Parodontitis kao prognostički čimbenik kvalitete remisije shizofrenije

Caratan, Sandra

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:739147

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Sandra Caratan

Parodontitis kao prognostički čimbenik kvalitete remisije shizofrenije

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2019.

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Sandra Caratan

Parodontitis kao prognostički čimbenik kvalitete remisije shizofrenije

Mentori: izv. prof. dr. sc. Andrej Aurer
prof. dr. sc. Igor Filipčić

Zagreb, 2019.

University of Zagreb
School of Dental Medicine

Sandra Caratan

Periodontitis as Prognostic Factor for Quality of Remission in Schizophrenia

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors: Andrej Aurer, DMD, PhD
Igor Filipčić, MD, PhD

Zagreb, 2019

Disertacija je izrađena u Psihijatrijskoj bolnici Sveti Ivan u Zagrebu i rezultat je suradnje Zavoda za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Psihijatrijske bolnice Sveti Ivan u Zagrebu.

Mentor: Izv.prof.dr.sc. Andrej Aurer

Komentor: Prof.dr.sc. Igor Filipčić

Lektor hrvatskog jezika: Jakov Lovrić, lektor

Lektor engleskog jezika: Maja Matas, prof. engleskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:

1. Prof.dr.sc. Darije Plančak, predsjednik
2. Izv.prof.dr.sc. Darko Božić, član
3. Doc.dr.sc. Ivan Puhar, član
4. Izv.prof.dr.sc. Neven Henigsberg, član
5. Prof.dr.sc. Rudolf Gregurek, član
6. Doc.dr sc. Dalibor Karlović, zamjena

Datum obrane rada: 9. listopada 2019.

Rad sadržava: 118 stranica

23 tablice

17 slika

2 CD-a

ZAHVALE

Zahvaljujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju, kolegama i medicinskim sestrama i tehničarima iz PB Sveti Ivan, posebno Ivani Crnić, bacc. med. tech.
Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Andreju Aureru i njegovim suradnicima, te komentoru prof. prim. dr. sc. Igoru Filipčiću.
Zahvaljujem doc. dr. sc. Kristini Mlinac Jerković i doc. dr. sc. Anti Siliću.
Posebno zahvaljujem kolegici i prijateljici dr. sc. Ivani Todorić Laidlaw za svesrdnu pomoć, podršku i poticaj.

S ljubavlju zahvaljujem roditeljima Fani i Luki, a nadasve sinu Gordanu,
kojemu posvećujem disertaciju.

Sažetak

U ovoj disertaciji po principu prospektivne kohortne studije istraživala se moguća povezanost između parodontnog statusa osoba oboljelih od shizofrenije i slabljenja kvalitete remisije, što se pratilo tijekom šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice.

U istraživanje je uključeno 67 ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom otpuštenih iz bolnice u stanju remisije. Prilikom otpusta svim ispitanicima određivali su se parodontološki parametri: indeks krvareće papile, aproksimalni plak indeks, dubina sondiranja, recesija gingive i gubitak kliničkog pričvrstka. Također su se pri otpustu svim ispitanicima mjerile razine proupalnih citokina TNFα i IL-6. Psihički status ispitanika procijenjen je ljestvicom pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) u tri navrata: prilikom otpusta, nakon tri mjeseca i nakon šest mjeseci.

Nakon prilagodbe za potencijalne zbunjujuće varijable, pokazano je da je indeks krvareće papile pri otpustu iz bolnice bio značajno inverzno povezan s težinom generalnih psihotičnih simptoma, a aproksimalni plak indeks s težinom negativnih simptoma. Tri mjeseca nakon postizanja remisije indeks krvareće papile bio je povezan s relativnom promjenom autističnih psihotičnih simptoma, a dubina parodontnih džepova s promjenom ukupne težine psihotičnih simptoma. Šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice nijedan indikator stanja parodonta registriran pri otpustu nije bio statistički značajno povezan s promjenom težine psihotičnih simptoma. U ovoj disertaciji proupalni citokini TNFα i IL-6 nisu bili povezani s parametrima parodontnog zdravlja niti je utvrđen njihov medijacijski učinak na povezanost parodontnih indeksa i smanjenja psihotičnih simptoma.

Ova je disertacija još jedno istraživanje koje ističe važnost oralnog zdravlja osoba oboljelih od shizofrenije, zbog mogućeg utjecaja parodontitisa na tijek bolesti i težinu simptoma, kao i utjecaja shizofrenije na oralno zdravlje i kvalitetu života.

Ključne riječi: shizofrenija, parodontni status, parodontitis, proupalni citokini

Summary

Periodontitis as prognostic factor for quality of remission in schizophrenia

Background and objectives

Several studies have indicated a correlation between periodontal disease and schizophrenia, as well as a poorer periodontal status in patients with schizophrenia. However, only few studies have analyzed the correlation between periodontal diseases and the etiopathogenesis of schizophrenia. Both, periodontal disease and schizophrenia, are linked with elevated levels of proinflammatory cytokines and numerous immunological mechanisms. Our aim was to test the hypothesis: Periodontal disease at discharge from hospital due to remission of schizophrenia is associated with worsening of the quality of remission as determined six months after, regardless of other clinical, demographic and vital parameters.

Methods

The study was conducted on a consecutive sample of 67 patients with schizophrenia, both male and female, aged between 30 and 65, discharged after matching remission criteria. Periodontal indices such as papilla bleeding index (PBI), approximal plaque index (API), probing depth (PD), loss of attachment (LA) and gingival recession (REC) were evaluated at the time of discharge. At the same time, blood levels of proinflammatory cytokines TNFα and IL-6 were determined. Positive and negative syndrome scale (PANSS) total score was consequently assessed at hospital discharge, after three, and again after six months. Clinical Global Impression Scale (CGI-S and CGI-I), Beck's Depression Inventory (BDI-II), Oral Health Impact Profile (OHIP-49), Global Assesssment of Functioning (GAF), Heinrich-Carpenter Quality of Life scale (QLS), sociodemographic and vital clinical parameters were also assessed.

Results

After adjusting the potential confounders, baseline PBI was significantly inversely correlated with severity of general psychotic symptoms, and API was significantly correlated with severity of negative symptoms. Three months after discharge, baseline PBI was

significantly correlated with relative change in autistic psychotic symptoms, and PD with change in severity of psychotic symptoms. Six months after discharge none of the selected parameters of periodontal status were significantly correlated with changes in the severity of psychotic symptoms. Both proinflammatory cytokines, IL-6 or TNFα, had no correlation with periodontal health parameters. However, we have not identified a mediation effect of selected cytokines in the correlation between periodontal indices and the alleviation of psychotic symptoms.

Conclusions

According to our study, the worsening of the quality of remission could be best described by the parsimonious diagnostic model, which takes into consideration the profession and annual income of the participants, as well as their antipsychotic therapy at the time of hospital discharge.

Key words: schizophrenia, periodontal status, periodontitis, proinflammatory cytokines

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1 SHIZOFRENIJA 2
1.1.1 DIJAGNOZA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI 3
1.1.2 TIJEK BOLESTI I PROGNOZA 7
1.1.3 RELAPS I REMISIJA 8
1.1.4 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI 9
1.1.5 NEUROBIOKEMIJA I NEUROENDOKRINOLOGIJA SHIZOFRENIJE 10
1.1.6 UPALA, CITOKINI I SHIZOFRENIJA 11
1.1.7 UTJECAJ OKOLIŠA 12
1.1.8 PSIHOANALITIČKA TEORIJA SHIZOFRENIJE 13
1.1.9 EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENIJE 13
1.2 SHIZOFRENIJA I PARODONTITIS 14
1.3 PARODONTITIS 16
1.3.1 EPIDEMIOLOGIJA 17
1.3.2 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 18
1.3.3 GENSKI POLIMORFIZAM 19
1.3.4 OKOLIŠNI ČIMBENICI 19
1.3.5 PARODONTITIS I SISTEMSKE BOLESTI 21
1.4 CITOKINI 22
1.4.1 PROINFLAMATORNI CITOKINI 23
1.4.2 ANTIINFLAMATORNI CITOKINI 25

