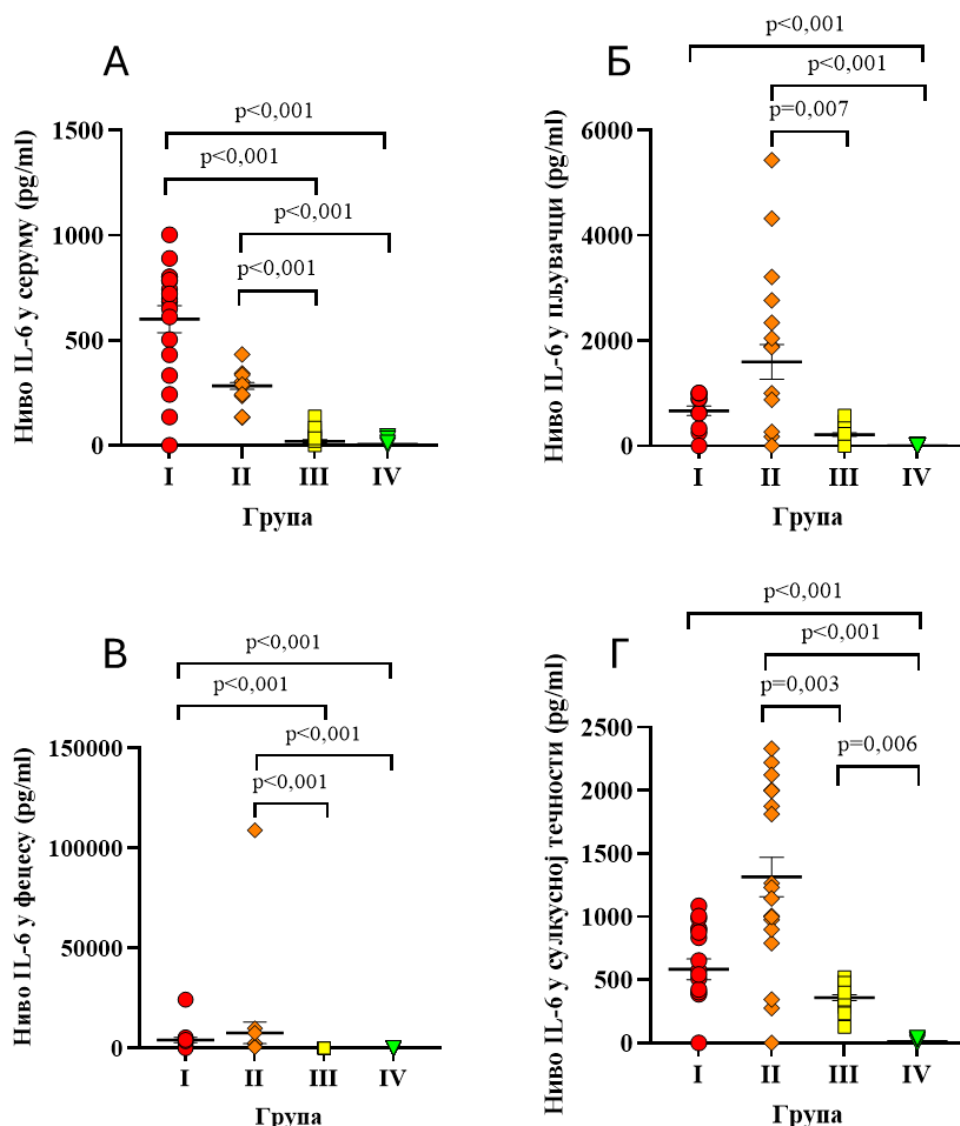


Фигура 28. Анализа концентрације цитокина IL-4 у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење.

Статистички значајна разлика концентрације IL-4 у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

Анализирали смо и вредности IL-6 у свим узорцима. Поређењем средњих вредности по групама добили смо резултате који показују да постоји статистички значајна разлика између прве (Кронова болест + пародонтопатија) и четврте групе (контролна група), друге (Кронова болест) и треће (пародонтопатија) и друге и четврте групе у свим узорцима (Фигура 29).



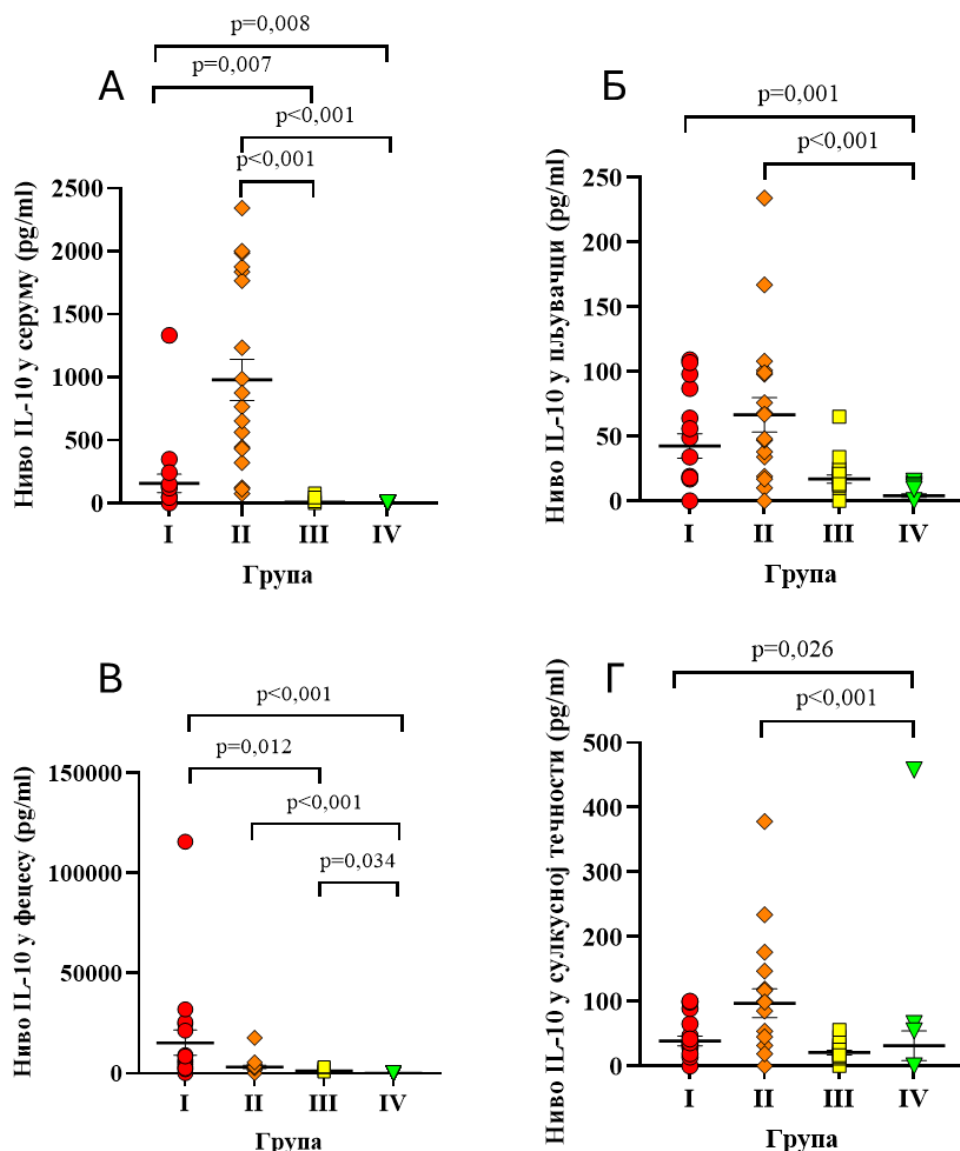
Фигура 29. Анализа концентрације цитокина IL-6 у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење. Статистички значајна разлика концентрације IL-6 у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

Анализиране су средње вредности IL-10 за све 4 групе из свих узорак (серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности). Постоји значајно велика разлика између вредности IL-10 између прве и четврте групе и друге и четврте групе код свих врста испитиваних узорак. Статистички значајна разлика вредности IL-10 детектована је и између: прве и треће групе у узорцима серума и фецеса (Фигура 30.А; Фигура 30.В); између друге и треће групе у узорку серума (Фигура 30.А); друге и четврте групе у узорцима пљувачке и сулкусне течности (Фигура 30.Б; Фигура 30.Г); треће и четврте групе у узорку фецеса (Фигура 30.В).

Оно што је приказано у свим фигурама на којима су представљени односи средњих вредности цитокина по групама и узорцима, јесте да су концентрације цитокина

значајно више код испитаника са Кроновом болешћу или пародонтопатијом у односу на контролну групу. Између прве и друге групе није детектована статистички значајна разлика вредности IL-10 (Фигура 30).

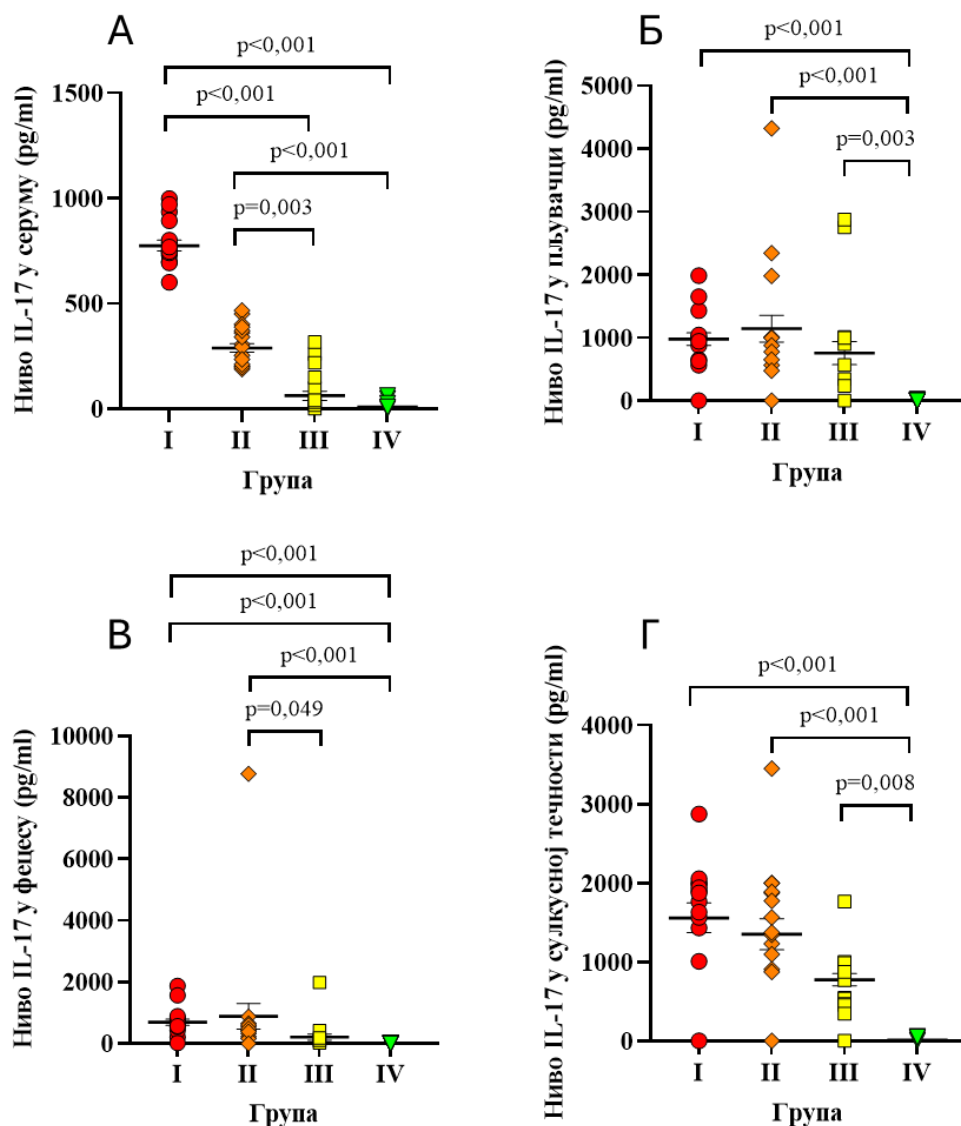


Фигура 30. Анализа концентрације цитокина IL-10 у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у све четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење. Статистички значајна разлика концентрације IL-10 у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

Анализирали смо и вредности IL-17 из свих узорак серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности код свих група испитаника. Користили смо Kruskal-Wallis-ов тест за поређење више непараметарских бројчаних варијабли по групама. Добијена је статистички значајна разлика вредности IL-17 у свим узорцима, између група. Најфреквентнија значајна разлика је била између контролне групе и осталих група (свих) осим између групе испитаника са пародонтопатијом и контролне групе у узорку серума

(Фигура 31.А) Није забележена статистичка значајност разлика вредности IL-17 ни у једном узорку (Фигура 31.А).

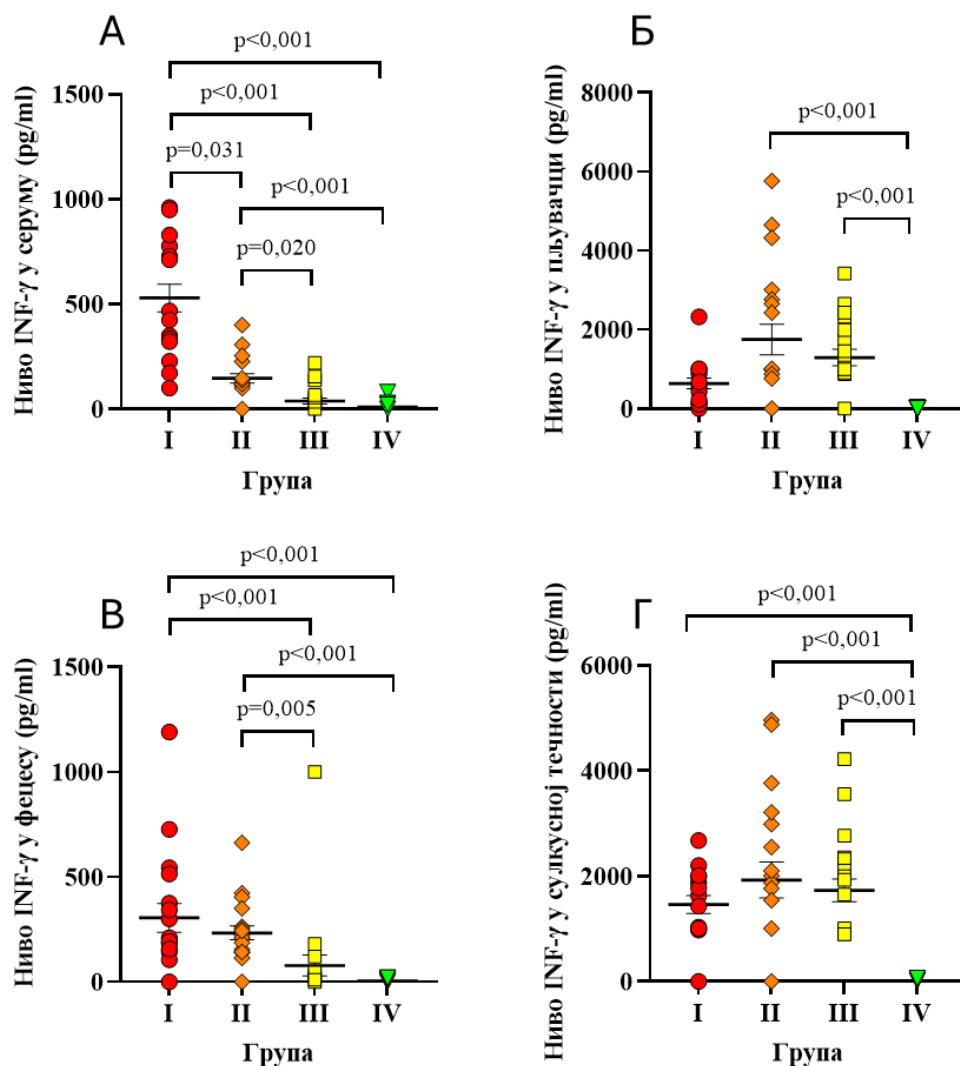


Фигура 31. Анализа концентрације цитокина IL-17 у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у све четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење. Статистички значајна разлика концентрације IL-17 у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

Након тога, анализирали смо средње вредности IFN- γ код свих група испитаника (прва група - Кророва болест и пародонтопатија, друга група - Кророва болест, трећа група - пародонтопатија, четврта - контролна група) из свих узорак серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности. За детектовање статистичке значајности користили смо Kruskal-Wallis-ов тест. Највећа разлика средњих вредности IFN- γ међу групама била је у узорцима серума (Фигура 32.А). Најчешће је разлика била статистички значајна између контролне групе и осталих група, што важи за све врсте узорак (Фигура 32). Једино се

у узорку пљувачке није показала значајном, разлика вредности IFN- γ између прве и контролне групе (Фигура 32.Б).



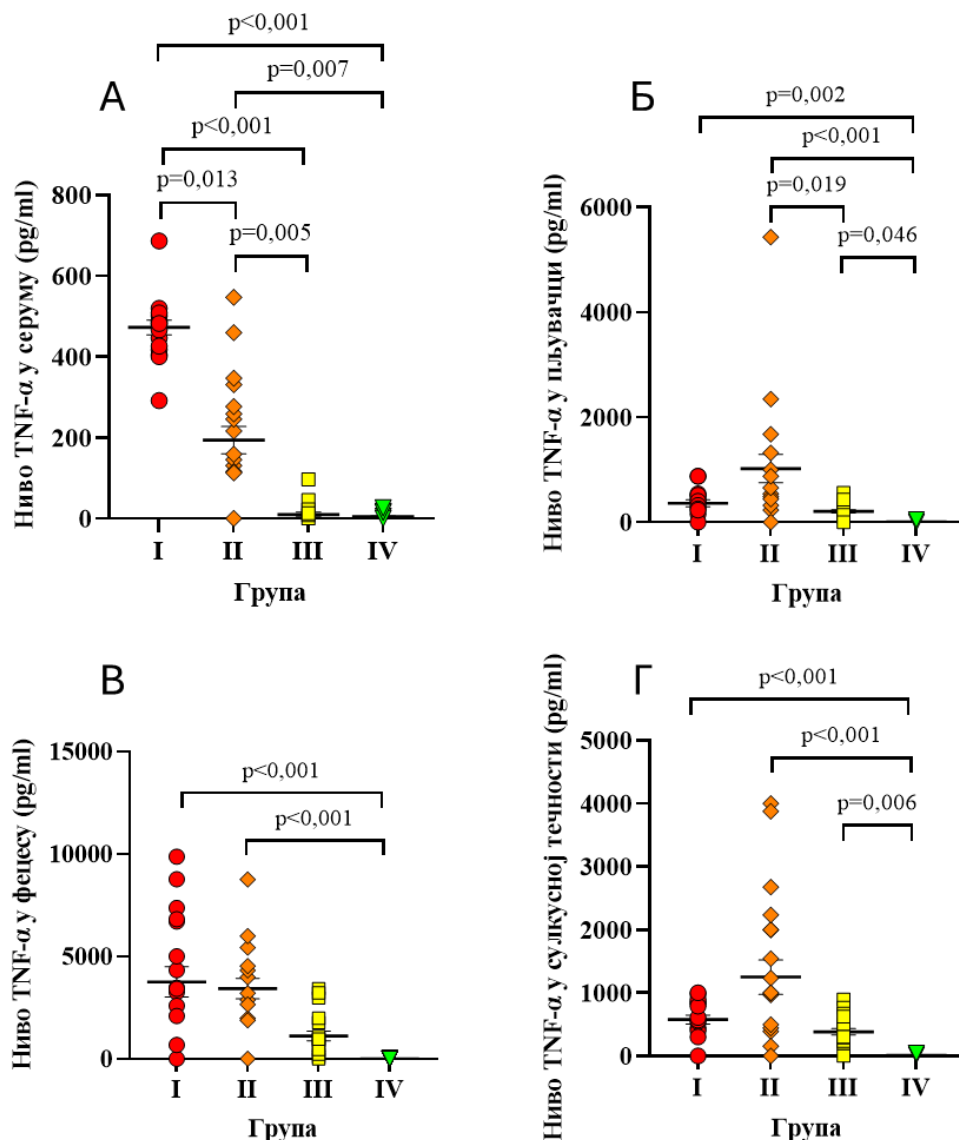
Фигура 32. Анализа концентрације цитокина IFN- γ у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у све четири групе испитаника.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење.