2. HIPOTEZA 27

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 29

3.1 OPĆI CILJ 30
3.2 SPECIFIČNI CILJEVI 30

4. ISPITANICI I METODE 31

4.1 USTROJ ISTRAŽIVANJA I ODABIR POPULACIJE 32
4.2 ISHODI ISTRAŽIVANJA 34
4.2.1 GLAVNI ISHOD 34
4.2.2 SEKUNDARNI ISHODI 34
4.3 NEOVISNE VARIJABLE 34
4.4 MOGUĆI MEDIJATORI POVEZANOSTI PARODONTITISA I SLABLJENJA REMISIJE 35
4.5 VARIJABLE ČIJI SE MOGUĆI ZBUNJUJUĆI UTJECAJ KONTROLIRAO 35
4.5.1 POZNATI PREDIKTORI SLABLJENJA SIMPTOMATSKE REMISIJE 35
4.5.2 OSTALE POTENCIJALNO ZBUNJUJUĆE VARIJABLE 36
4.6 POSTUPCI 37
4.6.1 PARODONTOLOŠKI PREGLED 37
4.6.2 PROUPALNI CITOKINI 37
4.6.3 UPITNICI 37
4.6.4 PLAN PRIKUPLJANJA PODATAKA 38
4.6.5 INSTRUMENTI ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA 39
4.7 STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA 40

5. REZULTATI **43**

5.1 SOCIODEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA **44**
5.2 PSIHOPATOLOŠKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA **48**
5.2.1 PROVJERA JEDNODIMENZIONALNOSTI LJESTVICA 48
5.2.2 UKUPAN REZULTAT PANSS-A 51
5.2.3 TEŽINA PSIHOTIČNIH SIMPTOMA U RAZLIČITIM SKUPINAMA ISPITANIKA (PENTAGONALNI MODEL) 51
5.3 PROUPALNI CITOKINI IL-6 I TNFALFA **59**
5.3.1 IL-6 59
5.3.2 TNFALFA 59
5.3.3 POVEZANOST PROUPALNIH CITOKINA IL-6 I TNFALFA 60
5.3.4 POVEZANOST PROUPALNIH CITOKINA S TEŽINOM PSIHOTIČNIH SIMPTOMA PRI OTPUSTU IZ BOLNICE 61
5.4 PARODONTOLOŠKI PARAMETRI **62**
5.4.1 PRISUTNOST I TEŽINA PARODONTNE BOLESTI KOD BOLESNIKA U REMISIJI SHIZOFRENIJE 62
5.4.2 DUBINA PARODONTNIH DŽEPOVA 64
5.4.3 APROKSIMALNI PLAK INDEKS 65
5.4.4 GINGIVNA RECESIJA 65
5.4.5 GUBITAK PRIČVRSTKA 66
5.4.6 INDEKS KRVAREĆE PAPILE 66
5.4.7 PARODONTNI INDEKSI U RAZLIČITIM SKUPINAMA ISPITANIKA 67
5.4.8 POVEZANOST PARODONTNIH INDEKSA S TEŽINOM PSIHOTIČNIH SIMPTOMA PRI OTPUSTU IZ BOLNICE 70
5.5 DETEKCIJA VARIJABLI S MOGUĆIM ZBUNJUJUĆIM UČINKOM **73**
5.6 PROMJENA TEŽINE PSIHOTIČNIH SIMPTOMA **78**
5.7 POVEZANOST PARODONTNIH INDEKSA S PROMJENOM KVALITETE REMISIJE SHIZOFRENIJE **80**
5.7.1 NAKON TRI MJESECA 82
5.7.2 NAKON ŠEST MJESECI 84
5.8 POVEZANOST PROUPALNIH CITOKINA S PARODONTNIM ZDRAVLJEM **86**
5.9 MEDIJACIJSKI UČINAK PROUPALNIH CITOKINA NA POVEZANOST STANJA PARODONTA I REMISIJE SHIZOFRENIJE **86**
5.10 OBLIKOVANJE PARSIMONIJSKOGA PROGNOSTIČKOG MODELA SLABLJENJA KVALITETE REMISIJE **88**
5.11 GRANIČNE VRIJEDNOSTI PRI KOJIMA JE PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST MULTIVARIJATNOG MODELA ZA SLABLJENJE REMISIJE NAJVEĆA **88**
5.12 PROCJENA DOPRINOSA PODATAKA O PARODONTNOM STATUSU PROGNOZI SLABLJENJA KVALITETE REMISIJE NA TEMELJU RANIJE POZNATIH PROGNOSTIČKIH ČIMBENIKA **89**

6. RASPRAVA **90**

6.1 KRATAK PREGLED NAJVAŽNIJIH REZULTATA **91**
6.2 LATENTNA STRUKTURA PSIHOTIČNIH SIMPTOMA **92**
6.3 POVEZANOST SHIZOFRENIJE I LOŠEG PARODONTNOG STATUSA **93**

7. ZAKLJUČCI **96**

8. LITERATURA **98**

9. ŽIVOTOPIS **116**

Popis oznaka i kratica

ACE	Angiotenzin konvertirajući enzim (od engl. *Angiotensin-converting enzyme)*
API	Aproksimalni plak indeks
BBB	krvno-moždana barijera (od engl. *Blood-brain barrier*)
BDI-II	Beckov inventar depresivnosti (od engl. *Beck depression inventory-II*)
C	Koeficijent kvantilne regresije
CAL	Gubitak kliničkog pričvrstka (od engl. *Clinical attachment loss*)
CFI	Usporedni indeks slaganja (od engl. *Comparative fit index*)
CGI	Ljestvica globalne kliničke procjene (od engl. *Clinical global impression*)
CI	Interval pouzdanosti (od engl. *Confidence interval*)
CRP	C-reaktivni protein
CSF	Cerebrospinalna tekućina (od engl. *Cerebrospinal fluid*)
CT	Računalna tomografija (od engl. *Computerized tomography*)
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
GAF	Globalna procjena funkcionalnosti (od engl. *Global assessment of functioning*)
GERB	Gastroezofagealna refluksna bolest
EEG	Elektroencefalogram
EKG	Elektrokardiogram
ELISA	Enzim-imunokemijska metoda (od engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay*)
IFN	Interferon
IKR	Interkvartilni raspon
IL	Interleukin
IQ	Koeficijent inteligencije (od engl. *Intelligence quotient*)
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
LA	Gubitak pričvrstka (od engl. *Loss of attachment*)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
MRI	Magnetska rezonancija (od engl. *Magnetic resonance imaging*)
n	Veličina uzorka

NNFI	Nenormirani indeks slaganja (od engl. *Non-normed fit index*)
OR	Omjer izgleda (od engl. *Odds ratio*)
p	Statistička značajnost
p_k	Statistička značajnost korigirana za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom
PANSS	Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and negative syndrome scale*)
PBI	Indeks krvareće papile (od engl. *Papilla bleeding index*)
PD	Dubina sondiranja (od engl. *Probing depth*)
PGE2	Prostaglandin E2
PSRS	Ljestvica psihosocijalne remisije komplementarna RSWG kriterijima (od engl. *The psychosocial remission in schizophrenia scale*)
QLS	Heinrichs-Carpenter Ljestvica kvalitete života (od engl. *Quality of life scale*)
r	Standardizirana veličina učinka uz Wilcoxonov test
R^2	Koeficijent multiple determinacije
REC	Recesija gingive
RMSEA	Korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (od engl. *Root mean square error of aproximation*)
RSWG	Radna skupina za remisiju shizofrenije (od engl. *Remission in schizophrenia working group*)
SF-36	Kratki oblik generičke ljestvice kvalitete života (od engl. *Short form*)
SRMR	Standardizirani rezidual korijena srednjeg kvadrata (od engl. *Standardized root mean square residual*)
ss	Stupnjevi slobode
SŽS	Središnji živčani sustav
TLI	Tuckerov i Lewisov indeks
TNFα	Faktor tumorske nekroze α (od engl. *Tumor necrosis factor alpha*)
τ_b	Kendallov tau b koeficijent korelacije
α	Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije
X^2	Hi-kvadrat
ω	Omega koeficijent pouzdanosti

1. Uvod

1.1 Shizofrenija

Shizofrenija je psihotični poremećaj još uvijek nerazjašnjene etiologije i kronična tijeka, koji zahvaća cijelu ličnost, s poremećajima mišljenja, afekta, nagona i volje, obmanama osjetila, kognitivnim promjenama i općenito poremećenim testiranjem realiteta i socijalnim povlačenjem, što negativno utječe na funkcioniranje osobe u svim relacijama (1), (2). Iako se često misli da je shizofrenija velik odmak od zdravlja, blaži simptomi koji se pripisuju shizofreniji mogu se pojaviti i u zdravih ljudi, ali nisu povezani s bolešću (3). To je dovelo do zaključka da je shizofrenija više kvantitativna nego kvalitativna devijacija od normale, poput visokoga krvnog tlaka ili šećerne bolesti (4).