Статистички значајна разлика концентрације IFN- γ у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

На крају смо упоредили и средње вредности TNF- α између испитаника у групама који имају Кронову болест и пародонтопатију, испитаника са Кроновом болешћу, затим пародонтопатијом и контролној групи. Користили смо, такође, Kruskal-Wallis-ов тест за поређење више непараметарских варијабли по групама. Статистички значајна разлика средњих вредности TNF- α детектована је у свим узорцима (серум, пљувачка, фецес и сулкусна течност). Најзначајнија разлика добијена је између група испитаника са Кроновом болешћу (прва и друга) у односу на контролну групу (Фигура 33). Статистичка значајност разлике вредности TNF- α детектована је између прве и друге групе само у узорку серума (Фигура 33.А). Између друге и треће групе разлика је досегла статистички значајне вредности у узорцима серума и пљувачке (Фигура 33.А; Фигура 33.Б).

Вредности TNF- α се значајно разликују између треће и четврте групе само у узорцима пљувачке и сулкусне течности, што указује на значајно виши степен инфламације код испитаника са пародонтопатијом у односу на здраве.



Фигура 33. Анализа концентрације цитокина TNF- α у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности у све четири групе испитаника.

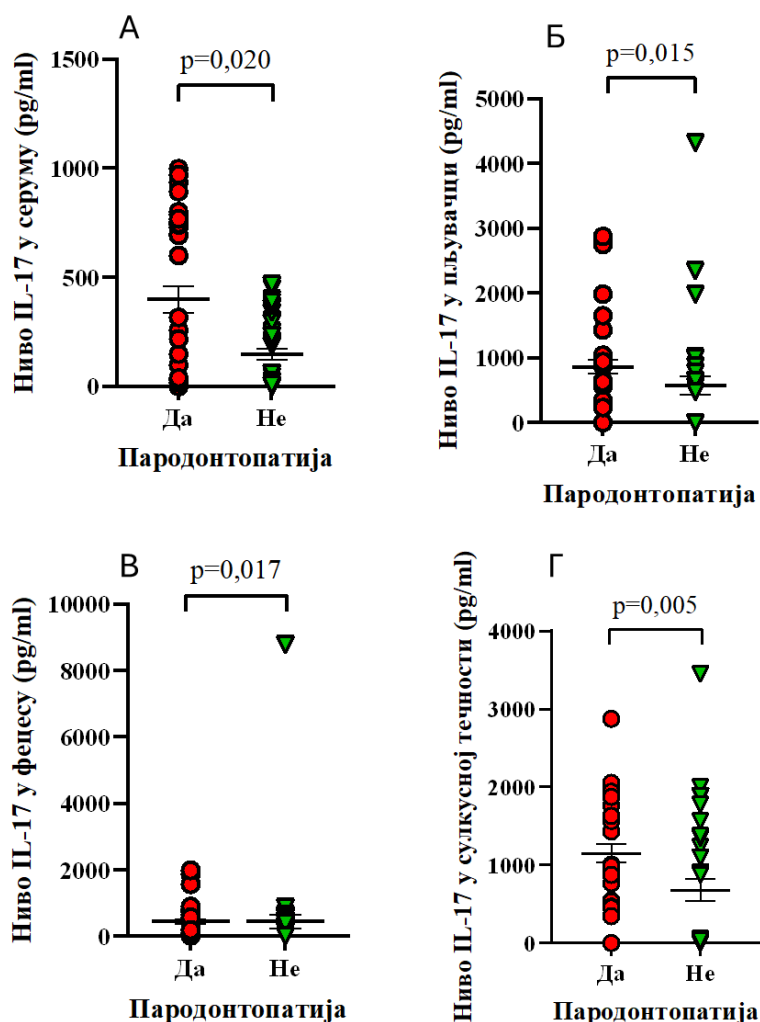
Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Kruskal-Wallis тестом са Bonferroni корекцијом за вишеструко поређење. Статистички значајна разлика концентрације TNF- α у серуму (A), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г) представљена вредностима на линијама међусобног поређења по групама пацијената

4.8. Анализа концентрације цитокина код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије

За процену постојања статистички значајне разлике вредности цитокина код испитаника са пародонтопатијом у односу на испитанике без пародонтопатије, упоредили смо средње вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α из узорaka серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности. Сви испитаници су били подељени у две групе,

прва група – испитаници са Кроновом болешћу са пародонтопатијом и испитаници са пародонтопатијом без Кронове болести (укупно 38 испитаника), а друга група – испитаници са Кроновом болешћу без пародонтопатије и здрави испитаници (укупно 40 испитаника). За израду статистичких тестова и добијање резултата, користили смо Mann Whitney U тест за поређење двеју бројчане непараметарске варијабле.

Анализирали смо вредности свих наведених цитокина у две групе испитаника са и без пародонтопатије. Резултати су показали статистички значајну разлику средњих вредности IL-17 између групе испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије у свим узорцима (Фигура 34.Г). Статистички најзначајнијом показала се разлика вредности IL-17 у узорку сулкусне течности ($p=0,005$), где је средња вредност код испитаника са пародонтопатијом била $1147,34 \pm 720,26$ а у групи испитаника без пародонтопатије $679,39 \pm 916,60$ (Фигура 34). У осталим узорцима, серуму ($399,47 \pm 374,81$ vs. $148,25 \pm 156,53$; $p=0,020$), пљувачци ($860,84 \pm 664,45$ vs. $573,34 \pm 877,97$; $p=0,015$) и фецесу ($441,71 \pm 495,03$ vs. $448,03 \pm 1379,40$; $p=0,017$), разлике средњих вредности су биле статистички значајне (Фигура 34).



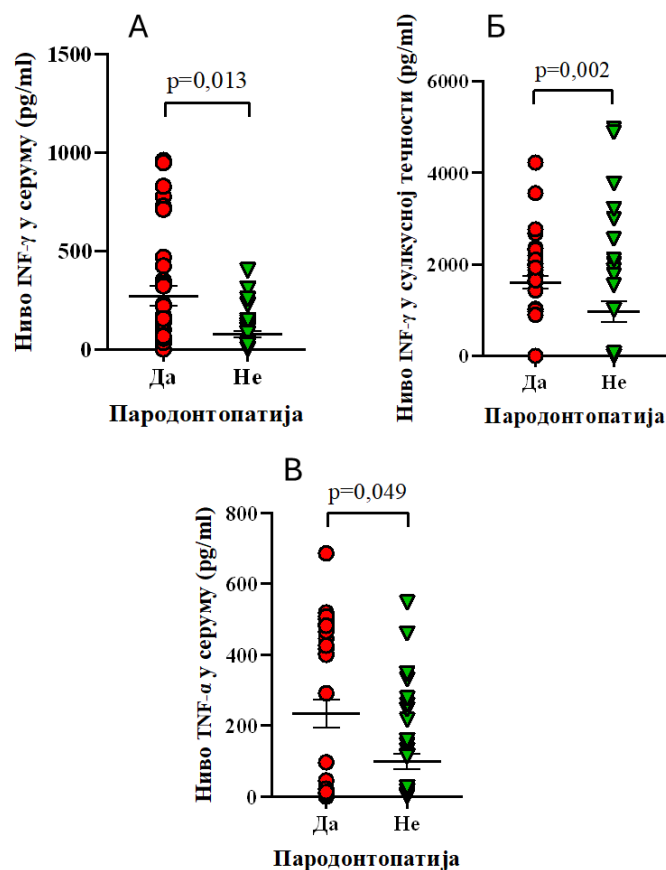
Фигура 34. Анализа концентрације цитокина IL-17 у серуму, пљувачци, фецесу и сулкусној течности код испитаника са и без пародонтопатије.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitey U теста. Статистички значајна разлика концентрације IL-17 у серуму (А), пљувачци (Б), фецесу (В) и сулкусној течности (Г)

Анализирањем вредности свих цитокина у две групе испитаника са и без пародонтопатије, показала се статистички значајна разлика средњих вредности IFN- γ у узорцима серума (Фигура 35.А) и сулкусне течности (Фигура 35.Б) и TNF- α у узорку серума (Фигура 35.В).

Средња вредност IFN- γ код испитаника са пародонтопатијом била $277,84 \pm 316,39$ док је у групи испитаника без пародонтопатије $81,55 \pm 99,17$ ($p=0,013$) (Фигура 35.А). У узорку сулкусне течности вредности међу групама су биле у првој групи $960,62 \pm 870,55$ док је у групи испитаника без пародонтопатије $970,68 \pm 1497,44$ ($p=0,002$). У узорцима фецеса ($187,65 \pm 281,62$ vs. $124,94 \pm 157,36$; $p=0,222$) и пљувачке ($1535,00 \pm 744,29$ vs. $1021,08 \pm 1458,53$; $p=0,213$) није било статистички значајне разлике између средњих вредности IFN- γ између група.

Разлика средњих вредности TNF- α између група показала се значајна само у узорку серума где су вредности код испитаника са пародонтопатијом биле $234,84 \pm 240,94$ док је у групи испитаника без пародонтопатије $104,12 \pm 144,84$ ($p=0,049$) (Фигура 35.В). У осталим узорцима (пљувачка ($283,86 \pm 225,91$ vs. $542,89 \pm 1005,46$; $p=0,615$), фецес ($2432,65 \pm 2621,02$ vs. $1810,80 \pm 2362,19$; $p=0,102$) и сулкусна течност ($479,97 \pm 284,43$ vs. $663,73 \pm 1077,31$; $p=0,076$)), разлика средњих вредности TNF- α није имала статистичку значајност између група (није приказано графички).

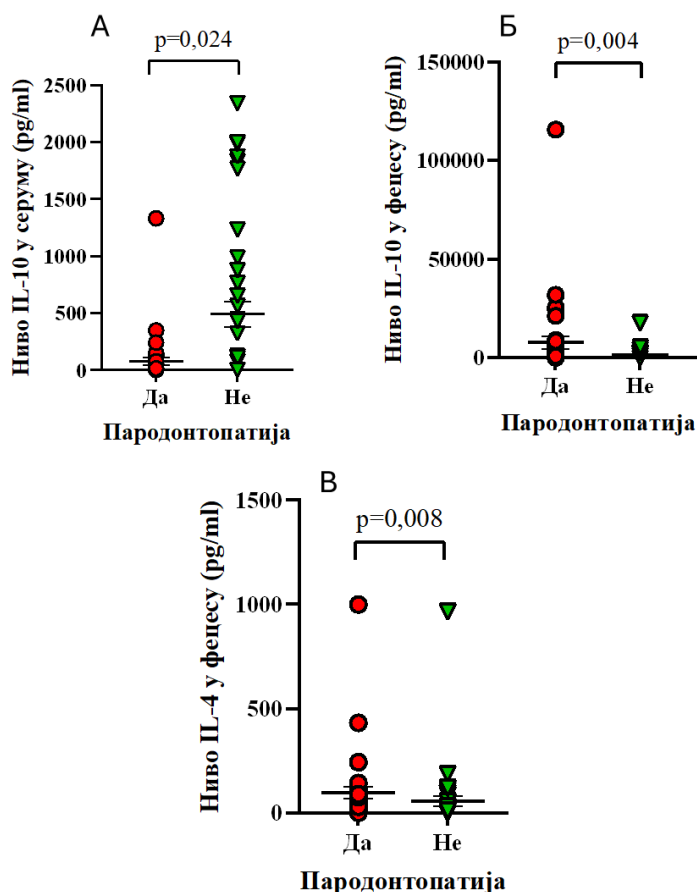


Фигура 35. Анализа концентрације цитокина IFN- γ и TNF- α код испитаника са и без пародонтопатије.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitey U теста. Добијена је статистички значајно више вредности концентрације IFN- γ у серуму (А) и сулкусној течности (Б), а статистички значајна разлика концентрације TNF- α у серуму (В)

Анализирали смо вредности IL-10 и IL-4 између испитаника са и без пародонтопатије, како бисмо проценили да ли постоји статистички значајна разлика у неком од узорка. Разлика средњих вредности IL-10 и IL-4 између прве (испитаници са пародонтопатијом) и друге (испитаници без пародонтопатије) групе испитаника показала се статистички значајном у узорку серума и фецеса за IL-10 и узорку фецеса за IL-4. Средње вредности IL-10 у серуму у првој групи биле су значајно ниже у односу на другу групу ($76,37 \pm 225,94$ vs. $451,81 \pm 677,26$; $p=0,024$). У узорку фецеса су вредности IL-10 биле статистички значајно више у првој групи испитаника ($7991,18 \pm 19824,91$ vs. $1560,33 \pm 3080,89$; $p=0,004$) (Фигура 36.А; Фигура 36.Б). У преостала два узорка разлика средњих вредности није досегла статистичку значајност (пљувачка ($27,46 \pm 30,96$ vs. $33,49 \pm 51,88$; $p=0,352$), сулкусна течност ($30,11 \pm 25,35$ vs. $63,40 \pm 106,28$; $p=0,771$)).

Средње вредности IL-4 у фецесу у првој групи биле су статистички значајно више у односу на групу испитаника без пародонтопатије ($97,11 \pm 172,33$ vs. $53,30 \pm 155,50$; $p=0,008$) (Фигура 36.В). Вредности у осталим узорцима, серума ($10,34 \pm 18,29$ vs. $7,90 \pm 14,39$; $p=0,878$), пљувачке ($33,89 \pm 52,55$ vs. $16,95 \pm 24,74$; $p=0,170$), сулкусне течности ($53,00 \pm 54,49$ vs. $27,41 \pm 39,57$; $p=0,062$) нису били статистички значајно различите (вредности нису графички приказане).



Фигура 36. Анализа концентрације цитокина IL-4 и IL-10 код испитаника са и без пародонтопатије.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitey U теста. Добијена је статистички значајна разлика концентрације IL-10 у серуму виша код испитаника без пародонтопатије (А) и фецесу нижа код испитаника са пародонтопатијом (Б), а статистички значајно виша разлика концентрације IL-4 у фецесу код испитаника са пародонтопатијом (В)

Анализирали смо и вредности IL-1 и IL-6 из узорака серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности код испитаника са пародонтопатијом (прва група) и без пародонтопатије (друга група). Користили смо Mann Whitney U тест за детектовање статистичке значајности. Резултати су показали да нема статистички значајне разлике средњих вредности IL-1 и IL-6 између испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије ни у једном од испитиваних узорака.

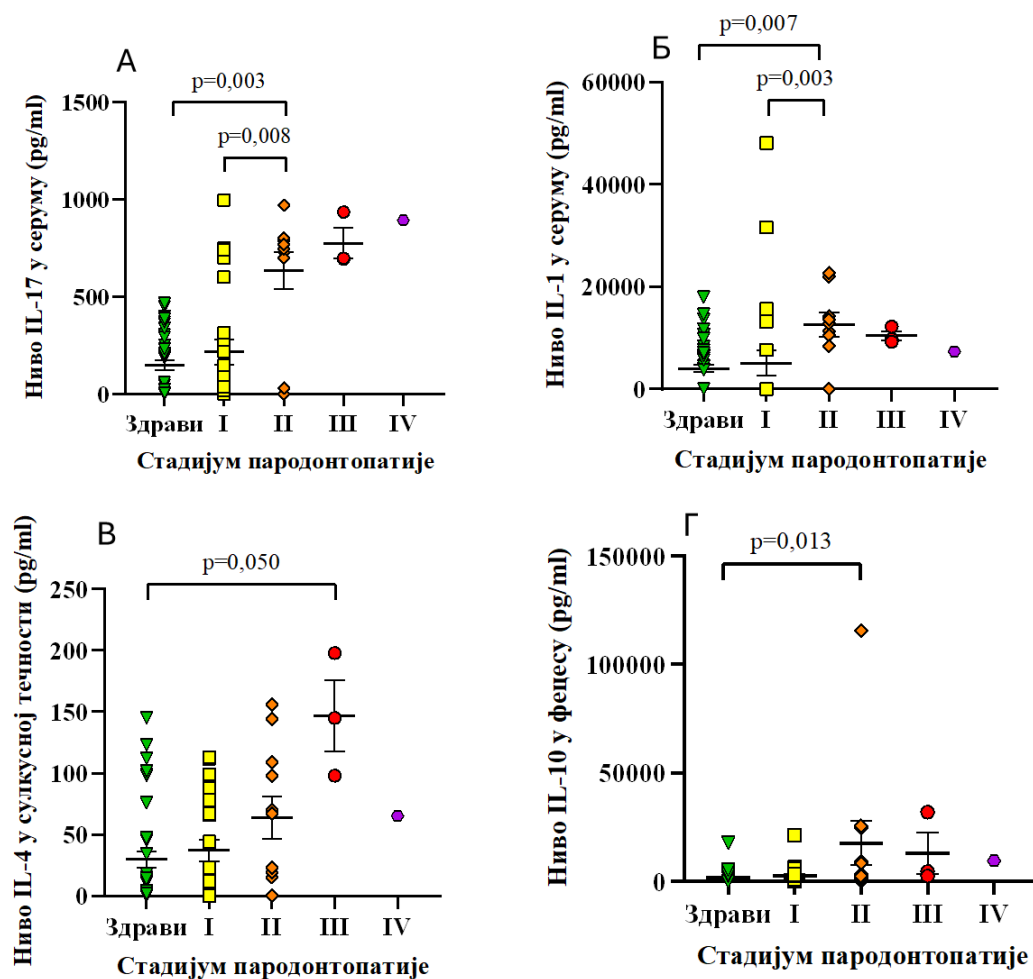
Вредности за IL-1 по узорцима су биле: у серуму у првој групи $7929,47 \pm 10813,70$ у другој групи $4260,77 \pm 4934,42$ ($p=0,145$); у пљувачци у првој групи $736,59 \pm 1333,64$ у другој групи $1732,95 \pm 2545,05$ ($p=0,644$); у фецесу у првој групи $4146,94 \pm 6180,55$ у другој групи $5553,57 \pm 12481,39$ ($p=0,306$); у сулкусној течности у првој групи $256,59 \pm 331,33$ у другој групи $1268,47 \pm 1653,84$ ($p=0,876$) (вредности нису приказане графички).

Вредности за IL-6 по узорцима су биле: у серуму у првој групи $303,43 \pm 349,90$ у другој групи $150,22 \pm 151,02$ ($p=0,192$); у пљувачци у првој групи $439,86 \pm 358,52$ у другој групи $843,28 \pm 1326,28$ ($p=0,587$); у фецесу у првој групи $2005,69 \pm 4240,97$ у другој групи $4030,28 \pm 17595,20$ ($p=0,437$); у сулкусној течности у првој групи $475,03 \pm 272,03$ у другој групи $698,18 \pm 825,63$ ($p=0,505$) (вредности нису приказане графички).

4.9. Анализа вредности цитокина у односу на стадијум пародонтопатије

Додатно смо анализирали вредности испитиваних цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорака серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности код свих испитаника (укупно 78) по стадијуму пародонтопатије. За статистичку анализу подата користили смо Kruskal Wallis-ов тест за поређење средњих вредности бројчаних непараметарских варијабли по групама. Показали смо да постоји статистички значајна разлика вредности IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у бар једној врсти узорка код испитаника у зависности од стадијума пародонтопатије и здравих испитаника. Добили смо резултате који су досегли статистичку значајност за вредности свих испитиваних цитокина осим за IL-6.

Добијене статистички значајне разлике биле су за IL-1 у узорку серума, представљене средњом вредношћу и стандардном девијацијом, између здравих испитаника ($4047,73 \pm 4897,38$) и испитаника са другим стадијумом пародонтопатије ($12539,30 \pm 7902,05$) ($p=0,007$) и испитаника са првим ($5080,20 \pm 1065,75$) и другим стадијумом пародонтопатије ($p=0,003$) (Фигура 37.Б). Статистички значајна разлика вредности IL-4 у узорку сулкусне течности, представљене средњом вредношћу и стандардном девијацијом, између здравих испитаника ($29,80 \pm 41,88$) и испитаника са трећим стадијумом пародонтопатије ($147,00 \pm 50,03$) ($p=0,050$) (Фигура 37.В). Вредности IL-10 у фецесу биле су статистички значајно више код испитаника са другим стадијумом пародонтопатије ($17668,39 \pm 33733,79$) у односу на здраве испитанике ($1568,22 \pm 3041,54$) ($p=0,013$) (Фигура 37.Г). Вредности IL-17 у серуму биле су статистички значајно више код испитаника са другим стадијумом пародонтопатије ($633,60 \pm 314,26$) у односу на здраве испитанике ($148,25 \pm 156,53$) ($p=0,003$), као и између испитаника са првим ($217,03 \pm 311,61$) и другим стадијумом ($p=0,008$) (Фигура 37.А).



Фигура 37. Анализа концентрације цитокина (IL-1, IL-4, IL-10 и IL-17) код здравих испитаника и по стадијуму пародонтопатије.

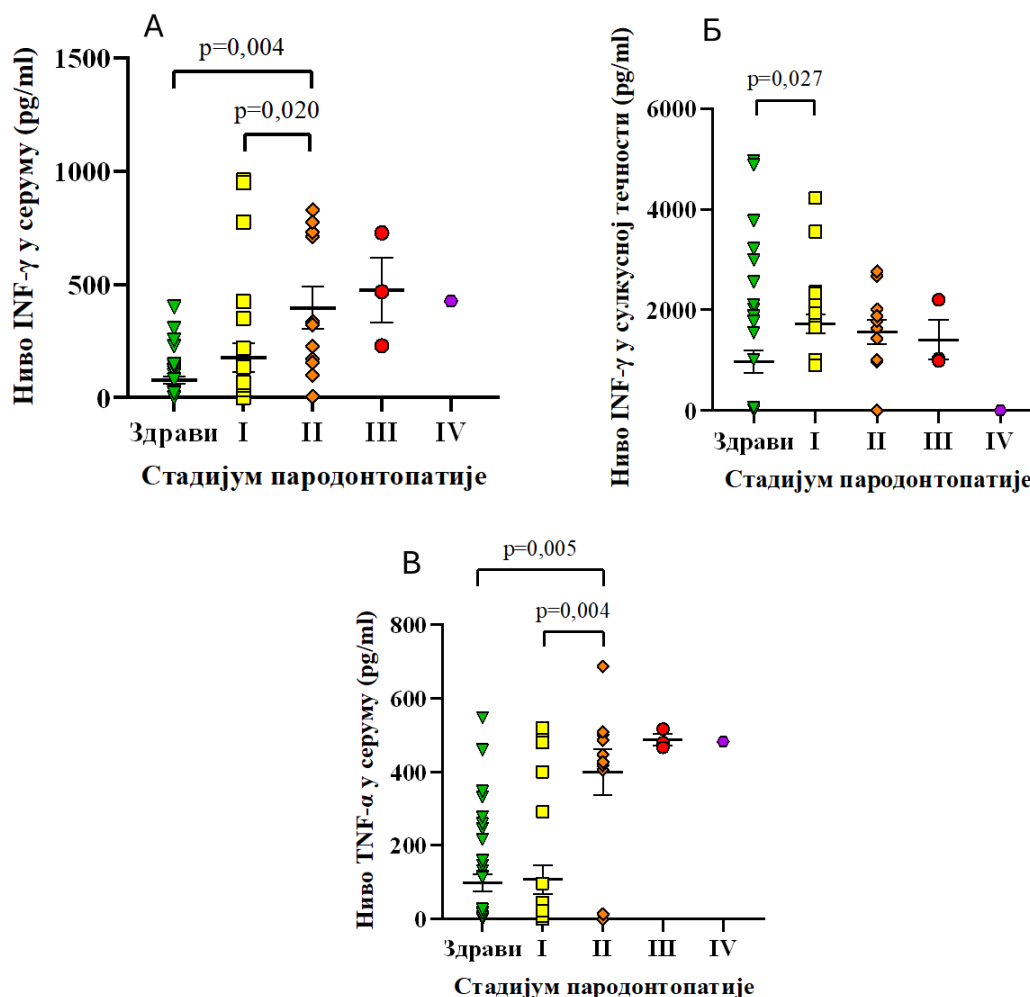
Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitey U теста. Добијена је статистички значајна разлика концентрације цитокина: (А) виша вредност IL-17 у серуму код испитаника у првом и другом стадијуму у односу на здраве; (Б) виша вредност IL-1 у серуму код испитаника у првом и другом стадијуму у односу на здраве; (В) виша вредност IL-4 у сулкусној течности код испитаника у трећем стадијуму у односу на здраве; (Г) виша вредност IL-10 у фецесу у другом стадијуму у односу на здраве испитанике

Статистички значајне разлике добили смо за IFN- γ у узорку серума, представљене средњом вредношћу и стандардном девијацијом, између здравих испитаника ($77,64 \pm 98,12$) и испитаника са другим стадијумом пародонтопатије ($397,17 \pm 305,02$) ($p=0,004$) и испитаника са првим ($184,49 \pm 313,29$) и другим стадијумом пародонтопатије ($p=0,020$) (Фигура 38.А).

Статистички значајна разлика вредности IFN- γ у узорку сулкусне течности, представљене средњом вредношћу и стандардном девијацијом, између здравих испитаника ($971,11 \pm 1437,66$) и испитаника са првим стадијумом пародонтопатије ($1609,63 \pm 690,34$) ($p=0,027$) (Фигура 38.Б).

Вредности TNF- α у серуму биле су статистички значајно више код испитаника са другим стадијумом пародонтопатије ($399,11 \pm 208,40$) у односу на здраве испитанике

(99,22±142,73) ($p=0,005$), као и између испитаника са првим (107,01±188,38) и другим стадијумом ($p=0,004$) (Фигура 38.В).



Фигура 38. Анализа концентрације цитокина (IFN- γ и TNF- α) код здравих испитаника и по стадијуму пародонтопатије.

Приказане су концентрације цитокина добијене ELISA тестом. Приказани су односи средњих вредности $\pm$ стандардна грешка (mean $\pm$ SE), а приказана статистичка значајност добијена је коришћењем Mann-Whitey U теста. Добијена је статистички значајна разлика концентрације цитокина: (А) виша вредност IFN- γ у серуму код испитаника у првом и другом стадијуму у односу на здраве; (Б) виша вредност IFN- γ у сулкусној течности код испитаника у првом у односу на здраве; (В) виша вредност TNF- α у серуму код испитаника у првом и другом стадијуму у односу на здраве испитанике

4.10. Анализа вредности цитокина у односу на параметре пародонтопатије

Како бисмо испитали повезаност параметара пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL и концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α урадили смо тест корелације између свих цитокина и свих параметара пародонтопатије из 4 врсте узорака (серум, пљувачка, фецес, сулкусна течност) код свих испитаника. Користили смо Spearman-ов тест корелације за поређење повезаности две непараметарске бројчане варијабле. Детектовали смо статистички значајне односе између параметара пародонтопатије и вредности цитокина из сва 4 узорка.

Анализирали смо вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорка серума са испитиваним параметрима пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL. Добијена је статистички значајна, позитивна корелација између упоређених цитокина IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ и TNF- α и свих параметара пародонтопатије (Табела 10). Није показана значајна корелација између вредности IL-4 и IL-10 и параметара пародонтопатије. Све вредности представљене су табеларно (Табела 10).

Табела 10. Корелација вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у серуму у односу на параметре пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL

Цитокини (серум)	CAL	p	BOP	p	PPD	p	RBL	p
IL1	r=0,351**	p=0,002	r=0,455**	p<0,001	r=0,401**	p<0,001	r=0,340**	p=0,002
L4	r=0,142	p=0,220	r=0,178	p=0,125	r=0,168	p=0,148	r=0,050	p=0,666
IL6	r=0,329**	p=0,003	r=0,469**	p<0,001	r=0,378**	p=0,001	r=0,330**	p=0,003
IL10	r=0,029	p=0,801	r=0,061	p=0,596	r=0,070	p=0,544	r=-0,134	p=0,243
IL17	r=0,473**	p<0,001	r=0,530**	p<0,001	r=0,511**	p<0,001	r=0,439**	p<0,001
IFN-g	r=0,479**	p<0,001	r=0,561**	p<0,001	r=0,474**	p<0,001	r=0,447**	p<0,001
TNF-α	r=0,397**	p<0,001	r=0,500**	p<0,001	r=0,462**	p<0,001	r=0,399**	p<0,001
r - коефицијент корелације (*) статистички значајна разлика (p<0,05) (**) статистички значајна разлика (p<0,01)								

У табели су резултати упоређених серумских концентрација цитокина и параметара пародонтопатије код свих испитаника (78). За добијање статистичке значајности коришћен је Spearman-ов тест корелације, а представљене су вредности коефицијента корелације и статистичке значајности (наранџаста поља)

Затим су анализиране вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорка пљувачке са параметрима пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL. Добијена је статистички значајна, позитивна корелација између упоређених цитокина IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α и параметара пародонтопатије (Табела 11). Није показана значајна корелација између вредности IL-1 и ни једног параметра пародонтопатије. Такође, статистички значајна корелација није детектована између CAL и IL-6, BOP и TNF- α и RBL и цитокина IL-6, IL-10, IFN- γ и TNF- α . Сви резултати приказани су у табели (Табела 11).

Табела 11. Корелација вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у пљувачци у односу на параметре пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL

Цитокини (пљувачка)	CAL	p	BOP	p	PPD	p	RBL	p
IL1	r=0,119	p=0,301	r=0,209	p=0,066	r=0,162	p=0,157	r=0,020	p=0,862
L4	r=0,312**	p=0,005	r=0,350**	p=0,002	r=0,328**	p=0,003	r=0,230*	p=0,043
IL6	r=0,205	p=0,074	r=0,294**	p=0,010	r=0,284*	p=0,012	r=0,095	p=0,411
IL10	r=0,280*	p=0,013	r=0,349**	p=0,002	r=0,285*	p=0,012	r=0,117	p=0,309
IL17	r=0,459**	p<0,001	r=0,434**	p<0,001	r=0,462**	p<0,001	r=0,315**	p=0,005
IFN-g	r=0,353**	p=0,002	r=0,252*	p=0,028	r=0,248*	p=0,031	r=0,113	p=0,333
TNF-α	r=0,225*	p=0,047	r=0,210	p=0,064	r=0,283*	p=0,012	r=0,105	p=0,358

г - коефицијент корелације

(*) статистички значајна разлика (p<0,05)

(**) статистички значајна разлика (p<0,01)

У табели су резултати упоређених саливарних концентрација цитокина и параметара пародонтопатије код свих испитаника (78). За добијање статистичке значајности коришћен је Spearman-ов тест корелације, а представљене су вредности коефицијента корелације и статистичке значајности (наранџаста поља)

Анализирањем вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорка фецеса добили смо најзначајније односе са параметрима пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL. Добијена је статистички значајна, позитивна корелација између свих упоређених цитокина и параметара пародонтопатије (Табела 12). Коефицијент корелације није се показао значајним само за RBL и цитокине IL-1, IL-6 и IFN- γ (Табела 12).

Табела 12. Корелација вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у фецесу у односу на параметре пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL

Цитокини (фецес)	CAL	p	BOP	p	PPD	p	RBL	p
IL1	r=0,307**	p=0,006	r=0,323**	p=0,004	r=0,314**	p=0,005	r=0,166	p=0,146
L4	r=0,318**	p=0,004	r=0,337**	p=0,003	r=0,354**	p=0,001	r=0,279*	p=0,013
IL6	r=0,308**	p=0,006	r=0,376**	p=0,001	r=0,314**	p=0,005	r=0,215	p=0,060
IL10	r=0,516**	p<0,001	r=0,523**	p<0,001	r=0,511**	p<0,001	r=0,427**	p<0,001
IL17	r=0,443**	p<0,001	r=0,428**	p<0,001	r=0,500**	p<0,001	r=0,344**	p=0,002
IFN-g	r=0,337**	p=0,003	r=0,368**	p=0,001	r=0,325**	p=0,004	r=0,185	p=0,106
TNF-α	r=0,380**	p=0,001	r=0,365**	p=0,001	r=0,361**	p=0,001	r=0,242*	p=0,033

г - коефицијент корелације

(*) статистички значајна разлика (p<0,05)

(**) статистички значајна разлика (p<0,01)

У табели су резултати упоређених фекалних концентрација цитокина и параметара пародонтопатије код свих испитаника (78). За добијање статистичке значајности коришћен је Spearman-ов тест корелације, а представљене су вредности коефицијента корелације и статистичке значајности (наранџаста поља)

Анализирали смо и вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорка сулкусне течности са параметрима пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL. Статистички значајна, позитивна корелација показана је између упоређених цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ и TNF- α и скоро свих параметара пародонтопатије (Табела 13). Није показана значајна корелација између вредности IL-10 и ни једног параметра

пародонтопатије. Такође, није детектована статистички значајна корелација између CAL и IL-1, и RBL и цитокина IL-1, IL-6 и TNF- α . Сви резултати су приказани у табели (Табела 13).

Табела 13. Корелација вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у сулкусној течности у односу на параметре пародонтопатије CAL, PPD, BOP и RBL

Цитокини (сулкусна течност)	CAL	p	BOP	p	PPD	p	RBL	p
IL1	r=0,221	p=0,052	r=0,254*	p=0,025	r=0,234*	p=0,039	r=0,086	p=0,455
L4	r=0,357**	p=0,001	r=0,276*	p=0,015	r=0,430**	p<0,001	r=0,247*	p=0,029
IL6	r=0,345**	p=0,002	r=0,336**	p=0,003	r=0,334**	p=0,003	r=0,123	p=0,283
IL10	r=0,161	p=0,159	r=0,189	p=0,097	r=0,210	p=0,066	r=0,096	p=0,402
IL17	r=0,436**	p<0,001	r=0,478**	p<0,001	r=0,428**	p<0,001	r=0,381**	p=0,001
IFN-g	r=0,395**	p<0,001	r=0,403**	p<0,001	r=0,373**	p=0,001	r=0,288*	p=0,011
TNF-α	r=0,347**	p=0,002	r=0,374**	p=0,001	r=0,323**	p=0,004	r=0,222	p=0,050

r - коефицијент корелације

(*) статистички значајна разлика (p<0,05)

(**) статистички значајна разлика (p<0,01)

У табели су резултати упоређених вредности цитокина сулкусне течности и параметара пародонтопатије код свих испитаника (78). За добијање статистичке значајности коришћен је Spearman-ов тест корелације, а представљене су вредности коефицијента корелације и статистичке значајности (наранџаста поља)

4.11. Анализа лабораторијских параметара из крви

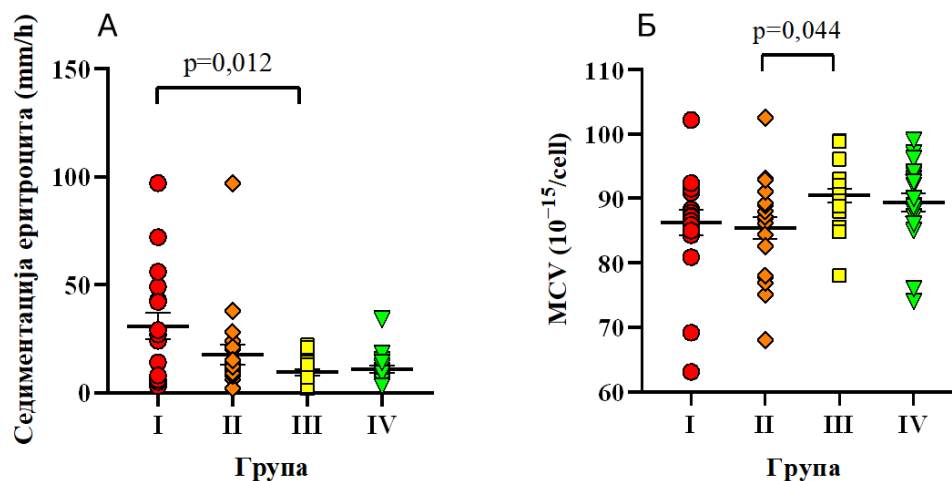
Анализирали смо вредности лабораторијских параметара из крви свих испитаника. Упоредили смо средње вредности седиментације еритроцита (енгл. Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR), хемоглобина (енгл. Hemoglobin, Hgb), средња вредност запремине еритроцита (енгл. Mean Corpuscular Volume, MCV) тромбоцита (енгл. Platelets, PLTs) и Ц реактивног протеина (енгл. C Reactive Protein, CRP) код 4 групе испитаника (прва група – испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, друга група – испитаници са Кроновом болешћу, трећа група – испитаници са пародонтопатијом и четврта група – здрави испитаници). За спровођење статистичке анализе користили смо One Way ANOVA тест за параметарске и Kruskal Wallis-ов тест за непараметарске бројчане варијабле у више група. За прецизније резултате урадили смо и Bonferroni корекцију за поређење непараметарских варијабли код више група међусобно (након Kruskal Wallis-овог теста). Вредности које нису имале статистичку значајност нису приказане графички.

Спровели смо и анализу вредности хемоглобина и тромбоцита из узорак крви по групама испитаника, користећи One Way ANOVA тест. Није показана статистички значајна разлика између вредности хемоглобина (p=0,774) и тромбоцита (p=0,732) група испитаника.

За анализу вредности ESR, MCV и CRP између група, користили смо Kruskal Wallis-ов тест. Показано је да се средње вредности ESR (p=0,014) и MCV (p=0,020) значајно разликују између група. За ESR показана је статистички значајно виша вредност у групи испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом (средња вредност и стандардна девијација 30,89 $\pm$ 26,41) у односу на испитанике са пародонтопатијом

(средња вредност и стандардна девијација $9,5 \pm 7,13$) ($p=0,012$) (Фигура 39.А). За MCV показана је статистички значајно виша вредност у групи испитаника са Кроновом болешћу (средња вредност и стандардна девијација $85,49 \pm 7,58$) у односу на испитанике са пародонтопатијом (средња вредност и стандардна девијација $90,51 \pm 4,73$) ($p=0,044$) (Фигура 39.Б).

Вредности CRP-а нису биле статистички значајно различите између 4 групе испитаника ($p=0,157$)



Фигура 39. Анализа вредности седиментације еритроцита и MCV по групама испитаника.