Shizofrenija utječe na ponašanje, mišljenje i emocije bolesne osobe. Naziv potječe od grčke riječi *schizo*, što znači podvojen, i riječi *phrenos*, što znači um (2). Mnogi su se kliničari bavili ovom bolešću, a među najistaknutijima su Kraepelin, Bleuler i Schneider. Emil Kraepelin prvi je opisao dvije skupine psihoza: *dementia praecox* – skupinu bolesti koju karakterizira kroničan tijek i progresivno propadanje intelektualnih i psihičkih funkcija, danas poznatu kao shizofreniju, i drugu skupinu bolesti s izraženim promjenama raspoloženja znanu kao manično-depresivna psihoza. Eugen Bleuler prvi je predložio naziv „skupina shizofrenija“ umjesto *dementia praecox*, čime je uokvirio heterogenu skupinu poremećaja koji mogu biti posljedica raznih čimbenika (5). Tako Bleuler prvi uvodi pojam *schizophrenia* prema grčkom korijenu, a simptome dijeli na dvije glavne skupine: osnovne ili primarne (poremećaj asocijacija, poremećaj afekta, autizam i ambivalencija, tzv. 4A koji uz anhormiju i oštećenje pozornosti daju 6A) i akcesorne ili sekundarne (poremećaj opažanja – halucinacije, poremećaj mišljenja – sumanute ideje, poremećaje psihomotorike – katatone pojave i poremećaje osobnosti, govora i rukopisa). Kurt Schneider simptome shizofrenije dijeli na simptome prvoga i drugoga reda. U simptome prvoga reda ubraja glasne vlastite misli, razgovor bolesnika s drugim glasovima, oduzimanje misli i/ili osjećaja, nametanje volje i poriva. Schneider posebno značenje pridaje sumanutostima i halucinacijama koji su, po njegovu mišljenju, uvijek znak patološkog funkcioniranja. S druge strane, Bleulerovi „4A“ simptomi mogu se shvatiti kao kontinuum normalnog funkcioniranja, zbog čega se Schneiderovi simptomi prvoga reda doimaju kao vjerodostojniji i pouzdaniji kriteriji za dijagnostiku i kao takvi uključeni su u dijagnostičke kriterije Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) i Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-V) (1, 5-7).

Prema nešto suvremenijoj Jacksonovoj koncepciji, simptomi shizofrenije mogu se podijeliti u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi ogledaju se u iskrivljenosti normalnog funkcioniranja, dok su negativni simptomi odraz sniženja ili gubitka normalnog funkcioniranja osobe (8). U pozitivne psihotične simptome shizofrenije ubrajaju se halucinacije i deluzije, odnosno sumanute misli, smeteno mišljenje i govor te bizarno ponašanje kao simptomi smetenosti ili dezorganiziranosti. Za shizofreniju karakterističan oblik smetenog mišljenja jesu gubitak asocijacija, disocirano mišljenje (nepovezanost asocijacija), nepovezanost misli i nerazumljiv govor, odnosno inkoherentnost mišljenja, stvaranje novih riječi, tzv. neologizama, verbigeracija (besmisleno ponavljanje riječi/rečenica), kočeno ili usporeno mišljenje i blok misli (započeta misao se ne dovrši). Što se tiče motoričkog ponašanja, javljaju se katatoni stupor u vidu smanjene reaktivnosti na okolinu i nedostatka spontanog i aktivnog pokreta, katalepsija kao voštana savitljivost, katatoni negativizam kao aktivan otpor pokušajima pokretanja tijela, katatona uzbuđenost, odnosno besciljna pojačana motorička aktivnost, potom stereotipija kao besmisleno ponavljanje neke radnje, pokreta ili rečenice te manirizam odnosno nepotrebne i bizarne kretnje, gestikulacija i mimika. Negativni simptomi shizofrenije odnose se na alogiju, osjećajnu zaravnjenost, anhedoniju i avoliciju. Alogija se očituje kao siromaštvo govora, a uključuje usporeno mišljenje, smanjenu fluentnost i produkciju govora, što često vodi do kratkog, jednostavnog ili ispraznog govora. Osjećajna zaravnjenost kao poremećaj afektivnosti ogleda se kroz smanjeno ili nikakvo izražavanje osjećaja i emocija, smanjene facijalne ekspresije i neverbalnu komunikaciju, ali često i kroz paratimiju (izražavanje osjećanja suprotnih za podražaj i situaciju, npr. smijanje na sprovodu) ili paramimiju (neslaganje raspoloženja i izražavanja). Ako je osoba izgubila volju, zanimanje i sposobnost uživanja i zadovoljstva, radi se o anhedoniji, dok se avolicija očituje nesposobnošću započinjanja i održavanja cilju usmjerenog ponašanja, rada i društvenih aktivnosti. Za ovu bolest karakteristične su također i teškoće pozornosti i koncentracije, narušeno pamćenje i intelektualno funkcioniranje (2, 9-17).

1.1.1 Dijagnoza i dijagnostički kriteriji

Postavljanje dijagnoze shizofrenije temelji se na anamnezi, intervjuu, kliničkoj slici i dijagnostičkim kriterijima MKB-10 odnosno DSM-V. Dijagnostički kriteriji MKB-10

prikazani su u Tablici 1, a dijagnostički kriteriji prema DSM-V u Tablici 2. Iako se ne mogu identificirati strogo patognomonični simptomi za shizofreniju, iz praktičnih je razloga korisno navedene simptome podijeliti u skupine koje imaju posebnu važnost za dijagnozu, a često se javljaju i zajedno (MKB-10) (9, 18).

Tablica 1. MKB-10 dijagnostički kriteriji za shizofreniju (F20)[18]

1	jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i širenje misli, sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole
2	sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo ili udove, misli, ponašanje ili osjećaje
3	slušne halucinacije kod kojih glasovi komentiraju ili raspravljaju u trećem licu o bolesniku i njegovu ponašanju, ili glasovi koji dolaze iz određenog dijela tijela
4	trajne sumanutosti koje su potpuno neusklađene s bolesnikovom kulturom i intelektom (npr. religiozne i političke sumanutosti, sumanute misli o posjedovanju nadljudskih sposobnosti i moći)
5	ustrajne halucinacije različitog modaliteta, praćene sumanutim uvjerenjima bez primjerene osjećajne pratnje ili ustrajne precijenjene ideje koje se pojavljuju svaki dan tijekom nekoliko tjedana, najmanje mjesec dana
6	rascjepi ili umetanje neusklađenih riječi u tijek misli, inkoherentno mišljenje, nerazumljiv govor, stvaranje neologizama
7	katatono ponašanje – katatono uzbuđenje, stupor, katalepsija, negativizam, mutizam
8	negativni simptomi – apatija, siromaštvo govora, osjećajna zaravnjenost ili neodgovarajuće izražavanje afekta, obično praćeni socijalnim povlačenjem i smanjenjem socijalnog djelovanja
9	značajna ili trajna promjena određene kvalitete ličnosti koja se očituje u promjeni ponašanja, npr. gubitka interesa za ranije aktivnosti, gubitak motivacije i interesa, socijalno povlačenje

Tablica 2. DSM-V dijagnostički kriteriji za shizofreniju[9]