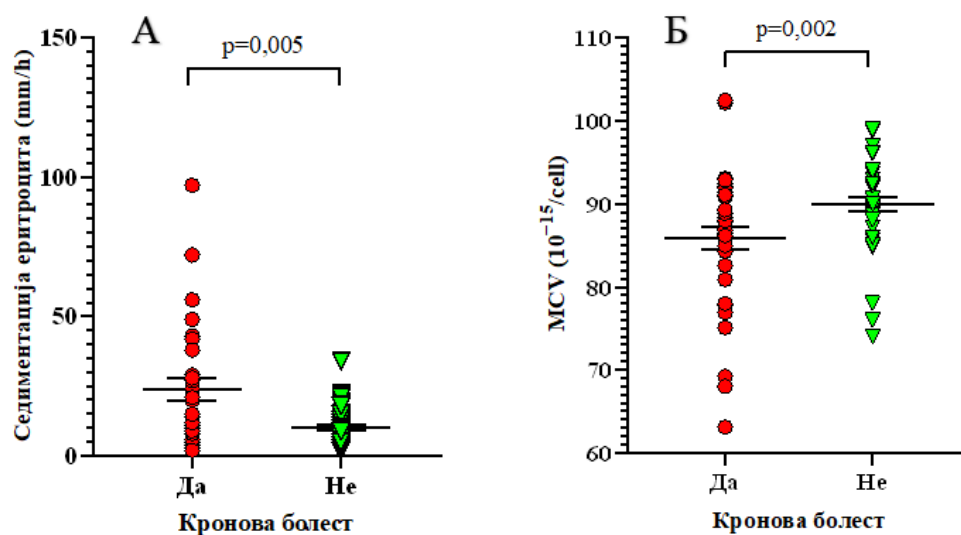
I – испитаници са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, II – испитаници са Кроновом болешћу, III – испитаници са пародонтопатијом и IV – здрави испитаници. Приказане вредности указују на (А) значајно више вредности седиментације код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом у односу на испитаника са пародонтопатијом и (Б) значајно више вредности MCV у групи са пародонтопатијом у односу на испитаника са Кроновом болешћу без пародонтопатије (Kruskal-Wallis-ов тест и Bonferroni корекција)

Затим смо анализирали вредности лабораторијских параметара из крви хемоглобина и тромбоцита ESR, MCV и CRP код свих испитаника подељених у две групе (прва – испитаници са Кроновом болешћу и друга – испитаници без Кронове болести). За спровођење статистичке анализе користили смо Independent Sample T тест за параметарске и Mann Whitney U тест за непараметарске бројчане варијабле између двеју група.

Анализом вредности Hgb и PLTs из узорак крви по групама испитаника, користећи Independent Sample T тест, није показана статистички значајна разлика између вредности хемоглобина ($p=0,523$) и тромбоцита ($p=0,279$) испитаника са и без Кронове болести.

За анализу вредности ESR, MCV и CRP између група, користили смо Mann Whitney U тест. Разлика средњих вредности CE показала се статистички значајно вишом у групи испитаника са ($23,89 \pm 24,19$) у односу на испитанике без Кронове болести ($10,23 \pm 7,05$) ($p=0,005$) (Фигура 40.А). Разлика средњих вредности MCV показала се статистички значајно нижом у групи испитаника са ($85,86 \pm 8,01$) у односу на испитанике без Кронове болести ($89,94 \pm 5,46$) ($p=0,002$) (Фигура 40.Б).

Вредности CRP-а нису биле статистички значајно различите између две групе испитаника ($p=0,109$).



Фигура 40. Анализа вредности седиментације еритроцита и MCV код испитаника са и без Кронове болести.

Приказане вредности указују на (А) значајно више вредности седиментације код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кронове болести и (Б) значајно ниже вредности MCV у групи са Кроновом болешћу (Mann Whitney U тест)

5. ДИСКУСИЈА

Кронова болест је хронична, имунолошки посредована болест гастроинтестиналног тракта. Основне карактеристике Кронове болести, што доприноси диференцијацији од других инфламацијских болести црева, јесу лезије на прескок слузнице гастроинтестиналног тракта и могућност појаве истих од оралне до аналне регије. Кронову болест карактерише појава интестиналних симптома и екстраинтестиналних манифестација, уз периодичну смену ремисије и релапса болести. Међу интестиналним симптомима доминира појава бола у доњим партијама стомака, праћено учесталим проливастим столицама са примесом крви и слузи, што резултира малдигестијом и малнутрицијом (45,58,105,167,168).

Пародонтопатија је инфламаторна болест потпорних ткива зуба коју карактерише инфламација меких ткива и ресорпција алвеоларне кости, а у узнапредовалој болести и губитак зуба (138,169). Сматра се да постоји повезаност између инфламације код особа са Кроновом болешћу и инфламације потпорних ткива зуба код пародонтопатије (170,171). Заједнички фаворизујући фактори, укључујући генетску предиспозицију и неадекватан одговор имунског система, доприносе овој повезаности (130). Бактерије из оралне микрофлоре у чијем саставу и узрочници пародонтопатије, пронађе су у инфламацијски измењеном ткиву црева код оболелих од Кронове болести (170,172,173). Хронична инфламација гингиве може изазвати системски имунски одговор, који утиче на појачану инфламацију цревне слузнице и измењену цревну микрофлору, потенцијално погоршавајући Кронову болест (171,174). Разумевање ове повезаности је важно због могућности да се, превентивним прегледима, редовном и адекватном оралном хигијеном и правилном исхраном, смањи учесталост пародонтопатије. У условима задовољавајућег оралног здравља, супримира се, поред локалне и системска инфламација која је у основи постојећих обољења, као што је Кронова болест. Тиме се потенцијално може утицати на продужење периода ремисије Кронове болести (170,171,173).

Циљ нашег истраживања је да путем анализе клиничких, лабораторијских и хистопатолошких параметара међу групама, истакне кључне и тиме донекле појасни повезаност Кронове болести и пародонтопатије. Код укупно 78 испитаника, подељених у 4 групе (прва група испитаника са Кроновом болешћу и са пародонтопатијом, друга група испитаника са Кроновом болешћу без пародонтопатије, трећа група испитаника са пародонтопатијом и четврта група здравих испитаника или контролна група) упоређени су параметри процене Кронове болести и пародонтопатије међусобно по групама. Установљено је да су вредности параметара пародонтопатије израженији и да је тежа форма болести код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кронове болести. Прикупљени су узорци серума, пљувачке, сулкусне течности и столице из којих су измерене вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α . Забележен је виши степен инфламације код испитаника са пародонтопатијом и Кроновом болешћу у односу на здраве испитанике. Детектована је преминација проинфламаторних цитокина, праћена сниженим вредностима антиинфламаторних цитокина у серуму.

У првом делу истраживања анализиране су демографске карактеристике свих испитаника и вредности параметара пародонтопатије (CAL, BOP, PPD, RBL) у односу на активност Кронове болести, код испитаника са Кроновом болешћу са дијагностикованом пародонтопатијом, као и у зависности од стадијума пародонтопатије. Коришћено је 5 индекса за процену активности болести, три за клиничку процену (CDAI, Harvey Bradshaw и Van Hees) и два за ендоскопску процену болести (CDEIS и SES-CD).

Анализирањем старосне структуре, у групи оболелих од Кронове болести са пародонтопатијом, забележена је највиша средња вредност старосне доби. Иако није забележена статистички значајна разлика индекса активности Кронове болести код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије, вредности индекса активности биле више код испитаника са пародонтопатијом. То доприноси значају употребе индекса активности болести у процени степена тежине Кронове болести у зависности од постојања пародонтопатије. На основу индекса активности Кронове болести, код испитаника са активном болешћу заступљен је виши стадијум пародонтопатије у односу на испитанике у ремисији. Индекси за ендоскопску процену (CDEIS и SES-CD) активности болести, јасније приказују разлику степена активности у односу на стадијум пародонтопатије. Вредности дубине пародонталног џепа су значајно више код испитаника са активном Кроновом болешћу. Растојање од глеђно-цементне границе до епителног припоја, крварење на сондирање, дубина пародонталног џепа и губитак алвеоларне кости су у значајно вишој мери изражени код испитаника који имају Кронову болест са пародонтопатијом у односу на испитанике који имају пародонтопатију, а немају Кронову болест.

У другом делу истраживања анализиране су концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорак серума, пљувачке, сулкусне течности и фецеса код свих 78 испитаника. За добијање прецизнијих односа цитокина, упоређене су вредности код испитаника са (38 испитаника) и без Кронове болести (40 испитаника) и установљено је да су вредности проинфламаторних цитокина више код испитаника са Кроновом болешћу. Упоређене су вредности цитокина у све 4 наведене групе испитаника из 4 врсте узорака и утврђено је да су вредности значајно више код испитаника са Кроновом болешћу или пародонтопатијом у односу на здраве испитанике, у свим узорцима. Поређењем односа вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у сваком од узорака међусобно, детектована је значајна корелација вредности испитиваних цитокина у зависности од врсте узорка.

Трећи део нашег истраживања обухвата анализу вредности IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α са вредностима параметара пародонтопатије (CAL, BOP, PPD, RBL) и вредностима лабораторијских параметара из узорака пуне крви. Упоређене су вредности код свих испитаника (укупно 78) у зависности од постајања пародонтопатије, тако да су подељени у две групе, испитаници са пародонтопатијом (38 испитаника) и испитаници без пародонтопатије (40 испитаника). Показано је да су више вредности проинфламаторних цитокина код испитаника са пародонтопатијом у односу на здраве испитанике, а најизраженије код испитаника који имају и Кронову болест и пародонтопатију (18 испитаника). Вредности проинфламаторних цитокина су више код испитаника који имају тежу форму пародонтопатије. Вредности проинфламаторних цитокина из свих врста испитиваних узорака, су више код испитаника са израженијим знаковима пародонтопатије, глеђно-цементно растојање, дубина пародонталног џепа и крварење на сондирање, али и са ресорпцијом алвеоларне кости у мањој мери. Седиментација еритроцита је значајно виших вредности код испитаника са пародонтопатијом и Кроновом болешћу у односу на испитанике са пародонтопатијом без Кронове болести, док су вредности MCV више код испитаника са пародонтопатијом у односу на испитанике са Кроновом болешћу без пародонтопатије.

5.1. Демографске карактеристике испитаника

Анализирана је полна и старосна структура свих испитаника укључених у истраживање (78 испитаника) тако да су прву групу чине испитаници са Кроновом болешћу са пародонтопатијом, другу испитаници са Кроновом болешћу без

пародонтопатије, трећу испитаници са пародонтопатијом и четврту групу здрави испитаници (контролна група). Показано је да између група није било значајне разлике у полној структури испитаника, већ је полна заступљеност по групама била скоро подједнака (Табела 1). Оваква расподела у полној структури испитаника је значајна за прецизније анализирање свих осталих испитиваних параметара у овом истраживању.

Када говоримо о старосној структури испитаника у нашој студији, испитаници који имају Кронову болест са пародонтопатијом, значајно су старији од испитаника који имају Кронову болест (друга група) и од испитаника у контролној групи. Није се показала значајном, разлика у годинама старости између испитаника у првој групи са испитаницима са пародонтопатијом (трећа група). Овакви резултати у вези са вредностима старости пацијената по групама се могу објаснити асимптоматском развоју болести (175) и релативно касном одласку пацијената лекару при појави симптома, али и дужим периодима ремисије у почетку болести (Табела 1).

Наши резултати указују на то да је Кронова болест тежег облика код старијих испитаника, што није у сагласности са резултатима које су приказали Quezada и сарадници у свом истраживању, где је са старосћу пацијента, смањена учесталост компликоване форме Кронове болести (176). Показали су и да су трајање болести, позитивна породична анамнеза инфламаторних болести црева и компликације у виду перианалних фистула, били у мањој мери заступљени код испитаника код којих је дијагностикована Кронова болест у старијој животној доби (176). Сличан резултат приказали су Xiang и сарадници у свом истраживању, где су испитаници код којих је у ранијој животној доби (пре 17-те године живота) дијагностикована Кронова болест имали тежу форму болести са већом вероватноћом појаве компликација, вишом стопом екстраинтестиналних манифестација и хируршког лечења, у односу на испитанике код којих се болест појавила након 60-те године живота (177). Israeli и сарадници су показали у свом истраживању да је Кронова болест тежа уколико се јави раније, до 20-те године живота, са учесталијом појавом екстраинтестиналних манифестација, али да није било агресивније форме болести у односу на испитанике старије од 40-те године (178). Viola и сарадници су приказали да је у свим старосним групама, (16–39, 40–64 и ≥ 65 година) била подједнака потреба за хируршким лечењем и медикаментозном терапијом Кронове болести (179), те да није било разлике у тежини болести без обзира којој старосној структури је испитаник припадао. Могуће је да ова разлика у добијеним резултатима у нашем истраживању није у складу са претходно наведеним истраживањима других аутора због постојања пародонтопатије у групи испитаника старије животне доби (Табела 1).

5.2. Индекси активности Кронове болести код испитаника са пародонтопатијом и без пародонтопатије

У овом делу истраживања упоредили смо вредности индекса за процену активности Кронове болести код испитаника са пародонтопатијом (прва група од 18 испитаника) и без пародонтопатије (друга група од 20 испитаника). Коришћено је укупно 5 индекса, три за клиничку (CDAI, Harvey-Bradshaw, Van Hees) и два за ендоскопску (CDEIS, SES-CD) процену активности Кронове болести. Није добијена значајна разлика између вредности индекса активности прве и друге групе (Табела 2). Претпоставља се да је овакав резултат условљен разликом броја испитаника са активном Кроновом болешћу и испитаника у ремисији у зависности од коришћеног индекса активности болести. Иако није добијена статистичка значајност, разлика вредности индекса између група може бити клинички значајна, а израженија је код индекса за ендоскопску процену активности болести (Табела 2).

Szczeklik и сарадници су објавили резултате сличне нашим, у којима је показано да су више вредности CDAI индекса код испитаника са присутним оралним манифестацијама Кронове болести, у односу на испитанике без оралних манифестација. Најзаступљеније оралне манифестације код испитаника са активном формом Кронове болести биле су оток слузнице образа и гингивитис који представља почетак пародонтопатије, уколико се не заустави пре ресорпције ивица алвеола (180). Vavricka и сарадници су испитивали повезаност активности IBD-а са постојањем пародонтопатије. Иако у својим резултатима нису приказали већу учесталост пародонтопатије код испитаника са IBD, анализирана пародонтопатија је била теже форме код испитаника са активном Кроновом болешћу, када је за процену активности коришћен Harvey Bradshaw индекс (181). Резултате који нису у складу са нашим, приказали су Brito и сарадници у свом истраживању, где се учесталост оралних манифестација није разликовала међу испитаницима са Кроновом болешћу и здравим испитаницима (182).

Анализирана је учесталост и стадијум пародонтопатије код испитаника са Кроновом болешћу (38 испитаника) у зависности од степена активности болести, коришћењем свих наведених индекса за процену активности Кронове болести. Употребом CDAI индекса за процену активности Кронове болести, добијени резултати показали су већу учесталост испитаника са трећим стадијумом пародонтопатије код активне форме Кронове болести, док је први стадијум пародонтопатије чешћи код испитаника који су у ремисији (Табела 3). Коришћењем осталих индекса није добијена статистички значајна разлика учесталости иједног стадијума пародонтопатије код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији. Резултати наше студије су у сагласности са студијом Habashneh-а и сарадника у којој је показана тежа клиничка слика и екстензивност пародонтопатије код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији (183). Поједини аутори сматрају да почетни стадијум пародонтопатије потенцијално може погоршати клиничку слику испитаника са Кроновом болешћу, иницирати тежи степен инфламације, тиме и тежу форму болести уз комплекснију контролу клиничког тока и увођења у ремисију (173). Иако није установљена тежа клиничка слика испитаника оболелих од Кронове болести са пародонтопатијом, приказана је позитивна корелација (више вредности CDAI индекса) активне форме болести са учесталијом појавом пародонтопатије, у истраживању Imai-ја и сарадника (173). Vaïma и сарадници својим истраживањем добили су резултате који су показали значајно већу учесталост пародонтопатије код пацијената са Кроновом болешћу у поређењу са контролном групом. Објавили су да је анализирано значајно чешће присуство III и IV стадијума пародонтопатије код испитаника са IBD (184).

У активној форми Кронове болести и пародонтопатије постоји изражен степен инфламације и дисбаланс цревне микробиоте (16,60,138). Претпоставља се веза у патогенетским механизмима IBD-а и пародонтопатије у виду утицаја фактора спољашње средине, микробиолошких, генетских и имунолошких процеса на обе болести (138,185). Lauritano и сарадници показали су да преваленција оралних манифестација код пацијената са Кроновом болешћу износи од 0,7-37% (186). Lankarani и сарадници објавили су податак да се стопа преваленције екстраинтестиналних манифестација износи од 6-47% (108). Alvarado Julio и сарадници, забележили су оралне манифестације код чак 63% пацијената са IBD-ем, од чега у највећем проценту гингивитис и пародонтопатију (55%) (187). Tanwar и сарадници су установили значајно више оралних манифестација код испитаника са IBD-ем у односу на контролну групу, што објашњавају отежаном оралном хигијеном и промењеном исхраном услед гастроинтестиналних симптома, која фаворизује развој микроорганизама и прогресију пародонтопатије (188). Сличне резултате приказали су Vavricka и сарадници (181), а разлог за то може бити већа

екстензивност болести у групи испитаника који имају Кронову болест и пародонтопатију, односно екстраинтестиналне манифестације.

Супротно резултатима претходно наведених истраживања, које су показале већу учесталост оралних манифестација код испитаника са Кроновом болешћу, резултати Grossner-Schreiber-а и сарадника нису показали статистички значајну учесталост и тежу клиничку слику пародонтопатије код оболелих од Кронове болести (189). Ове разлике у учесталости пародонтопатије, пријављених у студијама, могу бити последица различитог дизајна студије, циљева, броја испитаника у свакој студији и неискуства истраживача или лекара у постављању дијагнозе или спровођењу истраживања. Важно је имати на уму недостатак универзалне класификације оралних манифестација или њихову тежину код оболелих од Кронове болести, као и потешкоће у поређењу параметара који се користе у различитим студијама.

Узимајући у обзир Бечку и Монтреалску класификацију, резултати показују да група испитаника који имају Кронову болест са пародонтопатијом, има учесталије перианалне компликације него група без пародонтопатије, иако није добијена статистички значајна разлика (78,177).

Затим смо анализирали трајање Кронове болести, од момента постављања дијагнозе до почетка прикупљања података за истраживање, са присуством и учесталосту оралних манифестација. Није добијена значајна корелација трајања болести и присуства оралних манифестација (Табела 2). Дужина трајања Кронове болести утиче на квалитет живота оболелих као и прогностичко-терапијску процену. Такође може бити значајно за објашњење одређених резултата добијених у студијама у којима се пореде клинички и ендоскопски резултати са другим параметрима, као што је случај у нашем истраживању. Забележили смо да је средња вредност дужине трајања Кронове болести мања него у објављеном истраживању Вајта и сарадника (184). У наведеном истраживању приказана позитивна корелација дужине трајања Кронове болести са постојањем пародонтопатије. На основу овога може се закључити да правовремени и редовни контролни прегледи имају значајну улогу у превенцији, настанку и прогресији оралних манифестација код испитаника са Кроновом болешћу. Како би се јасније утврдила корелација између активности пародонтопатије и Кронове болести, коришћењем наведених метода за одређивање, како степена активности тако и тежине болести, указано је на значај и потребу даљих истраживања у овој области.