A	Karakteristični simptomi: najmanje dva od sljedećih simptoma od kojih je svaki prisutan znatan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja (ili kraće ako je uspješno liječen). Jedan nužno mora biti 1), 2) ili 3) 1) sumanutosti 2) halucinacije 3) smušeni govor 4) jako smušeno ili katatono ponašanje 5) negativni simptomi (nestanak emocionalne ekspresije ili avolicija)
B	Socijalne radnje/smetnje: tijekom znatnog dijela vremena od početka poremećaja jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga za samoga sebe,znatno su ispod razine dosegnute prije početka bolesti (ako je početak u djetinjstvu ili adolescenciji, nepostizanje očekivane razine međuljudskog, akademskog ili radnog funkcioniranja)
C	Trajanje: Trajni znakovi poremećaja pojavljuju se barem šest mjeseci. To razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih i rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih i rezidualnih razdoblja znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma koji su navedeni u Kriteriju A, ali u slabijem obliku.
D	Isključenje shizoafektivnog poremećaja i bipolarnog poremećaja raspoloženja sa psihotičnim simptomima: jer ili se 1) velika depresivna ili manična epizoda ne pojavljuju istovremeno sa simptomima aktivnog stadija; ili 2) ako se epizoda simptoma poremećaja raspoloženja pojavljuje tijekom simptoma aktivnog stadija, njihovo ukupno trajanje kratko je u odnosu na trajanje psihotične epizode (aktivnog i rezidualnog stadija).
E	Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja: Poremećaj nije povezan s fiziološkim učinkom aktivne tvari (npr. zloporaba droga ili lijekovi) ili drugog zdravstvenog stanja.
F	Veza s pervazivnim razvojnim poremećajem: Ako postoji anamneza autističnog spektra poremećaja ili drugog poremećaja komunikacije s početkom u djetinjstvu, dodatna dijagnoza shizofrenije daje se jedino ako su uočene izražene deluzije ili halucinacije, uz ostale simptome nužne za shizofreniju, i prisutne barem mjesec dana (ili kraće ako se uspješno liječe).

Zaključno, sličnosti između MKB-10 i DSM-V dijagnostičkih kriterija za shizofreniju su: aktivna faza bolesti mora trajati mjesec dana, moraju biti prisutni negativni simptomi, dok prisutnost halucinacija i sumanutih ideja nije nužna. Razlike između ovih dvaju sustava su u tome što se u MKB-10 simptomi shizofrenije temelje na Schneiderovim simptomima prvoga

reda koji mogu trajati mjesec dana, dok DSM-V uključuje trajanje simptoma u razdoblju od šest mjeseci. Nadalje, MKB-10 uključuje složenije i nepsihotične oblike shizofrenije (*shizophreniu simplex*), stoga obuhvaća i dijagnostičke kriterije za shizotipni shizofreniformni poremećaj iz DSM-V. Kraće rečeno, prema MKB-10 dijagnostičkim kriterijima dva su načina na koja se zadovoljavaju kriteriji za postavljanje dijagnoze shizofrenije: osoba treba imati barem jedan Schneiderov simptom prvoga reda ili bizarne sumanutosti ili barem dva druga karakteristična simptoma (halucinacije praćene sumanutostima, poremećaj mišljenja, katatone simptome, te negativne simptome) (9, 18).

Što se tiče laboratorijskih pretraga, ne postoji standardizirani oblik testiranja za postavljanje dijagnoze shizofrenije, ali u pravilu se rade kompletna krvna slika, analiza urina, hormoni štitnjače, jetrene transaminaze, elektroencefalogram (EEG), elektrokardiogram (EKG), računalna tomografija (CT, od engl. *computerized tomography*) ili magnetska rezonancija (MRI, od engl. *magnetic resonance imaging*) i neuropsihologijsko testiranje. Strukturalne abnormalnosti koje se javljaju u shizofrenih bolesnika uključuju povećanje ventrikularnog sustava i izražene kortikalne vijuge, kao i smanjenje temporalnog i hipokampalnog područja, povećanje bazalnih ganglija te opće smanjenje veličine mozga (19 – 26). Neuropsihološke procjene mogu utvrditi širok raspon kognitivnih smetnji (npr. teškoće s pozornošću, apstraktnim mišljenjem i formiranjem apstraktnih pojmova). Neurofiziološki nalazi uključuju usporenje vremena reakcije, abnormalnosti u praćenju pogledom ili oštećenja osjetilnih receptora. Abnormalni laboratorijski nalazi mogu se zabilježiti ili kao komplikacija shizofrenije ili kao posljedica njezina liječenja. Ponekad shizofreni bolesnici piju goleme količine tekućine i razvijaju abnormalnosti u specifičnoj težini urina ili elektrolitskoj ravnoteži (27 – 29).

Ovakve pretrage mogu pomoći i u uspostavljanju diferencijalne dijagnoze (prikaz u Tablici 3), odnosno razlikovanju shizofrenije od drugih psihijatrijskih poremećaja, poput poremećaja raspoloženja, poremećaja ličnosti ili drugih psihotičnih poremećaja kao rezultata konzumacije psihoaktivnih tvari, epilepsije, tumora, cerebrovaskularnog inzulta i metaboličkih poremećaja.

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza shizofrenije

Somatska/organska stanja ili poremećaji	**Psihijatrijski poremećaji**
epilepsija (posebice temporalna)	shizofreniformni poremećaj
tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS)	akutni i prolazni psihotični poremećaj
cerebrovaskularni inzulti	shizotipni poremećaj
neurosifilis	shizoafektivni poremećaj
herpesni encefalitis	psihoze izazvane psihoaktivnim tvarima
Huntingtonova bolest	manična epizoda
Wilsonova bolest	psihotična depresija
sistemni eritematozni lupus	poremećaj ličnosti

1.1.2 Tijek bolesti i prognoza

Tijek shizofrenije može se podijeliti na premorbidnu fazu nakon koje slijedi prodromalna faza i akutna psihotična epizoda (30). Kao i kod drugih dijagnoza, rano otkrivanje i rani početak liječenja znači i bolju prognozu. Srednja dob početka prve psihotične epizode shizofrenije su rane ili srednje dvadesete za muškarce i kasne dvadesete za žene (5). Početak može biti nagao ili podmukao, no većina osoba pokazuje neki od oblika prodromalnog stadija koji se očituju sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma (npr. socijalno povlačenje, gubitak zanimanja za školu ili posao, pogoršanje u održavanju higijene i vanjskoga izgleda, neuobičajeno ponašanje, provale srdžbe) (31). Uzimajući u obzir dob i javljanje simptoma, zamijećena je jasna povezanost između dobi i javljanja pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Pojava pozitivnih simptoma proporcionalno raste s dobi, dok su negativni simptomi učestaliji u ranom djetinjstvu i kasnoj adolescenciji (32). Dob početka može imati i patofiziološko i prognostičko značenje. Prema DSM-V osobe s ranim početkom češće su muškarci i slabije su premorbidno prilagođeni, slabijeg školskog uspjeha, s više dokaza strukturnih moždanih nenormalnosti, upadljivijih negativnih znakova i simptoma, s više dokaza spoznajnih oštećenja koja su procijenjena neurofiziološkim ispitivanjima i lošijim ishodom. Nasuprot tome, osobe s kasnijim početkom obično su žene, imaju manje dokaza

strukturnih moždanih nenormalnosti ili spoznajnih oštećenja i pokazuju bolji ishod. Također je zamijećena i korelacija između inteligencije i simptoma: djeca s višim IQ-om imaju izraženije pozitivne simptome u odnosu na negativne (32).

U prodromalnoj fazi koja obično traje jednu do dvije godine od početka bolesti do akutne faze, obično nema vidljivih psihotičnih simptoma, nego se mogu primijetiti promjene u ponašanju poput socijalnog povlačenja, zanemarivanja higijene i izgleda, gubitka volje i energije, slabljenja teka, narušene pozornosti i usredotočenosti te problema s pamćenjem. Smatra se da 50 – 70 % bolesnika ima izražene prodromalne simptome oko tri tjedna prije nastupa bolesti (33, 34). Sam tijek i prognoza bolesti može biti različit za svaku osobu: kod nekih dolazi do egzacerbacije i remisija, dok druge ostaju kronično bolesne (35 – 37).

Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom obuhvaćaju dobru premorbidnu prilagodbu, akutni početak bolesti kao i kasniji početak, ženski spol, precipitirajuće događaje, pridružene poremećaje raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro međuepizodno djelovanje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturnih moždanih nenormalnosti, normalno neurološko funkcioniranje, obiteljsku anamnezu poremećaja raspoloženja i nepostojanje obiteljske anamneze shizofrenije (37 – 39).

1.1.3 Relaps i remisija

Izrazita karakteristika shizofrenije je njezin kronični tijek, što podrazumijeva višestruke relapse bolesti (40, 41). Relaps je povezan s progresivnom funkcionalnom deterioracijom kao i pogoršanim odgovorom na tretman i lošijom kliničkom prognozom. Osim toga, relaps pojačava teret njegovatelja i predstavlja značajan ekonomski teret obitelj i društva (42 – 45). Relaps najčešće zahtijeva hospitalizaciju kako bi se ublažili psihotični simptomi (46). Ponavljane hospitalizacije povezane su s lošijim ishodom, duljim oporavkom i s manjom vjerojatnošću oporavka (41). Poboljšanje kvalitete života pokazalo se i važnim prediktorom simptomatske remisije i funkcionalnog oporavka. Kvaliteta života vrijedan je i koristan kriterij ishoda, pa bi se kao takav trebao dosljedno primjenjivati u kliničkim istraživanjima (45, 47).

Radna skupina remisije u shizofreniji (RSWG, od engl. *Remission in schizophrenia working group*) osnovana je s ciljem razvoja definiranog konsenzusa o remisiji u shizofreniji i razvila

je određene kriterije za remisiju prema modelu radne skupine za poremećaje raspoloženja i anksiozne poremećaje. Prema konsenzusu, remisija je definirana kroz uporabu apsolutnog praga težine dijagnostičkih simptoma shizofrenije, a ne kao postotak poboljšanja u odnosu na pojedino početno stanje. Drugim riječima, ovi kriteriji definiraju remisiju kao stanje niskog i umjerenog intenziteta simptoma, pri čemu takvi granični ili blagi simptomi ne utječu na ponašanje osobe (48). Danas se u istraživanjima koristi upravo taj koncept simptomatske remisije koji je predložio RSWG, prema kojem je remisija stanje takvog simptomatskog poboljšanja da su preostali simptomi toliko blagi da ne narušavaju značajno ponašanje osobe i nalaze se ispod „praga“ kojim se tipično dijagnosticira shizofrenija. Kriteriji remisije prema RSWG-u uključuju osam pojmova ljestvice pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS, prema engl. *The positive and negative syndrome scale*): sumanutosti, konceptualnu dezorganiziranost, halucinacije, neuobičajen sadržaj mišljenja, maniriranost i zauzimanje položaja, otupjeli afekt, pasivno/apatično socijalno povlačenje i nedostatak spontanosti (15). S obzirom na to da shizofrenija oštećuje funkcioniranje osobe u različitim poslovnim i društvenim odnosima, razvijen je noviji koncept psihosocijalne remisije, kojom se procjenjuju psihosocijalne vještine izražene kao vještine svakodnevnog življenja (npr.održavanje osobne higijene, svakodnevni interesi, obiteljski odnosi). Skala psihosocijalne remisije u shizofreniji (PSRS, od engl. *The psychisocial remission in schizophrenia scale*) osmišljena je kao skala komplementarna kriterijima RSWG-a, jer se simptomatska remisija i psihosocijalna remisija smatraju različitim domenama koje se ne preklapaju, a vode k oporavku (49).

Za poremećaje poput shizofrenije potpun oporavak uključuje sposobnost funkcioniranja u zajednici kao i relativnu odsutnost psihopatologije vezane za bolest (15).

Smatra se da kod 7 – 41 % bolesnika dolazi do potpune remisije dok većina bolesnika, njih 50 – 75 %, pokazuju različite socijalne i psihološke posljedice kroničnog tijeka bolesti (50).

1.1.4 Etiologija i patofiziološki mehanizmi

Etiologija shizofrenije još uvijek nije jasna i poznata. Shizofrenija može predstavljati skupinu različitih poremećaja, stoga je razmatranje njezine etiologije prilično složeno. Nedvojbenu povezanost i utjecaj na razvoj shizofrenije imaju genski čimbenici. Naslijeđe je jedan od

visokorizičnih čimbenika i rizik pojave bolesti u djece jednog shizofrenog roditelja iznosi 9 – 16 %, dok u djece s oba shizofrena roditelja taj rizik iznosi 40 – 68 % (51). Dok je rizik pojave shizofrenije u općoj populaciji manji od 1 %, u slučaju oboljenja rođaka u prvom koljenu rizik raste na 6,5 % (52), kod dizigotnih blizanaca na 10 %, a kod monozigotnih blizanaca na više od 40 % (53).

Od organskih uzroka jedan od glavnih rizičnih čimbenika jest prenatalna, perinatalna ili postnatalna hipoksija (54). Gledajući premorbidne crte ličnosti, smatra se da je 50 % djece i adolescenata koji su razvili shizofreniju pokazivalo znakove socijalnog povlačenja, izbjegavanja druženja s vršnjacima, sramežljivosti, introvertiranosti i anksioznosti. Kao rizični obiteljski čimbenici za razvoj shizofrenije pokazali su se rano odvajanje od roditelja i roditeljsko odbacivanje, pretjerana vezanost za majku te smrt roditelja ili razvod braka (55).

Mnogi istraživači misle da je shizofrenija neurorazvojni poremećaj nastao kao posljedica traume ili patološkog procesa koji je utjecao na mozak u razvoju (56). Postoji nekoliko osnovnih hipoteza o uzrocima shizofrenije, primjerice neuromodulacijska, neuroimunološka, endokrina, viralna, hipoteza o izmijenjenoj ekspresiji gena i komplikacijama prilikom trudnoće i porođaja te psihoanalitička teorija (55).

1.1.5 Neurobiokemija i neuroendokrinologija shizofrenije

Godine 1967. van Rossum postavlja dopaminsku hipotezu shizofrenije koja pretpostavlja da je shizofrenija posljedica hiperaktivnosti dopaminergičkog sustava (57). Dopaminska hipoteza shizofrenije govori o mehanizmu djelovanja antipsihotičkih lijekova kao blokatora dopaminskih receptora, a klinički učinak jači im je što je veća sposobnost blokiranja. S druge strane, uporaba amfetamina ili levodope, tvari koje znatno povećavaju aktivnost dopaminskog sustava, kod shizofrenih bolesnika, kao i zdravih osoba, mogu izazvati pojavu shizofrenih simptoma (20, 58 – 61).

Serotoninska hipoteza shizofrenije temelji se na zapažanju o halucinogenom utjecaju LSD-a (dietilamida lizergične kiseline), antagonistu serotoninskih 5-HT 2A/2C receptora (62, 63).

1.1.6 Upala, citokini i shizofrenija

Upala je jedna od prvih crta obrane tijela na ozljedu ili infekciju i kao takva pojačana upala prisutna je kod mnogih bolesti (64). Citokini su ključne molekule koje reguliraju upalu, a također imaju i važnu ulogu u imunološkom sustavu. Proizvede ih razne imunološke stanice i stanice izvan imunološkog sustava (65). Naziv citokin potječe od njihove sposobnosti da utječu na kretanje upalnih stanica.

Dok je akutna upala nespecifični odgovor karakteriziran vrućicom, boli i znojenjem, kronična je upala obično neprimjetnijeg odgovora, odnosno nema vidljive znakove poput akutne upale i najčešće je sistemska, a ne lokalizirana.