Калпротектин је сложен, калцијум-везујући протеин који се састоји од две подјединице. Првенствено се налази у неутрофилима и моноцитима/макрофагима у стању инфламације, али се може јавити у другим типовима ћелија, као што су епителне ћелије, ендотелне ћелије, фибробласти, кератиноцити и остеокласти (190). Калпротектин је присутан у серуму, урину, цереброспиналној течности, пљувачци и сулкусној течности, а игра улогу у више биолошких процеса, као што су имунорегулација, онкогенеза и инфламација (191).

У нашем истраживању, вредности фекалног калпротекина биле су више код испитаника оболелих од Кронове болести са пародонтопатијом у односу на испитанике без пародонтопатије, али није показана статистички значајна разлика (Табела 2). Иако разлика није статистички значајна, више вредности фекалног калпротекина смо забележили код испитаника са вишим стадијумом пародонтопатије (Табела 4). Упоредили смо средње вредности фекалног калпротекина испитаника са Кроновом болешћу по стадијумима пародонтопатије категорисаним вредностима параметара пародонтопатије (CAL, PPD, BOP и RBL). Показана је значајно виша вредност фекалног

калпротектина код испитаника са трећим стадијумом у односу на други стадијум пародонтопатије, категорисаним на основу дубине пародонталног џепа (Табела 5).

Romero-Mascarell и сарадници су објавили резултате који су показали више вредности фекалног калпротектина код испитаника са танкоцревном екстензијом Кронове болести у односу контролну групу (192). Вредности калпротектина у узорцима фецеса могу бити значајно више код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији, уколико се користи SES-CD индекс активности Кронове болести (193). Објављен је податак да су више вредности калпротектина код испитаника са пародонтопатијом, као и да више вредности калпротектина у серуму и сулкусној течности код испитаника са пародонтопатијом у односу на контролну групу (190). Овај резултат показује да је калпротектин потенцијално значајан биомаркер за процену активности и терапијског успеха пародонтопатије.

Фекални калпротектин је најчешће употребљаван, алтернативни дијагностички маркер за праћење прогресије Кронове болести и процену терапијске ефикасности и мерења регенерације слузнице (194,195). Одсуство валидиране вредности cut-off-a, ограничена специфичност теста и недостатак јасно дефинисаног референтног опсега између горње и доње границе концентрације, наглашавају неопходност развоја нових неинвазивних дијагностичких техника које могу ефикасно мерити успех лечења и степен регенерације слузнице гастроинтестиналног тракта (73,192,195).

5.3. Поређење параметара пародонтопатије код свих испитаника

У овом делу истраживања анализиране су вредности параметара CAL, BOP, PPD и RBL значајних за процену тежине и стадијума пародонтопатије. Упоређене су вредности код свих испитаника укључених у истраживање (78 испитаника), који су на основу присуства пародонтопатије и Кронове болести подељени у 4 групе, прва група су испитаници који имају и Кронову болест и пародонтопатију, друга група су испитаници са Кроновом болешћу без пародонтопатије, трећа група су испитаници са пародонтопатијом и четврта група су здрави испитаници. Добијени резултати су показали да су параметри пародонтопатије били виших вредности код испитаника са Кроновом болешћу него код здравих испитаника.

Анализирали смо међусобни однос параметара CAL, BOP, PPD и RBL у првој и другој групи и установили да постоји значајна корелација вредности растојања глеђно-цементне границе од епителног припоја, крварења на сондирање, дубине пародонталног џепа и ресорпције алвеоларне кости међусобно (Фигуре 6 и 8). У првој групи није добијена значајна корелација односа само између растојања глеђно-цементне границе од епителног припоја и ресорпције алвеоларне кости (Фигура 6), што се може објаснити варијацијом нивоа епителног припоја у односу на анатомску и клиничку круну зуба, варијацијама вертикалне димензије зуба и припадности морфолошкој групи зуба. Анализирањем односа CAL, BOP и PPD у другој и четвртој групи, може се видети да постоји значајна корелација само између вредности растојања глеђно-цементне границе од епителног припоја и дубине пародонталног џепа у групи испитаника са Кроновом болешћу (Фигура 7), док у контролној групи није било значајног односа између параметара (Фигура 9).

Oh и сарадници приказали су резултате свог истраживања који су слични нашим, где се јасно може видети да је код веће дубине пародонталног џепа (преко 5mm) веће крварење на сондирање, док је код испитаника са дубином пародонталног џепа мањом од 3mm, крварење значајно слабије изражено (196). Осим веће дубине пародонталног џепа, објављени су резултати који показују да је растојање глеђно-цементне границе од

епителног припоја веће од 3mm у позитивној корелацији са крварењем гингиве на сондирање (197).

За разлику од наших резултата, Grossner-Schreiber и сарадници су показали да су вредности дубине сулкуса зуба или пародонталног цепа значајно више код здравих испитаника, док су вредности BOP биле сличне између упоређених група испитаника (189). Када је реч о растојању од глеђно-цементне границе до епителног припоја, показали су да иако су вредности растојања више од 4-5mm, нису биле статистички значајно различите између испитаника са IBD и здравих испитаника (189).

Затим су анализирани односи вредности параметара пародонтопатије (CAL, BOP, PPD и RBL) код свих испитаника са Кроновом болешћу (укупно 38) и добијена је веома јака позитивна корелација између сва 4 параметра међусобно (Фигура 10). Такав је однос вредности параметара био је и у групи испитаника без Кронове болести (укупно 40 испитаника) (Фигура 11).

Наши резултати показују значајно више вредности CAL (више од 3mm) код скоро половине испитаника. Анализом растојања глеђно-цементне границе од епителног припоја између наведених 4 група испитаника, показане су више вредности растојања код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кронове болести (Фигура 12). Исти резултат добили смо и са вредностима крварења на сондирање, које су статистички значајно више у групи испитаника који имају Кронову болест са пародонтопатијом у поређењу са групом испитаника без пародонтопатије (Фигура 13). Просечна вредност BOP је била 25,24%, што је слично резултатима претходних истраживања (182,189,198,199), али су у неким истраживањима пријављене и више вредности (200,201). Резултати ранијих истраживања показали су да је код испитаника са Кроновом болешћу значајно већи ризик од појаве пародонтопатије у односу на контролну групу (124,185,202,203). Претпоставља се да екстензивност Кронове болести може бити прогностички знак теже клиничке слике пародонтопатије, са већим растојањем епителног припоја од цементно-глеђне границе и дубљим пародонталним цеповима (124). Могуће је да је овакав резултат приписати неадекватној оралној хигијени или предиспонирајућим факторима, као што су старост и генетска предиспозиција, фактори животне средине или животни стил (124).

Истраживања Brito-а и сарадника (182) и Grossner-Schreiber-а и сарадника (189) су показали да је најзначајнији прогностички фактор напредовања пародонтопатије код испитаника који имају Кронову болест био CAL. Показали су и појаву виших вредности CAL на више места у зубном низу, што представља повећан ризик појаве оштећења потпорног ткива зуба код оболелих од Кронове болести. Могуће су велике варијације вредности CAL, које не морају увек бити у вези са постојањем пародонтопатије (182,189). Високе вредности CAL (веће од 6mm) на бар једној локализацији код трећине испитаника, приказали су у свом истраживању Stein и сарадници (198). Иако нису добили статистички значајне разлике између група, показали су да могу бити јако значајне клинички, како вредности CAL тако и BOP и PPD (198). Показано је да активност Кронове болести може значајно утицати на појаву екстраинтестиналних манифестација, које се неретко појављују у усној дупљи у виду калдрмасте слузнице образа, грануломатозне промене у склопу Melkersson–Rosenthal-овог синдрома или Мишеровог грануломатозног хеилитиса, али и неспецифичних промена у виду гингивитиса и пародонтопатије (204). Објављен је податак да су код испитаника са активном Кроновом болешћу, за чију процену је коришћен Harvey Bradshaw индекс, вредности растојања од епителног припоја до глеђно-цементне границе корелирале са дужином пародонталног цепа (181,205). Тако је и крварење на сондирање израженије и учесталије код испитаника са Кроновом болешћу у односу на здраве испитанике (181).

Иако крварење на сондирање може бити веће код испитаника са Кроновом болешћу, није увек повезано са пародонтопатијом (173). То је показано и у истраживању Yin-а и сарадника, где гингивитис и пародонтопатија нису били значајно учесталији код испитаника са Кроновом болешћу, а вредности крварења на сондирање биле су сличне као код здравих испитаника (206). Овакав резултат може се објаснити постојањем адекватне оралне хигијене и могуће ремисије Кронове болести код испитаника у тренутку спровођења истраживања.

За процену постојања пародонтопатије на основу прикупљених параметара, у овом истраживању, коришћена је класификација из 2018. године (164) за прецизније и боље одређивање стадијума пародонтопатије. Из тог разлога отежано је поређење са резултатима појединих претходних студија. Вајта и сарадници показали резултате сличне нашим, где су вредности дубине пародонталног џепа и растојања глеђно-цементне границе од епителног припоја више код испитаника са Кроновом болешћу (184). Ови резултати су значајни и због чињенице да су у процени пародонтопатије у свом истраживању користили класификацију из 2018. године, која је коришћена у нашој студији (184,207).

Овим истраживањем по први пут је упоређена ресорпција алвеоларне кости са свим осталим параметрима пародонтопатије и активношћу Кронове болести. Добијени су значајни подаци да вредности ресорпције корелирају са дужином пародонталног џепа и растојањем глеђно-цементне границе од епителног припоја, али и са крварењем на сондирање (Табела 4, Фигуре 6 и 8), иако је само постојање пародонталног џепа патогномичан знак пародонтопатије. Показана је израженија ресорпција код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кронове болести (Фигура 15). Овим се потврђује важност адекватног стоматолошког прегледа не само за дијагнозу пародонтопатије већ и системских болести са оралним манифестацијама. У клиничкој пракси, најчешће коришћена метода за проверу постојања пародонтопатије је, осим сондирања пародонтолошким сондом, израда и анализа радиографског снимка. Један од сигурних знакова пародонтопатије је ресорпција ивица зубних алвеола, која се може уочити на ортопан снимку (208). Иако је то углавном метод избора за потврду ресорпције кости, неопходно је узети у обзир дводимензионалност због које резултати могу бити потенцијално нетачни. Постоји студија у којој је постојање пародонтопатије клинички доказано а радиографски се није могло детектовати (209).

Повећана коштана ресорпција најчешће се доводи у везу са недостатком витамина Д (210). Смањена густина кости, настала као резултат појачане системске инфламације код CD може захватити и виличне кости што узрокује проређивање коштаног трабекула алвеоларне кости и брже ресорпције алвеоларне кости у случају инфламације (211,212). Almehtadi и сарадници истраживали су могућност коришћења биомаркера из сулкусне течности за ресорпцију алвеоларне кости. Иако се не може рећи да се један од биомаркера може користити за сигурно потврђивање пародонтопатије, показали су да се вредност проинфламаторног цитокина IL-1 из сулкусне течности може користити у дијагностици ресорпције алвеоларне кости, зато што је најчешћи цитокин присутан у сулкусној течности код особа са пародонтопатијом (213,214). Поред радиолошких метода као незаобилазног помоћног дијагностичког средства у дијагнози ресорпције кости, IL-1 може послужити у раном откривању ресорпције алвеоларне кости и тиме утицати на ток болести, омогућавајући правовремене и циљане стратегије лечења. Уочена је појачана ресорпција кости код IL-10 негативних мишева, са индукованом пародонтопатијом и IBD и која је у доминантнијој корелацији са инфламацијом црева него са пародонтопатијом. Претпостављен је абнормалан метаболизам коштаног ткива у присуству активне цревне инфламације код људи (215).

5.4. Концентрације цитокина код свих испитаника из узорака серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности

У овом делу истраживања анализиране су концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорака серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности 78 испитаника. За добијање прецизних резултата поделили смо испитанике на 4 групе, прву групу чинили су испитаници оболели од Кронове болести са пародонтопатијом, другу групу испитаници оболели од Кронове болести, трећу групу испитаници са пародонтопатијом и четврту групу здрави испитаници.

Осим улоге медијатора имунског одговора, цитокини су неопходни и у многим другим биолошким процесима (145). У цитокине спадају хемокини, интерферони, интерлеукини, лимфокини и фактори некрозе тумора, а могу их продуковати различите врсте ћелија (216). На пример, микроорганизмима и антигенима индукована продукција IL-1 дешава се од стране неколико типова ћелија, укључујући моноците, макрофаге, фибробласте и ћелије коштаног ткива (216). Помоћнички CD4 Т лимфоцити су категорисани у 5 подтипова на основу цитокина које продукују (Th1, Th2, Th17, Tfh, Treg). Th1 ћелије ослобађају IL-6, IFN- γ и TNF- α , док Th2 ћелије продукују IL-4, IL-5 и IL-13. Цитокин IL-4 усмерава диференцијацију наивних Т лимфоцита у Th2 подтип, који поред IL-4 продукује и друге цитокине, чиме подстиче хуморални имунски одговор и активацију еозинофила. IL-4 такође, супримира диференцијацију у Th1 лимфоците, односно целуларни имунски одговор и остварује антинфламаторно дејство (45,204,217). Цитокин IFN- γ , фактор активације макрофага, је растворљиви димер, са централном улогом у адаптивном и урођеном имунском одговору, нарочито у борби против вирусних инфекција, интрацелуларних бактерија и тумора. IFN- γ повећава активност природних ћелија убица (енгл. Natural Killer cells, NK), појачава функцију лизозома у макрофагима, промовише адхезију леукоцита током интрацелуларне миграције и јача интрацелуларне одбрамбене механизме (45,72,105,138). У стању инфламације, IL-6 инхибира диференцијацију у регулаторне Т лимфоците и утиче на продукцију проинфламаторних цитокина, генерисањем Th17 имунског одговора. На поларизацију Th17 имунског одговора значајно утичу ниски серумски нивои трансформишућег фактора раста-бета (енгл. Transforming Growth Factor beta, TGF- β), као једног од антиинфламаторних цитокина (45,218). Th17 лимфоцити продукују IL-17, проинфламаторни цитокин, који иницира мобилизацију неутрофила на место инфламације и доприноси стварању гранулома. Поред тога, IL-17 стимулише експресију других проинфламаторних цитокина, укључујући TNF- α , IL-1 и IL-6, као и NF- κ B. Ови механизми скупа појачавају инфламацијски одговор и воде даљем оштећењу ткива (156,218). Делујући на фибробласте, IL-17 узрокује лучење матриксних металопротеиназа, које даље доприносе разарању ткива. Наведени Th1 и Th17 типови имунског одговора су доминанти патогенетски механизми код особа са Кроновом болешћу (54,218,219). Антиинфламаторни цитокин IL-10 продукују макрофаги, дендритске ћелије, Th2 и Treg лимфоцити. Примарне ћелијске мете IL-10 су макрофаги и дендритске ћелије. Најзначајнији биолошки ефекти овог цитокина укључују инхибицију производње IL-12 и смањену експресију ко-стимулаторних молекула и молекула МНС класе II. Такође, IL-10 инхибира ослобађање проинфламаторних цитокина из Т лимфоцита и макрофага, чиме се смањује инфламаторни одговор у цревној слuzници и у ткивима потпорног апарата зуба. Смањена експресија IL-10 примећена је у инфламираној слuzници дебелог црева пацијената са IBD, али и код пародонтопатије (150,151,220). Однос и улога IL-17 и IL-23 у фокусу су бројних акуелних студија, нарочито њихов утицај на промовисање Th17 имунског одговора. Познат је полиморфизам појединачних нуклеотида у гену који кодира IL23R, што повећава преосетљивост и инциденцу појаве инфламацијских болести

црева, али и других аутоимунских орган-специфичних болести (реуматоидни артритис, псоријаза и мултипла склероза (221). Значајно је да су повишени нивои IL-17 и IL-23 у узорцима биопсије дебелог црева код активне форме Кроне болести (218,222). Потенцијално би једна од метода лечења Кроне болести могла бити усмерена на блокаду ефекта IL-17 (223,224). Однос цитокина IL-17/IL-23 може послужити као потенцијални биомаркер за инфламацију и оштећење пародонталног ткива. Поред тога, приказана је позитивна корелација између нивоа оба молекула (156,219). Ово се може приписати способности IL-23 да промовише клонску експанзију Th17 лимфоцита и индукује експресију IL-17 (225). Једна од патомофолошких карактеристика Кроне болести је формирање гранулома у слuzници дебелог црева, што представља накупине ћелија имунског система, које се формирају као одговор на хроничну инфламацију. Ова грануломатозна инфламација је диференцијално дијагностички важна за разликовање од улцерозног колитиса. Код Кроне болести преовлађује Th1 тип имунског одговора, који обухвата продукцију неколико цитокина, укључујући IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ и TNF- α (45,52). Цитокин IFN- γ продукују углавном CD4⁺ Th1 лимфоцити, природне ћелије убице и CD8⁺ цитотоксични Т лимфоцити, а могу га продуковати и антиген презентујуће ћелије као што су дендритске ћелије, макрофаги и у мањој мери Б лимфоцити (157). Проинфламаторни цитокин TNF- α има важну улогу у развоју инфламацијских болести црева, а продукују га макрофаги, Т лимфоцити и фибробласти, посебно током раних стадијума инфламације. TNF- α стимулише инфламацију хемотаксом, повећавајући пропустљивост ендотела и појачавајући експресију адхезивних молекула селектина и интегрина на ендотелним ћелијама (151). Истраживања указују на значајан пораст нивоа TNF- α у серуму код пацијената са инфламацијским болестима црева, у корелацији са степеном инфламације и хистолошким променама у инфламираној слuzници дебелог црева. Инхибицијом TNF- α , коришћењем анти-TNF агенаса, смањује се миграција проинфламаторних ћелија и помаже репарација слuzнице дебелог црева (45,167).

Концентрације цитокина у серуму

Показано је да су серумске концентрације цитокина IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ и TNF- α значајно више у првој групи испитаника него у осталим групама, док су, гледајући у односу на постојање Кроне болести, концентрације биле више у прве две групе него код здравих испитаника (Фигура 17). За концентрације IL-10 најзначајнија је била друга група испитаника, где су вредности биле значајно више у односу на све остале групе (Табела 6). Није било значајне разлике концентрација IL-4 по групама у узорцима серума. Иако се у серуму испитаника разлика концентрације IL-4 по групама није показала значајном, након корекције вишеструког поређења међу групама, максималне вредности IL-4 су код испитаника значајно више у прве три групе него у контролној групи. То се може тумачити као евентуална дискретна активност која се може детектовати у серуму, а са статистичком значајношћу се детектује у плувачци и сулкусној течности (Табела 3) (Фигура 28). Овакав резултат може се објаснити антиинфламаторном улогом IL-10 и слабијом активацијом Th2 имунског одговора, који је заступљенији код улцерозног колитиса (151). Највише вредности IL-6 из узорака серума су добијене код испитаника који имају Крону болест и пародонтопатију, где су максималне вредности биле и двоструко веће него у другој групи. Тиме је показано значајно повећање продукције IL-6 при постојању Кроне болести и пародонтопатије истовремено, те да је највиши степен инфламације у организму код те групе испитаника. Најниже вредности IL-6 су забележене код здравих испитаника (Табела 3). У складу са постојећим степеном инфламације испитаника у првој групи, повишени су нивои TNF- α , што доводи до повећане миграције леукоцита и већег локалног оштећења ткива. То је у директној

корелацији са активношћу болести и концентрацијама осталих испитиваних цитокина (Табела 3) (Фигура 16). Забележена је значајно већа концентрација IL-1, IL-6 и TNF- α у серуму пацијената са Кроновом болешћу у поређењу са здравим испитаницима. Сматра се да је концентрација TNF- α у складу са постојећом литературом која указује на доминантан Th1 тип имунског одговора код ових пацијената (159). Претпоставља се да повишена концентрација TNF- α индукује продукцију IL-6 и тиме повећава ниво IL-6 у серуму пацијената са Кроновом болешћу (147). Ипак, имунски одговор није увек стриктно диференциран у правцу Th1 и Th2 типа имунског одговора и често се могу уочити преклапања, те сходно томе и различите вредности одређених цитокина (159).

Поређењем концентрације IL-1 у серуму, детектовали смо значајно више вредности код испитаника оболелих од Кронове болести, без обзира на то да ли су имали пародонтопатију или не, у поређењу са испитаницима који не болују од Кронове болести (Табела 3) (Фигура 16, Фигура 27). У складу са већ спроведеним студијама, у доступној литератури, добијени су слични резултати (197,226). Наш резултат, такође указује на експрес продукције IL-1, који је међу доминантним у покретању и одржавање Th1 имунског одговора. Резултати слични нашим објавили су Gupta и сарадници и показују повезаност виших вредности IL-1, IL-6 и TNF- α , али и варијације вредности IL-10 у узорцима серума и сулкусне течности са постојањем пародонтопатије (227). Hölfta и сарадници су анализирали концентрацију IL-4 позитивних лимфоцита у ламини проприји испитаника са активном Кроновом болешћу и испитаника у ремисији, чија је вредност била статистички значајно виша у серуму код испитаника у ремисији, иако је број CD4 и CD8 лимфоцита био у паду (221). Овај резултат указује на доминантнију активност Th1 имунског одговора код Кронове болести.

AL-Rmmahi и сарадници, показали су да су серумске концентрације IL-17 биле значајно више код испитаника са пародонтопатијом у поређењу са здравим испитаницима. Анализирали су и однос концентрације IL-17 у серуму, пљувачци и сулкусној течности и установили да је постојала корелација између свих вредности међусобно са статистичком значајношћу, а да је коефицијент корелације био највиши између вредности добијених из серума и сулкусне течности (228). Сличне нашим резултатима приказали су Cifcibası и сарадници у студији где су мерене вредности IL-17 из серума и сулкусне течности пре хируршког лечења и три месеца након интервенције. Значајан пад нивоа IL-17 и у серуму и у сулкусној течности забележен је при поновном мерењу након три месеца, али су те вредности и даље биле више него у контролној групи при првом мерењу (229).

Finamore и сарадници су показали да је код испитаника са IBD постојала значајна позитивна корелација концентрације IFN- γ у серуму и пљувачци између испитиваних и контролних група испитаника, али и између узорака (194). То је значајан податак, који потврђује активност овог цитокина у патогенези болести и системској инфламацији, али и могућој тежој клиничкој слици пародонтопатије.

Концентрације цитокина у пљувачци

Показана је најзначајнија разлика концентрације IL-4 у првој групи, IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ и TNF- α другој групи испитаника у односу на остале групе у узорцима пљувачке (Табела 7). Једино је концентрација IL-17 била статистички значајно нижа у контролној групи у односу на преостале групе испитаника, што се објашњава активацијом Th17 имунског одговора код Кронове болести (218). Поређењем у зависности од дијагностиковане Кронове болести, могу се видети значајно више вредности код испитаника са Кроновом болешћу у односу на здраве испитанике (Фигура 18).

Kini и сарадници приказали су важност Th17 имунског одговора и код пародонтопатије и инфламације меког пародонталног ткива, већом концентрацијом Th17 лимфоцита у ткиву пародонцијума код испитаника са пародонтопатијом у односу на контролну групу (219). Поред активације Th17, активација Th1 имунског одговора може се испитати концентрацијама IL-1, IL-6 и TNF- α , које су значајно више код испитаника са пародонтопатијом, што је раније показано (217,230). Иако је већ објављен податак да су саливарне концентрације IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 и IFN- γ више код испитаника са Кроновом болешћу у односу на здраве испитанике (218), до сада није испитивана концентрација у зависности од активности болести, што је учињено у нашем истраживању.

Детектован је виши ниво саливарне концентрације IL-1 код особа са пародонтопатијом, што га чини потенцијално значајним биомаркером пародонтопатије (231). У истраживању Gürsoy-а и сарадника анализирана је концентрација IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 и IFN- γ добијена ELISA методом код оболелих од Кронове болести и у контролној групи (218), где су показали значајно више вредности IL-4 код испитаника са Кроновом болешћу у узорку пљувачке што је у складу са нашим резултатима (Табела 4). Szczeklik и сарадници показали су значајно више саливарне вредности IL-6 код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији (180). Највећа значајност забележена је у разлици концентрације IL-6 у пљувачци код испитаника са Кроновом болешћу и контролној групи. То указује да осим веома високих системских концентрација IL-6, при постојању инфламације, постоји позитивна корелација са концентрацијом истог цитокина у ткиву гингиве и пљувачци и сулкусној течности (218). Статистички значајно више вредности IL-10 у узорцима пљувачке детектоване су код испитаника оболелих од Кронове болести у односу на здраве испитанике (218). Williamson и сарадници су у својој студији упоређивали вредности концентрација неколико цитокина, међу којима и цитокине истраживане у нашој студији, и то у узорцима серума, пасивне пљувачке и пљувачке на папирном поену. Јака, позитивна корелација уочена је при поређењу вредности нивоа цитокина у узорку пасивне пљувачке и пљувачке папирном поену за цитокине IL-1, IL-4, IL-10, IL-17 и IFN- γ . Поређењем истих вредности између папирних поена и серума није пронађена значајна корелација, док је при поређењу пасивне пљувачке и серума пронађена позитивна корелација за IL-6 и IFN- γ (232). Сличан резултат приказали су Batool и сарадници, који су спровели анализу концентрације цитокина IL-6 и IL-17 у пљувачци код испитаника са пародонтопатијом и здравих испитаника. Добијени резултати јасно приказују више вредности IL-6 и IL-17 у групама пацијената са пародонтопатијом у односу на контролну групу, а концентрације цитокина корелирале су са тежином клиничке слике, где су највише вредности добијене у групи јако изражене, потом умерено и слабо изражене пародонтопатије (233). Постоји податак о вишим концентрацијама IFN- γ у узорцима пљувачке и сулкусне течности код испитаника са Кроновом болешћу или пародонтопатијом у односу на контролну групу (218).

Концентрације цитокина у фецесу

Анализирањем концентрација IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у фецесу испитаника подељених у 4 наведене групе, установљено је да је доминантнија заступљеност проинфламаторних цитокина IL-1, IFN- γ и TNF- α у првој и другој групи у односу на контролну групу (Табела 8). Интересантан је податак да су концентрације IL-10 у фецесу биле више код испитаника са Кроновом болешћу, што се може објаснити активацијом антиинфламаторних механизма и потенцијалним преласком активне болести у стање ремисије у тренутку узорковања. Концентрације IL-4, IL-6 и IL-17 биле су пропорционално распоређене по групама, па није било статистички значајне разлике,

али су вредности IL-4 биле више у групама испитаника без Кроневог болести што иде у прилог могућем преласку болести у стање ремисије. Добили смо статистички значајно више вредности испитиваних цитокина у групи испитаника оболелих од Кроневог болести, у односу на здраве испитанике (Фигура 18).

Како у серуму и сулкусној течности, у литератури постоје подаци о повишеним вредностима IL-1 и у фецесу код испитаника са активном Кроновом болешћу у односу на испитанике у ремисији и контролној групи (167). Осим виших концентрација IL-1 у серуму и виших вредности код испитаника са чешћим епизодама активне болести, неопходно је напоменути и чињеницу да овај параметар може бити значајно вишег нивоа код испитаника са компликацијама основне болести (151,234). Код испитаника којима је учињена биопсија слезнице танког црева у активној болести и у ремисији, забележене су значајно више вредности IL-6 у ткиву код испитаника са дијагнозом Кроневог болести у односу на контролну групу (221). У литератури су наведени резултати о повишеним вредностима IL-6 у фецесу и серуму, код особа са активним обликом болести у односу на испитанике који су били у ремисији у тренутку истраживања (235). Концентрације IL-17 у фецесу код испитаника оболелих од Кроневог болести, биле су више у току активне болести него у ремисији или у контролној групи. То указује на појачану деструкцију слезнице црева и локалну концентрацију проинфламаторних цитокина (221).

Концентрације цитокина у сулкусној течности

Анализиране су концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из узорак сулкусне течности по групама испитаника као што је наведено претходно у тексту (4 групе, укупно 78 испитаника). Показане су значајно више концентрације IL-1, IL-6 и IL-17 у групи испитаника оболелих од Кроневог болести у односу на здраве испитанике, док су вредности IL-1 и IL-6 биле највише у другој групи. Претпоставља се да постоји значајна повезаност системске инфламације проузроковане Кроновом болешћу и концентрације проинфламаторних цитокина у сулкусној течности, иако без статистички значајне разлике између група. Ови резултати сугеришу клиничку примену проинфламаторних цитокина као раних параметара при постављању дијагнозе Кроневог болести код особа са неспецифичним и специфичним оралним манифестација. Највише вредности IL-17 забележили смо у првој групи испитаника у свим узорцима. Иако су статистички значајне разлике између група, вредности су знатно више код испитаника са Кроновом болешћу (прве две групе) у свим узорцима (Табеле 3-7; Фигура 31). У узорцима сулкусне течности код испитаника који су имали Кронову болест, детектоване су више вредности свих испитиваних цитокина (Фигура 19).

Описан је значајан пад вредности IL-1 у сулкусној течности након нехируршког третмана пародонтопатије, након 4 недеље у комбинацији са нестероидним антиинфламаторним лековима (236). Истраживања су показала да концентрације IL-1 и IL-6 у серуму и сулкусној течности варирају у зависности од тежине клиничке слике пародонтопатије (237,238), али и од места узорковања. Могу бити повишене и након хируршке терапије пародонтопатије (227,237). Варијације концентрације IL-10 измерене из узорак сулкусне течности, могу се објаснити, узорковањем са више места у зубном низу која су захваћена пародонтопатијом и оних која нису (227). Подаци о примени проинфламаторних цитокина изолованих из сулкусне течности, као биомаркера за актуелно присуство, степен инфламације, као и прогнозу пародонтопатије, објављени су у неколико претходних истраживања (239–241). Претпостављена је и могућност предикције нивоа ресорпције алвеоларне кости у односу на биомаркере из сулкусне течности, али још увек нема егзактних резултата, те су неопходна даља истраживања. Тако је 2015. године спроведено истраживање од стране Oh-а и сарадника где су вредности концентрације IL-1 биле више у сулкусној течности узорак са места

захваћених пародонтопатијом (196). Резултати мета-анализе указују на употребу концентрације IL-1, IL-6 и TNF- α измерених у сулкусној течности, као биомаркера прогнозе пародонтопатије. Показана је могућност прецизног утврђивања прогресије болести на основу повишених локалних концентрација цитокина. Недостаци такве дијагностичке методе су дужина трајања узорковања сулкусне течности и лака контаминација узорка пљувачком или крвљу услед иритације гингиве (242). Nainee и сарадници поредили су вредности концентрације IL-17 у три групе испитаника, здравих, са гингивитисом и са пародонтопатијом, а највише вредности су пронашли у групи испитаника са пародонтопатијом (205). У неким студијама нису поређене средње вредности добијених параметара већ укупне вредности параметара по групама, као што је приказано у истраживању Sadeghi-а и сарадника где су упоредили вредности нивоа IL-17 у сулкусној течности код испитаника са агресивном пародонтопатијом, испитаника са лакшом формом пародонтопатије и здравим испитаницима. Највише вредности IL-17 су забележене у групи здравих. Затим су ниже вредности пријављене у групи са лакшом формом пародонтопатије другој, а најниже вредности пријављене су у групи са агресивним обликом пародонтопатије (243,244).

5.5. Поређење концентрације цитокина и параметара пародонтопатије

У овом делу истраживања описана је анализа концентрације цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α из серума, пљувачке, фецеса и сулкусне течности са параметрима пародонтопатије CAL, BOP, PPD и RBL. Анализирање је учињено код свих испитаника, с тим што су били подељени у 4 групе, прва група су испитаници који имају и Кронову болест и пародонтопатију, друга група су испитаници са Кроновом болешћу без пародонтопатије, трећа група су испитаници са пародонтопатијом и четврта група су здрави испитаници. За потребе приказивања резултата и дискусије, испитаници су посматрани и у односу на присуство пародонтопатије, као и стадијум пародонтопатије.

Статистичку значајност добили смо при поређењу концентрације IL-17 у све 4 врсте узорака, где се показало да су концентрације више код испитаника са пародонтопатијом него код здравих испитаника (Фигура 34). Највећа разлика била је у серумским вредностима IL-17, док је статистички најзначајнија била у сулкусној течности (Фигуре 34.А и 34.Г). Концентрације IL-4 биле су значајно виших вредности код испитаника са пародонтопатијом у односу на здраве испитанике само у узорцима фецеса (Фигура 36.В). Док су концентрације IL-10 биле значајно више код испитаника пародонтопатије у узорцима фецеса, серумске вредности биле су значајно више код здравих испитаника (Фигура 36). Серумске концентрације IFN- γ и TNF- α биле су више код испитаника са пародонтопатијом, али је статистички највећа разлика показана за концентрације IFN- γ у сулкусној течности (Фигура 35). Сматрамо да је, у складу са већ приказаним резултатима који указују на системску инфламацију код испитаника са Кроновом болешћу, овакав однос концентрације проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина, знак доминантне активности Th17 имунског одговора. Резултати у нашој студији показали су статистички значајну позитивну корелацију између параметара пародонтопатије и истраживаних цитокина. То је учињено у све четири врсте узорка. Најзначајније податке добили смо при поређењу узорака фецеса (Табела 12). Уопште гледано, вредности свих цитокина биле у статистички значајној позитивној корелацији са свим параметрима пародонтопатије осим са вредностима ресорпције алвеоларне кости. Вредности IL-10 у сулкусној течности и у серуму нису имале значајну корелацију. Интересантан податак је да вредности IL-1 из пљувачке нису имале статистички значајну корелацију са параметрима пародонтопатије (Табела 11).

Вредности односа концентрације IL-1 и индекса пародонтопатије су значајно више код испитаника са тежом клиничком сликом, са учесталијим крварењем приликом сондирања пародонталних џепова, него у контролној групи (210). Иако су концентрације IL-4 код испитаника са пародонтопатијом и учесталијим крварењем гингиве на сондирање биле више у плувачци, нису достигле статистичку значајност (231). Објављени су подаци о значајно вишим вредностима IL-1 и IL-6 у сулкусној течности код испитаника са високим вредностима BOP. То потврђује појачану инфламацију у гингиви, а тиме и већу вероватноћу прогресије у пародонтопатију и узапредовалу ресорпцију кости услед синтезе матриксних металлопротеиназа (245). У истраживању спроведеном ради проналажења биомаркера пародонтопатије из плувачке, детектована је јака позитивна корелација између крварења гингиве и концентрације IL-1 у плувачци, па је тиме доказана његова значајност у прогнози и процени актуелног стања гингиве (231). Важан је и податак да су вредности IL-1 биле у значајној позитивној корелацији са параметрима пародонтопатије (CAL, BOP, PD) у истраживању Zhong-a и сарадника (197). Дубина пародонталног џепа је у значајној корелацији са вредностима IL-1 у сулкусној течности, што су приказали Chaudari и сарадници (210). На основу тога се може размотрити употреба нивоа цитокина у сулкусној течности као биомаркера процене актуелног стања, али и прогнозе болести. Поред дубине џепа, у истом истраживању, описана је корелација нешто нижег коефицијента, са крварењем гингиве на иритацију (210).

Усна шупљина је јединствено окружење у коме се имунски биомаркери обликују локалним имунским процесима. Недавна истраживања су показала да су нивои цитокина у плувачци, повезани са стањима као што су гингивитис и пародонтопатија, при чему одражавају локални имунски одговор, а не системски (232). Сходно томе, нивои цитокина у плувачци нису поуздани показатељи системског имунског одговора. Будуће студије би могле базирати истраживање на узорцима плувачке уместо крви, у мерењу специфичних биомаркера поред цитокина.

5.6. Концентрација цитокина и лабораторијски параметри крви

У овом делу је су анализиране вредности лабораторијских параметара из крви Hgb, PLTs, ESR, MCV и CRP код свих испитаника подељених у две групе (прва – испитаници оболелих од Кронове болести и друга – испитаници без Кронове болести).

Наши резултати указују на статистички значајно више вредности брзине седиментације код особа које имају Кронову болест у односу на остале групе испитаника (Фигуре 39 и 40). Добили смо вишу вредност MCV у групи здравих испитаника него код оболелих од Кронове болести. Овај податак може бити јако значајан због потврђивања постојања већег степена инфламације у организму и евентуалне следствене анемије код испитаника са пародонтопатијом, него код испитаника са Кроновом болешћу (Фигура 39).

Брзина седиментације еритроцита, као неспецифичан маркер инфламције, користи се у комбинацији са другим анализама ради утврђивања присуства акутних и хроничних инфламаторних процеса (246). Повишене вредности се могу регистровати код аутоимунских болести, инфекција, хематолошких малигнитета и/или других туморских процеса. Код Кронове болести и пародонтопатије (услед инфламације десни и потпорних структура зуба), брзина седиментације еритроцита може бити повишена и донекле у корелацији са степеном активности и тежине болести (73). Средњи корпускуларни волумен је мера просечне величине еритроцита и често се користи у дијагностици и праћењу степена анемије. У контексту Кронове болести и пародонтопатије, вредности MCV-а могу пружити увид у степен анемије на терену хроничне инфламације. Код

Кронове болести, ниво MCV може бити одраз анемије на терену хроничне инфламације и ексцеса продукције IL6, потом анемије услед дефицита витамина B12, фолата и гвожђа (247). Пародонтопатија не утиче директно на вредност MCV, али тешка форма болести може допринети системској инфламацији, која може индиректно утицати на параметре крви (248). Када оба стања коегзистирају, системска инфламација и потенцијална малапсорпција хранљивих материја, услед екстензивности танкоцревне локализације Кронове болести, као и захватања горњих партија гастроинтестиналног тракта, утичу на ниво хемоглобина, MCV и друге параметре у крвној слици. Праћење вредности хемоглобина и MCV је од значаја у евалуацији терапијског одговора (57,249).

У поређењу концентрације цитокина и лабораторијских параметара као што су CRP, седиментација еритроцита и прокалцитонин, код оболелих од Кронове болести, у свом истраживању Oguç и сарадници, установили су да је CRP најсензитивнији маркер активности болести у поређењу са другим мереним реактантима акутне фазе инфламације (246).