Važna sastavnica neuroinflamacije je mikroglijalna aktivacija. S obzirom na to da mozak sadržava vrlo malo upalnih stanica karakterističnih za periferne dijelove tijela, imunološku funkciju u središnjem živčanom sustavu obavlja mikroglija. Aktivirana mikroglija proizvodi proupalne citokine i fagocite ili proteine koji provociraju upalni odgovor (66). Mikroglijalna aktivacija i posljedična proinflamatorna produkcija citokina može poremetiti krvno-moždanu barijeru (BBB, od engl. *blood-brain barrier*). Intaktni BBB obično čvrsto kontrolira ulazak citokina i leukocita u moždano tkivo. Oštećenje krvno-moždane barijere narušava njezinu sposobnost za kontroliranje toga koje upalne stanice i molekule dospijevaju u mozak (67).

Pretpostavlja se da bi promijenjena regulacija interleukina (IL) mogla biti uključena u patogenezu shizofrenije (68 – 71). U novije vrijeme dolazi do većeg razumijevanja povezanosti i međudjelovanja bihevioralnog, neuralnog, endokrinog i imunološkog procesa. Ti neuralno-neuroendokrini odgovori su u jednoj mjeri posredovani citokinima poput interleukina IL-1, IL-2 i IL-6 koji se izlučuju kroz imunološki odgovor. Pretpostavlja se da bi prekomjerno lučenje ili disregulacija upravo ovih citokina moglo biti prisutno kod shizofrenih bolesnika (72, 73). Rezultati nekih studija pokazuju povezanost shizofrenije i upalnog odgovora organizma, a prisutna je povećana koncentracija serumskog IL-6, povećana razina receptora IL-6 (IL-6R), povećana razina antagonista IL-1R (IL-1RA) i niska koncentracija serumskog CC16, endogenog antiinflamatornog proteina (73 – 76).

S vremenom je testirana hipoteza o značenju citokina u podlozi shizofrenije i više je istraživača ispitivalo odnos između interleukina i disregulacije neurotransmitera. Dopamin i serotonin smatraju se glavnim neurotransmiterima s poremećenom regulacijom, a ključni su u

posredovanju psihotičnih simptoma shizofrenije. Smith i Maes (77) predložili su teoriju makrofaga T-limfocita prema kojoj kronična aktivacija makrofaga i T-limfocita zajedno uz prekomjernu sekreciju IL-2 i drugih citokina može uzrokovati neurotransmitersku disregulaciju kod shizofrenije. Schwarz i suradnici (78) predložili su hipotezu Th-2, prema kojoj u shizofreniji dominira promjena Th-1 imunološke funkcije stanice prema Th-2 imunološkom odgovoru stanice. Nadalje, Monji i sur. (79) predložili su hipotezu mikroglije koja govori o tome da u središnji živčani sustav mikroglija otpušta proupalne citokine i slobodne radikale, što uzrokuje abnormalnu neurogenezu, neuralno propadanje i abnormalnost bijele tvari, a to doprinosi patofiziologiji shizofrenije. Licinio i suradnici (80) pronašli su povišene razine IL-2 u cerebrospinalnoj tekućini (CSF, od engl. *Cerebrospinal fluid*) kod shizofrenih pacijenata bez terapije, na temelju čega smatraju da centralni IL-2 mogu pridonijeti povećanoj dopaminergičkoj neurotransmisiji i abnormalnoj morfologiji mozga kod nekih shizofrenih bolesnika. Poznato je da IL-2 povećava iskorištavanje norepinefrina u hipotalamusu i hipokampusu, i dopamina u prefrontalnom korteksu, dok IL-6 potiče povećanje serotoninske i mezokortikalne dopaminske aktivnosti u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. IL-1, s druge strane, potiče širok raspon promjena središnjih monoamina. Kim, Kim i Lee (73) pronašli su da shizofreni bolesnici imaju značajno višu razinu IL-2 u plazmi u odnosu na kontrolnu skupinu. Drugi veliki pronalazak njihove studije jest to da su IL-2 i IL-6 bili povezani sa specifičnim kliničkim obilježjima shizofrenije, odnosno njezinim pozitivnim i negativnim simptomima.

1.1.7 Utjecaj okoliša

Metaanaliza je pokazala da su pacijenti sa shizofrenijom u većem broju slučajeva u anamnezi imali opstetričke komplikacije, najviše rođenje prije termina, malu porođajnu težinu i perinatalnu hipoksiju (52). U odrasloj dobi djeluju različiti okolišni stresori, uključujući socijalnu izolaciju, status migranta i život u velikim gradovima (81). Sveukupno, ovi rizični čimbenici upućuju na interakciju između bioloških, psiholoških i socijalnih rizičnih čimbenika koji povećavaju razvoj devijacije od normalnog i na kraju mogu dovesti do psihoze (4, 82).

1.1.8 Psihoanalitička teorija shizofrenije

Prema psihoanalitičkoj teoriji, poremećaj organizacije ega smatra se temeljnim razlogom nastanka shizofrenije. S obzirom na to da shizofreni bolesnik zbog povratka u fazu primarnog narcizma i dezintegracije ega, prema Freudovu mišljenju, nije sposoban razviti odrasli ego, dolazi do njegova neodgovarajućeg nošenja sa stvarnošću i poimanja stvarnosti (83).

1.1.9 Epidemiologija shizofrenije

Shizofrenija je jedan od najčešćih uzroka invalidnosti u razvijenim zemljama. Česti su socijalni problemi kao nezaposlenost, siromaštvo i nedostatak socijalne potpore. Očekivano trajanje života je 12 – 15 godina kraće nego u općoj populaciji (5, 84 – 87). Stopa prevalencije shizofrenije u općoj populaciji iznosi 0,6 – 1,9 %, a kod muškaraca u odnosu na žene javlja se do 1,4 puta češće (5). Bolest se najčešće javlja između 20. i 39. godine života, s time da u odnosu na spol postoje razlike u početku javljanja. Početak bolesti je raniji kod muškaraca, najčešće između 10. i 25. godine, dok se u žena češće javlja između 25. i 35. godine života. Rizik obolijevanja od shizofrenije u općoj populaciji iznosi od 0,3 do 3,7 %. Češća je kod osoba nižeg socioekonomskog statusa (5, 81, 86). Žene u odnosu na muškarce češće imaju izražene afektivne simptome, halucinacije i paranoju, a rjeđe negativne simptome (38).

Stopa prevalencije shizofrenije tijekom života obično se procjenjuje između 0,5 % i 1 %. Budući da je shizofrenija sklona kroničnom tijeku, stope incidencije znatno su niže od stopa prevalencije i procjenjuju se na otprilike 1 na 10 000 na godinu (9, 88).

Oko 80 % shizofrenih bolesnika boluje od neke druge tjelesne bolesti, ali u 50 % slučajeva nije dijagnosticirana tjelesna bolest (89).

Socioekonomski podaci shizofrenih pacijenata i kontrolne skupine istraživani u studiji Rehmana i sur. (2) pokazuju kako je većina pacijenata pismeno (76,67 %), razvedeno (65 %), pušači (66,67 %) te siromašno (s mjesečnim prihodom od 115 ± 91 američkih dolara ili manje). Analiza ovih podataka pokazuje kako je shizofrenija česta kod siromašnih, razvedenih osoba srednjih godina i teških pušača, što je u skladu s prijašnjim nalazima (90).

1.2 Shizofrenija i parodontitis

Integralni dio općeg zdravlja je i oralno zdravlje, s utjecajem na sve životne aspekte – osobne, društvene i psihološke, što je posebno naglašeno kod osoba oboljelih od psihičkih bolesti, posebice shizofrenije (91). Kod osoba oboljelih od shizofrenije postoji povećani rizik za razvoj parodontne bolesti, a rizik je još veći kod uzimanja lijekova koji izazivaju smanjeno lučenje sline (92). Opažena je povećana prevalencija parodontne bolesti kod osoba oboljelih od shizofrenije, uzrokovana nuspojavama antipsihotika (kserostomijom ili hipersalivacijom), lošom dentalnom higijenom i pušenjem (91, 93-96). Više je istraživanja pokazalo povezanost parodontitisa i shizofrenije te lošiji parodontni status kod osoba oboljelih od shizofrenije (91, 96 – 98). Loša zubna higijena oboljelih od shizofrenije može se pripisati njihovom psihičkom stanju, ali povišene razine citokina, prisutne i u shizofreniji i u parodontitisu, mogle bi predstavljati mehanizam povezanosti ovih dviju bolesti (99).