6. ЗАКЉУЧЦИ

Тумачењем анализе истраживаних резултата изведени су следећи закључци:

1. Код испитаника са тежом формом Кронове болести израженији је степен инфламације, што је показано вишим вредностима проинфламаторних цитокина у узорцима серума, фецеса, пљувачке и сулкусне течности
2. Параметри инфламације су виши код испитаника са екстензивнијом Кроновом болешћу са пародонтопатијом у односу на оболеле од Кронове болести без пародонтопатије
3. Испитаници са активном Кроновом болешћу чешће имају тежу форму пародонтопатије од испитаника у ремисији болести, када се за процену активности Кронове болести користи CDAI индекс
4. Вредности индекса за ендоскопску процену активности Кронове болести (CDEIS и SES-CD) су значајно више код испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу са трећим стадијумом пародонтопатије у односу на испитанике са другим и првим стадијумом пародонтопатије
5. Дубина пародонталног џепа је значајно мања код испитаника са Кроновом болешћу који су у ремисији него код испитаника са активном болешћу, применом CDAI и CDEIS индекса за процену активности Кронове болести
6. Вредности параметара за процену активности и тежине пародонтопатије су значајно више код испитаника са дијагностикованом Кроновом болешћу и пародонтопатијом у односу на испитанике са пародонтопатијом који немају Кронову болест
7. Вредности цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у узорцима серума, фецеса, пљувачке и сулкусне течности, значајно су више код испитаника са Кроновом болешћу у односу на испитанике без Кронове болести
8. Постоји статистички значајна разлика концентрација цитокина IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α између испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом, испитаника са Кроновом болешћу без пародонтопатије, испитаника са пародонтопатијом и здравих испитаника
9. Вредности IL-17 су значајно више код испитаника са пародонтопатијом у односу на испитанике без пародонтопатије у узорцима серума, фецеса, пљувачке и сулкусне течности, што указује на развој Th17 имунског одговора
10. Серумске вредности антиинфламаторног IL-10 су значајно више код здравих испитаника него код испитаника са пародонтопатијом, што указује на нижи степен инфламације код здравих испитаника
11. Серумске вредности проинфламаторних IL-1, IL-17, IFN- γ и TNF- α значајно су више код испитаника са вишим стадијумима пародонтопатије, што указује на активност Th1 и Th17 имунског одговора
12. Растојање од глеђно-цементне границе до епителног припоја, дубина пародонталног џепа, крварење на сондирање и ресорпција алвеоларне кости корелирају са вредностима проинфламаторних цитокина IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ и TNF- α изолованих из узорак серума, фецеса, пљувачке и сулкусне течности, што указује на системску инфламацију узроковану пародонтопатијом

13. Више вредности фекалног калпротекина код испитаника са Кроновом болешћу и пародонтопатијом указују на могућност коришћења фекалног калпротекина као поузданог биомаркера за прогнозу пародонтопатије код испитаника са Кроновом болешћу.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 1–16.
2. Matkowskyj KA, Chen ZE, Rao MS, Yang GY. Dysplastic Lesions in Inflammatory Bowel Disease: Molecular Pathogenesis to Morphology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137(3): 338–50.
3. Chou JW, Lai HC, Chang CH, Cheng KS, Feng CL, Chen TW. Epidemiology and Clinical Outcomes of Inflammatory Bowel Disease: A Hospital-Based Study in Central Taiwan. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 1–8.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 3–9.
5. Brant SR, Nguyen GC. Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 2–3.
6. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1): 17–30.
7. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(7): 1088–103.
8. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6): 1504–17.
9. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(4): 322–37.
10. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(10): 585–95.
11. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023; 13(3): e065186.
12. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(3): 380–9.
13. Kirsner JB. Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease: *J Clin Gastroenterol*. 1988; 10(3): 286–97.
14. Tarabar D, Vojvodić D, Protić M, Bojić D, Knežević-Ušaj S, Jojić NjVĆ. Inflammatory bowel disease. *Bit inženjering*; 2011. 392 p.
15. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med N Y*. 2000; 67(3): 263–8.

16. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017; 389(10080): 1741–55.
17. Kaur N, Chen CC, Luther J, Kao JY. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2011; 2(4): 37–41.
18. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(6): 458–66.
19. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009; 10: 89–116.
20. Okabayashi S, Kobayashi T, Hibi T. Inflammatory Bowel Disease in Japan-Is It Similar to or Different from Westerns? *J Anus Rectum Colon*. 2020; 4(1): 1–13.
21. Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol*. 2016; 40: 97–102.
22. de Bruyn M, Vermeire S. NOD2 and bacterial recognition as therapeutic targets for Crohn's disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2017; 21(12): 1123–39.
23. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019; 21(8): 40.
24. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The Role of Smoking in Crohn's Disease as Defined by Clinical Variables. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(11): 2897–903.
25. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(11): 1315-8.
26. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. Genetics of inflammatory bowel disease: Scientific and clinical implications. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(1): 3–18.
27. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004; 3(5): 394–400.
28. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*. 1990; 31(9): 1037–40.
29. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8): 942–51.
30. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2022; 10(10): 1047–53.
31. Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G, et al. Nutritional Treatment in Crohn's Disease. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1628.
32. Piovezani Ramos G, Kane S. Alcohol Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021; 17(5): 211-225.

33. White BA, Ramos GP, Kane S. The Impact of Alcohol in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2022; 28(3): 466–73.
34. Kim JH, Oh CM, Yoo JH. Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(12): 1779–94.
35. Abreu MT. The pathogenesis of inflammatory bowel disease: Translational implications for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002; 4(6): 481–9.
36. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2002; 347(6): 417–29.
37. Gasche C. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: do they help in clinical management? *Gut.* 2005; 54(1): 162–7.
38. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 122(4): 854–66.
39. Schenk M, Bouchon A, Birrer S, Colonna M, Mueller C. Macrophages Expressing Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Are Underrepresented in the Human Intestine. *J Immunol.* 2005; 174(1): 517–24.
40. Paik J, Meeker S, Hsu CC, Seamons A, Pershukina O, Snyder JM, et al. Validation studies for germ-free Smad3 ^{-/-} mice as a bio-assay to test the causative role of fecal microbiomes in IBD. *Gut Microbes.* 2020; 11(1): 21–31.
41. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Balish E, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest.* 1996; 98(4): 945–53.
42. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, et al. Resident Enteric Bacteria Are Necessary for Development of Spontaneous Colitis and Immune System Activation in Interleukin-10-Deficient Mice. McGhee JR, editor. *Infect Immun.* 1998; 66(11): 5224–31.
43. Colletti T. IBD--recognition, diagnosis, therapeutics. *JAAPA.* 2004; 17(5): 16-8, 21-4.
44. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002; 31(1): 41–62.
45. Vucelić B. *Gastroenterologija i hepatologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2004. 1450 p.
46. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1): 91-9.
47. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011; 474(7351): 307-17.

48. Chen H, Wu X, Xu C, Lin J, Liu Z. Dichotomous roles of neutrophils in modulating pathogenic and repair processes of inflammatory bowel diseases. *Precis Clin Med.* 2021; 4(4): 246–57.
49. Wu Y, Shen J. Innate Lymphoid Cells in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 2020; 11: 554880.
50. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(7): 521–33.
51. Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, Glickman J, Nieuwenhuis E, Iijima H, et al. The Transcription Factor T-bet Regulates Mucosal T Cell Activation in Experimental Colitis and Crohn's Disease. *J Exp Med.* 2002; 195(9): 1129–43.
52. Li N, Shi RH. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(1): 15–22.
53. Argeny S, Stift A, Bergmann M, Mittlböck M, Maschke S, Yang Y, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2018; 130(11–12): 398–403.
54. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020; 15(1): 23.
55. Kumar A, Cole A, Segal J, Smith P, Limdi JK. A review of the therapeutic management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022; 15: 17562848221078456.
56. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019; 10(2): 35–49.
57. Słowińska-Solnica K, Pawlica-Gosiewska D, Gawlik K, Owczarek D, Cibor D, Pocztar H, et al. Serum inflammatory markers in the diagnosis and assessment of Crohn's disease activity. *Arch Med Sci.* 2021; 17(1): 252–7.
58. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018; 64(2): 20–57.
59. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. *Med Clin (Barc).* 2018; 151(1): 26–33.
60. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet.* 2012; 380(9853): 1590–605.
61. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes.* 2022; 13(12): 2388.
62. Dang JT, Dang TT, Wine E, Dicken B, Madsen K, Laffin M. The Genetics of Postoperative Recurrence in Crohn Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Framework for Future Work. *Crohns Colitis 360.* 2021; 3(2): otaa094.

63. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol.* 2021; 13(12): 1956–67.
64. Ward MC, Studer B, Nora I, Seepaulsing N, Loewe C. Primary Sclerosing Cholangitis in Crohn's Disease: An Atypical Complication. *Cureus.* 2021; 13(5): e14964.
65. Tanabe H, Ito T, Inaba Y, Ando K, Nomura Y, Ueno N, et al. Pilot study of endoscopic retrograde 3-dimensional – computed tomography enteroclysis for the assessment of Crohn's disease. *Eur J Radiol Open.* 2017; 4: 58–62.
66. Carchman E. Crohn's Disease and the Risk of Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019; 32(04): 305–13.
67. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2011; 7(4): 235-41.
68. Dolapcioglu C, Soylu A, Kendir T, Ince AT, Dolapcioglu H, Purisa S, et al. Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. 2014; 7(5): 1442-8.
69. Tejeda Taveras N, Rivera Martinez A, Kumar R, Jamil A, Kumar B. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* 2021; 13(3): e14216.
70. Kalligeros M, Kröner PT, Farraye FA, Desalermos A. Outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1): 23.
71. Li L, Liu P, Niu X, He C. Interstitial Lung Disease as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease in the Time of COVID-19: A Rare Case Report and Review of the Literature. *J Inflamm Res.* 2022; 15: 5733–7.
72. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
73. Cappello M, Morreale GC. The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2016; 9: 51-62.
74. Schiavone C, Romano M. Diagnosis and management of Crohn's disease. *J Ultrasound.* 2015; 18(1): 1–2.
75. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, et al. Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(13): 2634–43.
76. Elford AT, Ardalan Z, Simkin P, Christensen B. Comprehensive review and update of stricturing Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2024; 43(1): 64–77.
77. Sleiman J, El Ouali S, Qazi T, Cohen B, Steele SR, Baker ME, et al. Prevention and Treatment of Stricturing Crohn's Disease – Perspectives and Challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 15(4): 401–11.
78. Louis E. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001; 49(6): 777–82.

79. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19: 5A-36A.
80. Negreanu L, Voiosu T, State M, Voiosu A, Bengus A, Mateescu BR. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019; 12: 1–10.
81. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1): 4–22.
82. Kaltenbach TR, Soetikno RM, DeVivo R, Laine LA, Barkun A, McQuaid KR, et al. Optimizing the quality of endoscopy in inflammatory bowel disease: focus on surveillance and management of colorectal dysplasia using interactive image- and video-based teaching. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86(6): 1107-1117.
83. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(35): 4014–20.
84. Pimentel AM, Freitas LARD, Cruz RDCR, Silva INDN, Andrade LD, Marques PN, et al. Endoscopic and Histopathological Findings of the Esophagus, Stomach, and Duodenum in Patients with Crohn's Disease from a Reference Center in Bahia, Brazil. *Clin Pract*. 2021; 11(2): 374–85.
85. Cicero G, Mazziotti S. Crohn's disease at radiological imaging: focus on techniques and intestinal tract. *Intest Res*. 2021; 19(4): 365–78.
86. Mansuri I, Fletcher JG, Bruining DH, Kolbe AB, Fidler JL, Samuel S, et al. Endoscopic Skipping of the Terminal Ileum in Pediatric Crohn Disease. *Am J Roentgenol*. 2017; 208(6): W216–24.
87. Akbulut S. An assessment of serum vitamin B12 and folate in patients with Crohn's disease. *Medicine* 2022; 101(50): e31892.
88. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3): 1304-10.
89. Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuismink ZMA, Bakker-Jonges LE, Van De Merwe JP, Hooijkaas H, et al. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14(9): 1013–8.
90. Pascual V. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(17): 4846-56.
91. Shi Y, Feng S, Yan M, Wei S, Yang K, Feng Y. Inflammatory bowel disease and celiac disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2022; 13: 928944.

92. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70(3): 439–44.
93. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980; 1(8167): 514.
94. Van Hees PA, Van Elteren PH, Van Lier HJ, Van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1980; 21(4): 279–86.
95. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989; 30(7): 983-9.
96. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(4): 505–12.
97. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99(4): 956–63.
98. Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD?: *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 198–9.
99. Turchi RM, Soriano H, Rodgers GL. Tb or Not Tb: Crohn's Disease Presenting with Tonsillar Granulomas. *Otolaryngol Neck Surg*. 2006; 134(3): 528–30.
100. Rahul M, Gauba K, Gorwade N, Kumar A. Rare case report of idiopathic gingival fibromatosis in childhood and its management. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(1): e227942.
101. Ejeil AL, Thomas A, Mercier S, Moreau N. Unusual gingival swelling in a 4-year-old child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 118(6): 627–31.
102. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(2): 332–7.
103. Lazzerini M, Martelossi S, Cont G, Bersanini C, Ventura G, Fontana M, et al. Orofacial granulomatosis in children: Think about Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2015; 47(4): 338–41.
104. De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(9): 2106–13.
105. Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Oñate-Sánchez RE. Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023; 12(20): 6450.
106. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19(2): 177–91.

107. Tan CXW, Brand HS, De Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* 2016; 221(12): 794–9.
108. Lankarani KB. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(46): 8571-9.
109. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(25): 5655-67.
110. Al-Zahrani MS, Alhassani AA, Zawawi KH. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dent J.* 2021; 33(8): 835–41.
111. Khozeimeh F, Shakerin H, Daghighzadeh H, Najarzagdegan F, Golestannejad Z, Adibi P. Oral manifestations in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study in Isfahan. *Dent Res J.* 2021; 18(1): 4.
112. Warriar A, Sruthi M, Anbarasi K. Comprehensive management of major aphthous ulcer. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(5): e241010.
113. O'Brien CL, Kiely CJ, Pavli P. The microbiome of Crohn's disease aphthous ulcers. *Gut Pathog.* 2018; 10(1): 44.
114. Minhas S, Sajjad A, Kashif M, Taj F, Alwadaani H, Khurshid Z. Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(19): 3341–7.
115. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Medicina.* 2020; 56(9): 425.
116. Atarbashi-Moghadam S. Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): ZD12-ZD13.
117. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7963-72.
118. De Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodontal Res.* 2017; 52(6): 965–74.
119. Farooq I, Ali S, Anderson P, editors. *An illustrated guide to oral histology.* First edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2021.
120. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. In: Kantarci A, Will L, Yen S, editors. *Frontiers of Oral Biology.* S. Karger AG; 2016; 18: 1-8.
121. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020; 396(10258): 1204–22.

122. Agossa K, Dendooven A, Dubuquoy L, Gower-Rousseau C, Delcourt-Debruyne E, Capron M. Periodontal manifestations of inflammatory bowel disease: emerging epidemiologic and biologic evidence. *J Periodontal Res.* 2017; 52(3): 313–24.
123. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D’Aiuto F, Rizzo M, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 913–20.
124. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AVB, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(4): 382–93.
125. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000.* 2012; 60(1): 15–39.
126. Jain N, Dutt U, Radenkov I, Jain S. WHO ’s global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation. *Oral Dis.* 2024; 30(2): 73–9.
127. Jevdjevic M, Listl S, Beeson M, Rovers M, Matsuyama Y. Forecasting future dental health expenditures: Development of a framework using data from 32 OECD countries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2021; 49(3): 256–66.
128. Belibasakis GN, Belstrøm D, Eick S, Gursoy UK, Johansson A, Könönen E. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontol 2000.* 2023; 00: 1–17.
129. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson D, Morford LA, Huja PE, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2016; 72(1): 54–75.
130. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014; 64(1): 57–80.
131. Salvi GE, Rocuzzo A, Imber J, Stähli A, Klinge B, Lang NP. Clinical periodontal diagnosis. *Periodontol 2000.* 2023; 00: 1–19.
132. Baban YN, Edicheria CM, Joseph J, Kaur P, Mostafa JA. Osteoporosis Complications in Crohn’s Disease Patients: Factors, Pathogenesis, and Treatment Outlines. *Cureus.* 2021; 13(12): e20564.
133. Park-Min KH. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(14): 2519–28.
134. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021; 12: 709438.
135. Lim G,u U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. Periodontal Health and Systemic Conditions. *Dent J.* 2020; 8(4): 130.
136. Vaithilingam RD, Baharuddin NA. Periodontitis and Systemic Diseases. In: Rahman MT, Teughels W, Lamont RJ, editors. *Immunology for Dentistry.* 1st ed. Wiley; 2023. p. 114–33.

137. Cullinan M, Ford P, Seymour G. Periodontal disease and systemic health: current status. *Aust Dent J.* 2009; 54: S62–S69.
138. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 766944.
139. Brodzikowska A, Górska R, Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019; 67(6): 367–73.
140. Muro M, Mrowiec A. Interleukin (IL)-1 Gene Cluster in Inflammatory Bowel Disease: Is IL-1RA Implicated in the Disease Onset and Outcome? *Dig Dis Sci.* 2015; 60(5): 1126–8.
141. Sachdeva S, Saluja H, Mani A, Sonkar T. Interleukins in Periodontics. 2020; 8(2): 70–75.
142. McLean MH, Neurath MF, Durum SK. Targeting Interleukins for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease—What Lies Beyond Anti-TNF Therapy?: *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(2): 389–97.
143. Rückert Y, Schindler U, Heinig T, Nikolaus S, Raedler A, Schreiber S. IL-4 Signaling Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease Mononuclear Phagocytes: *Inflamm Bowel Dis.* 1996; 2(4): 244–52.
144. Anovazzi G, Medeiros MCD, Pigossi SC, Finoti LS, Mayer MPA, Rossa C, et al. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis. Yilmaz Ö, editor. *PLOS ONE.* 2017; 12(1): e0169870.
145. Mazurek-Mochol M, Bonsmann T, Mochol M, Poniewierska-Baran A, Pawlik A. The Role of Interleukin 6 in Periodontitis and Its Complications. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(4): 2146.
146. Nibali L, Fedele S, D’Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis.* 2012; 18(3): 236–43.
147. Alhendi A, Naser SA. The dual role of interleukin-6 in Crohn’s disease pathophysiology. *Front Immunol.* 2023; 14: 1295230.
148. Herfarth H. IL-10 therapy in Crohn’s disease: at the crossroads. *Gut.* 2002; 50(2): 146–7.
149. Buruiana FE, Solà I, Alonso-Coello P. Recombinant human interleukin 10 for induction of remission in Crohn’s disease. Cochrane IBD Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2012(11): CD005109.
150. Sun L, Girnary M, Wang L, Jiao Y, Zeng E, Mercer K, et al. IL-10 Dampens an IL-17–Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network. *J Immunol.* 2020; 204(8): 2177–91.
151. Saremi L, Shafizadeh M, Ghaffari ME, Aliniagerdroudbari E, Amid R, Kadkhodazadeh M. Evaluation of interleukin 10, interleukin 1-beta, and tumor necrosis factor-alpha

- gene polymorphisms in patients with periodontitis and healthy controls. *Egypt J Med Hum Genet.* 2022; 23(1): 157.
152. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med.* 2020; 217(1): e20191123.
 153. Sahingur SE, editor. *Emerging Therapies in Periodontics.* Cham: Springer International Publishing; 2020.
 154. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000.* 2020; 84(1): 14–34.
 155. Fanizza J, D’Amico F, Lusetti F, Fasulo E, Allocca M, Furfaro F, et al. The Role of IL-23 Inhibitors in Crohn’s Disease. *J Clin Med.* 2023; 13(1): 224.
 156. Alarcón-Sánchez MA, Guerrero-Velázquez C, Becerra-Ruiz JS, Rodríguez-Montaña R, Avetisyan A, Heboyan A. IL-23/IL-17 axis levels in gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease: a systematic review. *BMC Oral Health.* 2024; 24(1): 302.
 157. Langer V, Vivi E, Regensburger D, Winkler TH, Waldner MJ, Rath T, et al. IFN- γ drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. *J Clin Invest.* 2019; 129(11): 4691–707.
 158. Rodríguez-Montaña R. El rol del IFN- γ , IL-12, IL-18 y sus receptores en la periodontitis. 2015; 6(1): 33-9.
 159. Gokul DrK. Role of TNF- α in Periodontal Disease & Its Implication on Systemic Health. *Int J Curr Sci Res Rev.* 2021; 04(10): 1465-8.
 160. Peake STC, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Mechanisms of Action of Anti-tumor Necrosis Factor α Agents in Crohn’s Disease: Inflamm Bowel Dis. 2013; 19(7): 1546–55.
 161. AlQranei MS, Chellaiah MA. Osteoclastogenesis in periodontal diseases: Possible mediators and mechanisms. *J Oral Biosci.* 2020; 62(2): 123–30.
 162. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(1): 3–25.
 163. Carneiro LG, Venuleo C, Oppenheim FG, Salih E. Proteome data set of human gingival crevicular fluid from healthy periodontium sites by multidimensional protein separation and mass spectrometry. *J Periodontal Res.* 2012; 47(2): 248–62.
 164. 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: 159–72.

165. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of Pathogen and Host-Response Markers Correlated With Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2009; 80(3): 436–46.
166. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(10): 1110–6.
167. Eltantawy N, El-Zayyadi IAEH, Elberry AA, Salah LM, Abdelrahim MEA, Kassem AB. A review article of inflammatory bowel disease treatment and pharmacogenomics. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2023; 12(1): 35.
168. Saeid Seyedian S, Nokhostin F, Forogh Nokhostin, Dargahi Malamir M, et al. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019; 12(2): 113–22.
169. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018; 89: S46–73.
170. Baima G, Massano A, Squillace E, Caviglia GP, Buduneli N, Ribaldone DG, et al. Shared microbiological and immunological patterns in periodontitis and IBD: A scoping review. *Oral Dis.* 2022; 28(4): 1029–41.
171. Nijakowski K, Gruszczyński D, Surdacka A. Oral Health Status in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(21): 11521.
172. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J Dent Res.* 2020; 99(9): 1021–9.
173. Imai J, Ichikawa H, Kitamoto S, Golob JL, Kaneko M, Nagata J, et al. A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn’s disease. *JCI Insight.* 2021; 6(23): e148543.
174. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis: Cytokines in IBD patients with periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011; 46(1): 141–6.
175. Binion DG. Silent Crohn’s Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 10(8): 510–2.
176. Quezada SM, Steinberger EK, Cross RK. Association of age at diagnosis and Crohn’s disease phenotype. *Age Ageing.* 2013; 42(1): 102–6.
177. Xiang J, Li J, Liu C, Tian S, Dong W. Clinical Features of Crohn’s Disease Stratified by Age at Diagnosis According to Montreal Classification. *J Inflamm Res.* 2023; 16: 737–46.
178. Israeli E, Ryan JD, Shafer L, Bernstein CN. Younger Age at Diagnosis Is Associated With Panenteric, but Not More Aggressive, Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(1): 72–79.

179. Viola A, Monterubbianesi R, Scalisi G, Furfaro F, Rea M, Saibeni S, et al. Late-onset Crohn's disease: a comparison of disease behaviour and therapy with younger adult patients: the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 'AGED' study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(11): 1361–9.
180. Szczeklik K, Owczarek D, Pytko-Polończyk J, Kęsek B, Mach TH. Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and non-active Crohn's disease. *Pol Arch Intern Med*. 2012; 122(5): 200–8.
181. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and Gingivitis in Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(13): 2768–77.
182. Brito F, Barros FCD, Zaltman C, Pugas Carvalho AT, De Vasconcellos Carneiro AJ, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(6): 555–60.
183. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study: Inflammatory bowel disease and periodontitis. *J Periodontal Res*. 2012; 47(3): 293–8.
184. Baima G, Muwalla M, Testa G, Mazza F, Bebars A, Perotto S, et al. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case–control study. *J Periodontol*. 2023; 94(3): 313–22.
185. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Khazaei S, editor. *BioMed Res Int*. 2021; 2021: 1–8.
186. Lauritano, Boccalari, Stasio, Vella, Carinci, Lucchese, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2019; 9(3): 77.
187. Alvarado-Julio A, Chumacero-Palma K, Buenahora MR, Parra-Izquierdo V, Monsalve M, Torres AM, et al. Oral manifestations associated with inflammatory bowel disease and early endoscopic findings in patients with spondyloarthritis. *BMC Oral Health*. 2022; 22(1): 477.
188. Tanwar H, Gnanasekaran JM, Allison D, Chuang LS, He X, Aimetti M, Baima G, Costalonga M, Cross RK, Sears C, Mehandru S, Cho J, Colombel JF, Raufman JP, Thumbigere-Math V. Unraveling the Link between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Outlook. *ArXiv [Preprint]*. 2023; arXiv:2308.10907v1.
189. Grossner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2006; 33(7): 478–84.
190. Wei L, Liu M, Xiong H. Role of Calprotectin as a Biomarker in Periodontal Disease. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 1–10.

191. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev.* 2018; 39(3): 77–90.
192. Romero-Mascarell C, Fernández-Esparrach G, Rodríguez-De Miguel C, Masamunt MC, Rodríguez S, Rimola J, et al. Fecal Calprotectin for Small Bowel Crohn's Disease: Is It a Cutoff Issue? *Diagnostics.* 2022; 12(9): 2226.
193. E Penna FGC, Rosa RM, Da Cunha PFS, De Souza SCS, De Abreu Ferrari MDL. Faecal calprotectin is the biomarker that best distinguishes remission from different degrees of endoscopic activity in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 35.
194. Finamore A, Peluso I, Cauli O. Salivary Stress/Immunological Markers in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8562.
195. Kristensen V, Røseth A, Ahmad T, Skar V, Moum B. Fecal Calprotectin: A Reliable Predictor of Mucosal Healing after Treatment for Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 1–5.
196. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci.* 2015; 57(2): 67–71.
197. Zhong Y, Slade GD, Beck JD, Offenbacher S. Gingival crevicular fluid interleukin-1 β , prostaglandin E₂ and periodontal status in a community population. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(4): 285–93.
198. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Crohn's Disease With Consideration of the CARD15 Genotype. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 535–45.
199. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J.* 2020; 70(3): 227–36.
200. Menegat JSB, Lira-Junior R, Siqueira MA, Brito F, Carvalho AT, Fischer RG, et al. Cytokine expression in gingival and intestinal tissues of patients with periodontitis and inflammatory bowel disease: An exploratory study. *Arch Oral Biol.* 2016; 66: 141–6.
201. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(8): 1839–46.
202. She Y yang, Kong X bo, Ge Y ping, Liu Z yong, Chen J yu, Jiang J wei, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 67.
203. Domokos Z, Uhrin E, Szabó B, Czumbel ML, Dembrovsky F, Kerémi B, et al. Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2022; 9: 1020126.

204. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024; 18(1): 1–37.
205. Nainee N, Sanikop S, Jha A. Estimation of interleukin-17 levels in gingival crevicular fluid from healthy individuals, chronic gingivitis and chronic periodontitis patients using enzyme linked immunosorbent assay. *Int J Res Med Sci*. 2020; 8(10): 3605.
206. Yin W, Ludvigsson JF, Liu Z, Roosaar A, Axéll T, Ye W. Inverse Association Between Poor Oral Health and Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(4): 525–31.
207. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 20: 1-8.
208. Corbet E, Ho D, Lai S. Radiographs in periodontal disease diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2009; 54 (1): 27-43.
209. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018; 33(10): 1437–44.
210. Chaudhari A, Byakod G, Waghmare P, Karhadkar V. Correlation of Levels of Interleukin-1 β in Gingival Crevicular Fluid to the Clinical Parameters of Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2011; 12(1): 52–9.
211. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci*. 2009; 51(1): 11–20.
212. Thim T, Scholz KJ, Hiller KA, Buchalla W, Kirschneck C, Fleiner J, et al. Radiographic Bone Loss and Its Relation to Patient-Specific Risk Factors, LDL Cholesterol, and Vitamin D: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2022; 14(4): 864.
213. Almeahmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2018; 93: 12–21.
214. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 1–10.
215. Qiao D, Chen R, Li L, Zhu F, Zhang Y, Yan F. Accelerated alveolar bone loss in a mouse model of inflammatory bowel disease and its relationship with intestinal inflammation. *J Periodontol*. 2022; 93(10): 1566–77.
216. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci*. 2021; 8(15): 2004433.
217. Sun B, Wang Y, Wu M, Feng G, Guo T. Key periodontal pathogens may mediate potential pathogenic relationships between periodontitis and crohn's disease. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): 668.

218. Gürsoy UK, Gürsoy M, Loimaranta V, Rautava J. Salivary Th17 cytokine, human β -defensin 1–3, and salivary scavenger and agglutinin levels in Crohn’s disease. *Clin Oral Investig*. 2024; 28(1): 108.
219. Kini V, Mohanty I, Telang G, Vyas N. Immunopathogenesis and distinct role of Th17 in periodontitis: A review. *J Oral Biosci*. 2022; 64(2): 193–201.
220. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, et al. Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases. *BioMed Res Int*. 2014; 2014: 1–5.
221. Hölttä V, Klemetti P, Sipponen T, Westerholm-Ormio M, Kociubinski G, Salo H, et al. IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn’s disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(9): 1175–84.
222. Fujino S. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003; 52(1): 65–70.
223. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn’s disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012; 61(12): 1693–700.
224. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(11): 1599–607.
225. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021; 26(5): 1208.
226. Buduneli N, Buduneli E, Çetin EÖ, Kırılmaz L, Kütükçüler N. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1-beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(11): 1805–12.
227. Gupta S, Chhina S, Arora SA. A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018; 8(2): 98–104.
228. AL-Rmmahi SAH, Al-Kaabi SJM. Assessment of IL-17 level in biofluids of periodontopathic patients and healthy individuals. *Biochem Cell Arch*. 2021; 21: 1405–12.
229. Cifcibasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, Badur S, Kasali K, Firatli E, et al. Evaluation of Local and Systemic Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Myeloperoxidase in Response to Periodontal Therapy in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Inflammation*. 2015; 38(5): 1959–68.

230. Sun B, Liu B, Gao X, Xing K, Xie L, Guo T. Metagenomic Analysis of Saliva Reveals Disease-Associated Microbiotas in Patients With Periodontitis and Crohn's Disease-Associated Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 719411.
231. Kim JY, Kim KR, Kim HN. The Potential Impact of Salivary IL-1 on the Diagnosis of Periodontal Disease: A Pilot Study. *Healthcare.* 2021; 9(6): 729.
232. Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap MJ, Elswick RK. Comparison of Biomarkers in Blood and Saliva in Healthy Adults. *Nurs Res Pract.* 2012; 2012: 1–4.
233. Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could Be an Indicator of Disease Severity in Patients with Calculus Associated Chronic Periodontitis. *BioMed Res Int.* 2018; 2018: 1–5.
234. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(5): 329–42.
235. Wędrychowicz A, Tomasik P, Zając A, Fyderek K. Prognostic value of assessment of stool and serum IL-1 β , IL-1ra and IL-6 concentrations in children with active and inactive ulcerative colitis. *Arch Med Sci.* 2018; 1: 107–14.
236. Popova C, Mlachkova A. Gingival tissue IL-1beta and PGE2 levels in patients with chronic periodontitis after additional therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J IMAB - Annu Proceeding Sci Pap.* 2010; 16(4): 27-30.
237. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of Periodontal Therapy on Crevicular Fluid Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Chronic Periodontitis. *Int J Dent.* 2012; 2012: 362905.
238. Becerik S, Afacan B, Öztürk VÖ, Atmaca H, Emingil G. Gingival Crevicular Fluid Calprotectin, Osteocalcin and Cross-Linked N-Terminal Telopeptid Levels in Health and Different Periodontal Diseases. *Dis Markers.* 2011; 31(6): 343–52.
239. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, et al. Relationships Among Gingival Crevicular Fluid Biomarkers, Clinical Parameters of Periodontal Disease, and the Subgingival Microbiota. *J Periodontol.* 2010; 81(1): 89–98.
240. Rescala B, Rosalem W, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Immunologic and Microbiologic Profiles of Chronic and Aggressive Periodontitis Subjects. *J Periodontol.* 2010; 81(9): 1308–16.
241. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival Crevicular Fluid and Plasma Acute-Phase Cytokine Levels in Different Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2012; 83(10): 1304–13.
242. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers.* 2016; 2016: 1804727.

243. Sadeghi R, Sattari M, Dehghan F, Akbari S. Interleukin-17 and interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. *Cent Eur J Immunol.* 2018; 43(1): 76–80.
244. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF Levels in Aggressive and Chronic Periodontitis Patients: Relation to PCR Bacterial Detection. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 174764.
245. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal Disease at the Biofilm–Gingival Interface. *J Periodontol.* 2007; 78(10): 1911–25.
246. Oruç N, Ozütemiz O, Osmanoğlu N, Ilter T. Diagnostic value of serum procalcitonin in determining the activity of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2009; 20(1): 9–12.
247. Lee LYW, Santharam V, Macfaul G. Macrocytosis in Crohn’s disease: a devastating blast. *BMJ Case Rep.* 2013; bcr2013200287.
248. Haba D, Teslaru S, Ungureanu D, Hodorog D, Alecu C, Benghiac AG, Zetu L, Ancuța C, Ancuța E, Nemțoi A, Iordache C. Evaluation of serum and gingival crevicular fluid C-reactive protein and IL-6 levels in patients with periodontitis and transient ischemic attacks. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52(4): 1243-7.
249. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(9): 872-81.

8. СКРАЋЕНИЦЕ

IBD	Инфламаторне болести црева (енгл. Inflammatory Bowel Disease)
CD	Кронова болест (енгл. Crohn's Disease)
UC	Улцерозни колитис (енгл. Ulcerative colitis)
PD	Пародонтопатија (енгл. Periodontal Disease)
NOD2	нуклеотид-везујући олигомеризациони домен 2 (енгл. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2)
CARD15	(енгл. Caspase Activation and Recruitment Domain 15)
NF-κB	нуклеарног фактора (енгл. Nuclear Factor Kappa B)
TREM-1	(енгл. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1)
MHC	(енгл. Major Histocompatibility Complex)
NFAT	Транскрипциони фактор (енгл. Nuclear Factor of Activated T-cells)
AP-1	Транскрипциони фактор (енгл. Activator Protein 1)
IL-1	Интерлеукин (енгл. Interleukin 1)
IL-4	Интерлеукин (енгл. Interleukin 4)
IL-6	Интерлеукин (енгл. Interleukin 6)
IL-10	Интерлеукин (енгл. Interleukin 10)
IL-17	Интерлеукин (енгл. Interleukin 17)
IFN-γ	Интерферон гама (енгл. Interferon gamma)
TNF-α	Фактор некрозе тумора алфа (енгл. Tumor Necrosis Factor alpha)
TGF-β	трансформишући фактор раста бета (енгл. Transforming growth factor beta)
GERD	гастро-езофагеална рефлуксна болест (енгл. Gastro-Esophageal Reflux Disease)
ERCP	Ендоскопска ретроградна холангио-панкреатографија (енгл. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography)
FC	Фекални калпротектин (енгл. Fecal calprotectin)
CE	Ендоскопија видео-капсулом (енгл. Capsule Endoscopy)
CLE	Конфокална ласерска ендомикроскопија (енгл. Confocal Laser Endomicroscopy)
SBE	Ендоскопија танког црева (енгл. Small-Bowel Endoscopy)
ECCO	(енгл. European Crohn's and Colitis Organisation)
EGDS	Езофагогастродуоденоскопија (енгл. Esophagogastroduodenoscopy)
SBCE	(енгл. Small Bowel Capsule Endoscopy)
SICUS	(енгл. Small Intestine Contrast Ultra-Sound)
MR	Магнетна резонанца (енгл. Magnetic resonance)
IUS	Ултразвук црева(енгл. Intestinal Ultrasound)
MRE	Магнетна ентéroграфија (енгл. Magnetic Resonance Enterography)
CT	Компјутеризована томографија (енгл. Computed Tomography)
ASCA	(енгл. Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody)
pANCA	(енгл. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody with Perinuclear Staining)
Omp C	(енгл. Outer Membrane Porin C)

CDAI	(енгл. Crohn's Disease Activity Index)
CDEIS	(енгл. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)
SES-CD	(енгл. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)
CEJ	(енгл. Cement-Enamel Junction)
ABC	(енгл. Alveolar Bone Crest)
OC	(енгл. Osteoclast)
RANK	(енгл. Receptor activator of nuclear factor kappa-B)
OPG	(енгл. Osteoprotegerin)
IL-5	Интерлеукин (енгл. Interleukin 5)
IL-12	Интерлеукин (енгл. Interleukin 12)
IL-13	Интерлеукин (енгл. Interleukin 13)
IL-23	Интерлеукин (енгл. Interleukin 23)
Th	помагачки Т лимфоцити (енгл. T helper cells)
Treg	регулаторни Т лимфоцити (енгл. T regulator cells)
IL23R	Ген за рецептор интерлеукина 23 (енгл. Interleukin-23 Receptor)
OCP	Прекурсор остеокласта (енгл. Osteoclast Precursor)
CCL2	(енгл. Chemokine (C-C motif) Ligand 2)
CCL20	(енгл. Chemokine (C-C motif) Ligand 20)
NK	Ћелија природни убица (енгл. Natural Killer cell)
STAT3	(енгл. Signal Transducer and Activator of Transcription 3)
TLR	(енгл. Toll-like receptors)
LPS	(енгл. Lipopolysaccharide)
ELISA	(енгл. Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
CAL	Клинички ниво епителног припоја (енгл. Clinical Attachment Level)
BOP	Крварење на сондирање (енгл. Bleeding On Probing)
PPD	Дубина пародонталног џепа (енгл. Periodontal Probing Depth)
RBL	Радиографски губитак кости (енгл. Radiographic Bone Loss)
FBS	(енгл. Fetal Bovine Serum)
ROC	(енгл. Receiver Operating Characteristic)
AUC	(енгл. Area Under the Curve)
SE	Серум
SAL	Пљувачка
FCS	Фецес
ST	Сулкусна течност
SD	Стандардна девијација (енгл. Standard Deviation)
SE	Стандардна грешка (енгл. Standard Error)
ESR	седиментације еритроцита (енгл. Erythrocyte Sedimentation Rate)
Hgb	хемоглобин (енгл. Hemoglobin)
MCV	средња вредност запремине еритроцита (енгл. Mean Corpuscular Volume)
PLTs	тромбоцита (енгл. Platelets)
CRP	(енгл. C Reactive Protein)

Биографија

Др Милош Живић рођен је 22. јула 1992. године у Приштини, Република Србија. Основну школу „Свети Сава“ у Крагујевцу, завршио је као носилац Вукове дипломе. Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршио је у Крагујевцу 2011. године. Исте године уписао је Интегрисане академске студије стоматологије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу и исте завршио 2016. године са просечном оценом 9,16. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Истраживања у стоматологији, уписао је школске 2016/2017 године. Специјалистичке студије из уже области медицине Максилофацијална хирургија, уписао је 03.12.2018. године, а специјалистички испит положио је дана 24.01.2024. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу са оценом 5. Од 2016. године ангажован је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, најпре као клинички лекар и фацилитатор, а од 2018. године као истраживач приправник. Од 2017. године је на ужој научној области Максилофацијална хирургија.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

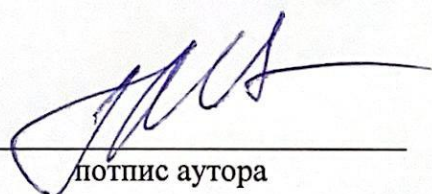
„Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код
пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 2024. године,



потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са
оралним манифестацијама Кроне болести

истоветне.

У Крагујевцу, 2024. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милош Живић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

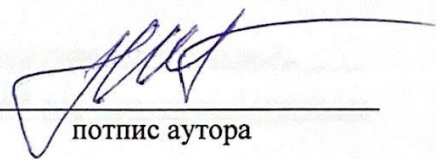
☐ не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 2024. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>