Parodontitis, kao kronična upalna bolest, razvija se iz kronične upale mekog tkiva, gingivitisa (100). U patogenom bakterijskom plaku prisutne su stotine patogenih bakterijskih vrsta, čija prisutnost i toksični produkti predstavljaju stalnu prijetnju sistemskim obrambenim snagama organizma i potiču upalni imuni odgovor te otpuštanje velikih količina medijatora upale kao što su C-reaktivni protein (CRP) i prostaglandin E2 (PGE2). Također, dolazi i do povećanja koncentracije proupalnih citokina kao što su interleukini i faktor tumorske nekroze alfa (TNFα) (101). Parodontitis ima i brojne sistemske implikacije: ustanovljena je povezanost s hipertenzijom, dijabetesom, osteoporozom, reumatoidnim artritisom, srčanim infarktom i moždanim udarom, a postoji i umjerena povezanost s Alzheimerovom bolešću, shizofrenijom, erektilnom disfunkcijom, psorijazom i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOBP), što bi moglo svrstati parodontitis u potencijalne čimbenike rizika za navedene bolesti (102, 103). Aktivnost IL-1β i IL-6, ključnih citokina u parodontitisu, može utjecati na neurotransmisiju djelovanjem na metabolizam dopamina. Povećanje dopaminske aktivnosti inhibira otpuštanje glutamata, što naposljetku dovodi do smanjene funkcije N-metil-D-aspartatnih receptora odgovornih za simptome shizofrenije (66, 68, 104-108). Drugim riječima, citokini mogu modulirati dopaminergički metabolizam (dopaminska hipoteza shizofrenije) i utjecati na pojavu simptoma shizofrenije (79, 104). Zabilježene su pozitivne korelacije akutne faze i

remisije kod osoba oboljelih od shizofrenije u IL-6 i TNFα te pozitivna korelacija između IL-6 u fazi remisije (69, 70, 74).

Ranije studije pokazale su lošije oralno zdravlje kod pacijenata sa shizofrenijom, što uključuje i puno veći broj zubi koji nedostaju u odnosu na opću populaciju (109, 110). Antipsihotična terapija može izazvati kserostomiju kao i sijaloreju, stanja koja mogu utjecati na oralno zdravlje (97, 98). Većina antipsihotika poput risperidona, kvetiapina i olanzapina smanjuju sekreciju sline i uzrokuju kserostomiju koja može dovesti do karijesa, gingivitisa, glositisa, stomatitisa, parodontitisa, fisura jezika, atrofije jezika i oralnih čireva (98). Posljedica hiposalivacije je pogoršanje parodontnih bolesti i ubrzani razvoj karijesa (97). Druga česta posljedica terapije antipsihoticima je sijaloreja (111). Otprilike trećina bolesnika koja je na klozapinu žali se na pojačano slinjenje tokom dana i mokar jastuk prilikom spavanja (93, 112). Iako sijaloreja može utjecati na kvalitetu života, studije koje bi ispitivale odnos između parodontalnih bolesti i sijaloreje zbog antipsihotične terapije još nisu provedene.

Doprinos psiholoških čimbenika razvoju i progresiji parodontalnih bolesti odnedavno je postalo područje sve većeg zanimanja i istraživanja (113), ali još uvijek je malo poznato o utjecajima psihijatrijskih poremećaja na parodontno zdravlje.

Kod psihijatrijskih bolesnika parodontne bolesti uzrokovane su nuspojavama antipsihotične terapije, lošom oralnom higijenom i pušenjem (110). S druge strane, stomatološki tretman i briga o oralnom zdravlju kod ovih pacijenata otežani su zbog njihove smanjene motivacije ili njezine potpune odsutnosti, ograničene suradnje, slabije prilagodbe, teškoća s kretnjama, straha od tretmana, osiromašene komunikacije i financijskih uvjeta (114). Osim toga, psihijatrijski pacijenti često nemaju dobre oralne navike, poput posjećivanja zubara ili redovitog četkanja zubi, pa je procijenjena potreba za oralnom brigom kod njih niska (115), a samo mali dio ih je svjestan utjecaja psihotropnih lijekova na razvoj karijesa (114).

Eltas i suradnici (116) na temelju svoje studije sa shizofrenim bolesnicima zaključili su kako je kod ove skupine povećan rizik za razvoj parodontalnih bolesti, posebice u onih koji kao nuspojavu anitpsihotične terapije doživljavaju reducirano izlučivanje sline. Ipak, zbog određenih metodoloških ograničenja, rezultate ove studije treba uzeti s oprezom.

1.3 Parodontitis

Parodontitis je upalna bolest povezana s bakterijskom infekcijom (117). Upalni odgovor parodontalnog tkiva na infekciju pod utjecajem je okolišnih čimbenika kao i genetike (118 – 120). Promatranje parodontitisa kao složene bolesti višestruke etiologije dovelo je do istraživanja njegovih općih rizičnih predispozicijskih čimbenika kao i karakterističnih rizičnih čimbenika koji mogu predstavljati znakove sklonosti za razne kliničke prezentacije ove skupine bolesti.

Parodontalne bolesti uzrokovane su upalnom infekcijom potpornog tkiva zuba. Studije su pokazale da su odgovorne za oko 20 % svih gubitaka zubi (121). Višestruki čimbenici, poput oralne higijene, drugih dentalnih bolesti, sistemskih stanja, lijekova, socioekonomskih razlika, neprimjeren pristupa njezi, bihevioralnih problema i smanjenih motornih funkcija, mogu biti odgovorni za parodontne bolesti (121).

Parodontitis je uobičajena, česta i dugotrajna infekcijska bolest definirana gubitkom parodontnog ligamenta i alveolarne kosti (122). Tijek bolesti ima periode egzacerbacije i remisije. Neki oblici parodontitisa povlače se spontano u relativno kratkom vremenskom razdoblju, dok drugi oblici uzrokuju prolongiran proces uništavanja tkiva koje može dovesti do pretjerane klimavosti zubi i njihova ispadanja (123). Parodontitis također može utjecati na opće zdravlje i obrnuto (123, 124).

Parodont uključuje gingivu, alveolarnu kost, periodontni ligament i cement zuba, odnosno tkivo koje podupire zub. Parodontne bolesti uključuju nekoliko fenotipova, od kojih je najčešći upala gingive (gingivitis), pojačan dentalnim plakom (biofilmom), a sastoji se od promjena boje tkiva, volumena, temperature, gingivalnog krevikularnog eksudata i krvarenja nakon blage provokacije sondom (125). Klinički znakovi gingivitisa s biofilmom reverzibilni su ako se primjenjuje primjerena oralna higijena (126).

Manje učestali od gingivitisa, ali i dalje prisutni kod mnogih osoba, klinički su znakovi parodontitisa s biofilmom. To je stanje koje uključuje parodontne džepove, gubitak pričvrstka, krvarenje i gubitak alveolarne kosti (127).

Najučestalji oblici parodontitisa mogu se podijeliti u kategorije kroničnog i agresivnog parodontitisa. Agresivni parodontitis ima snažnu genetsku komponentu i veću obiteljsku prevalenciju. Obiteljska agregacija usvojena je kao jedan od značajnih kriterija za dijagnozu

agresivnog parodontitisa. Nekoliko je studija postavilo pitanje i o genetskoj osnovi kroničnog parodontitisa. Prije negoli je usvojen termin „agresivni parodontitis“ prevladavalo je mišljenje kako teški parodontitis kod tinejdžera može biti zaseban oblik parodontalne bolesti (128). Obiteljske su studije pronašle da su braća i sestre mladih pacijenata s teškim parodontitisom također često patili od istog oblika ove bolesti. Rezultati takvih studija upućuju na zaključak da je oblik nasljeđivanja agresivnog parodontitisa vrlo vjerojatno autosomno domaninatan s pojavnošću oko 70 % (129). Obiteljske studije nisu se provodile na osobama s kroničnim parodontitisom dijagnosticiranim u njihovoj odrasloj dobi ni kod mlađih osoba s blažim oblikom parodontitisa. Ipak, nizozemska epidemiološka studija upućuje na to da parodontitis dijagnosticiran kod odraslih osoba također može biti obiteljski agregiran (130, 131). Michalowicz i suradnici (132) u svojoj su studiji s odraslim blizancima procijenili da se 50 % slučajeva parodontitisa u odrasloj dobi (kronični parodontitis) može pripisati genetskim čimbenicima.

Svi slučajevi agresivnog parodontitisa uključuju aktivnu infekciju virusom herpesa, koji potencijalno može narušiti obranu domaćina i inducirati prekomjeran rast patogenih bakterija (133). Sporo progresivni ili stabilni oblici parodontitisa mogu se javiti kod osoba koje imaju akumulaciju plakova patogenih bakterija slabije virulencije ili onih koje imaju imunitet protiv značajnih parodontnih patogena.

1.3.1 Epidemiologija

Parodontitis je značajan zdravstveni problem kod populacije s niskim primanjima (124, 134). Klasični čimbenici rizika parodontitisa, poput imunokompromitirajućih bolesti ili stanja (135) i uporabe duhana (136, 137) prevladavaju u zemljama u razvoju. Ostali čimbenici rizika za razvoj parodontitisa su pretilost (138) i dijabetes (139 – 141). Općenito, osobe niskih primanja imaju visok rizik za razvoj parodontalne bolesti (142, 143) i povećani rizik za razvoj teškog parodontitisa (124, 144 – 146). I drugi autori navode kako se parodontitis češće javlja kod imunokompromitiranih osoba i osoba nižih prihoda (117, 124, 136, 147 – 149).

1.3.2 Etiologija i patogeneza

Mikroorganizmi dentalnih plakova koji postoje u obliku biofilma smatraju se primarnim etiološkim agensima parodontalnih bolesti. Biofilm su specifične bakterijske zajednice (formacije) koje su udružene zbog međusobne koristi i bolje otpornosti na vanjske utjecaje. Parodontitis je povezan i vrlo vjerojatno uzrokovan kombinacijom zaraznih bakterija, mamilarnim virusima i proinflamatornim odgovorom (100, 101).

Većina osoba parodontitis uglavnom razvije u samo nekoliko zubi i pretežno u interdentalnom prostoru usprkos velikoj nakupljenosti parodontopatoloških bakterija u slini (150). Ograničena pojava parodontitisa može biti rezultat djelovanja i bakterija i herpesvirusa u procesu bolesti. Epstein-Barrov virus povezan je s trudničkim gingivitisom i drugom oblicima gingivitisa (151). Citomegalovirus je prisutan kod težih oblika parodontitisa (152) kao i kod embriopatije koja utječe na morfogenezu zuba (153), osteogeneze čeljusti (154) i razvoj žlijezda slinovnica (155). Herpesvirus može potaknuti prekomjeran rast parodontopatoloških bakterija (156) i utjecati na opće zdravlje (157).

Mikrobiološke studije iz 70-ih i 80-ih godina 20. stoljeća povezale su parodontitis sa specifičnim bakterijama i promijenile paradigmu parodontnog tretmana (100, 158). Parodontolozi su usvojili opći koncept liječenja infektivnih bolesti, odnosno uporabu antiseptika i antibiotika (141, 159). Međutim, otkrivanje unakrsnih infekcijskih parodontnih patogena kod osoba u neposrednom kontaktu zahtijevalo je potrebu tretmana cijelih obitelji (133, 160, 161). Morfološka i upalna složenost parodontnih lezija upućuje na to da čisti mehanički pristup terapiji parodontitisa neće i ne može uspješno riješiti sve slučajeve ove bolesti. Švedska epidemiološka studija (162) upućuje na to da je trenutni oblik parodontne terapije i održavanja njege povisio postotak parodontno zdravih osoba s 8 % na 44 % i smanjio postotak bolesnika s gingivitisom i umjerenim parodontitisom, ali nije uspio smanjiti prevalenciju uznapredovanog parodontitisa koja iznosi 6 – 8 %. Također, Norveška studija (163) objavila je kako se postotak 35-godišnjaka koji nemaju gubitak alveolarne kosti povećao s 46 % od 1973. godine na 76 % do 2003. godine, ali da je učestalost teškog parodontitisa ostala nepromijenjena s 8,1 %. Sudeći po navedenom, vjerojatno je da teški parodontitis ima etiologiju, najvjerojatnije povezanu s herpesvirusom, koja je većinom otporna na konvencionalnu parodontnu terapiju i održavanje njege.

Epidemiološke studije pokazale su da parodontitis ne utječe na sve ispitanike na jednak način (164), odnosno, unatoč visokoj prevalenciji gingivitisa, samo će relativno malo postotak osoba razviti parodontitis (116).

1.3.3 Genski polimorfizam

Razne su studije istraživale genski polimorfizam i kod kroničnog i kod agresivnog oblika parodontitisa. Opće je prihvaćeno da imunološki sustav ima važnu ulogu u patogenezi parodontitisa, a većina gena, za koje se smatralo da su odgovorni za razvoj parodontitisa, također su povezani s imunološkim odgovorom. Ovo se odnosi na gene koji utječu na ekspresiju interleukina-1, interleukina-6, čimbenika nekroze tumora, interleukina-10, E-selektina, Fc-gama-receptora, CD14 i receptora vitamina D. Jedini polimorfizam za koji je pronađena povezanost s parodontitisom kod različitih etničkih skupina jest polimorfizam povezan s Fc-gama-receptorom (165). Međutim, ovaj polimorfizam pronađen je i kod kroničnog i kod agresivnog parodontitisa (166), a kod kliničke ekspresije tih dvaju entiteta nije pronađena razlika.

1.3.4 Okolišni čimbenici

Poznato je da okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u ekspresiji parodontitisa. Oni uključuju oralnu higijenu, pušenje, stres i sistemske čimbenike koji mogu potaknuti i pojačati inflamatornu patologiju povezanu s parodontitisom.

Pušenje

Mnogobrojne su studije (167 – 172) našle povezanost između pušenja i parodontitisa. Dokazano je da kod pušača postoji veća prevalencija i težina parodontne bolesti, kao i veća prevalencija gubitka zubi i edentulizma. Dugotrajne studije pokazale su kako je pušenje povezano i s ponovnim javljanjem parodontitisa usprkos održavanju njege (173). Neke studije upućuju na veću prevalenciju dentalnih plakova kod pušača u odnosu na nepušače (167, 174), dok druge studije (175 – 178) ne podržavaju ovakve nalaze. Suprotni su i nalazi vezani za veću prevalenciju parodontnih patogena kod pušača u odnosu na nepušače. Dok jedne studije govore o nepostojanju značajne razlike u prevalenciji parodontnih patogena između ovih dviju

skupina (179 – 182), druge studije govore o većoj prevalenciji kod pušača i bivših konzumenata (183, 184). Vezano za utjecaj koji pušenje ima na gingivalnu upalu i krvarenje, većina studija pronašla je sniženu razinu gingivalne upale i manje gingivalnog krvarenja kod pušača, za razliku od nepušača (177, 185, 186). Tomar i Asma (187) su na temelju svoje studije na američkoj populaciji, u koju je bilo uključeno 12 329 pacijenata pušača i nepušača, zaključili kako pušači imaju četiri puta pojačan rizik za razvoj parodontitisa u odnosu na one koji nisu nikad pušili.

U literaturi postoji tek nekoliko studija koje su istraživale posebno vezu između agresivnog parodontitisa i pušenja (188 – 191). Većina ih upućuje na pušenje kao rizični čimbenik za razvoj agresivnog parodontitisa. Schenkein i suradnici (188) su u svojoj studiji izvijestili o povezanosti pušenja s povećanim opsegom i težinom bolesti kod pacijenata s općim agresivnim parodontitisom, ali ista povezanost nije pronađena kod pacijenata s lokaliziranim agresivnim parodontitisom.

Oralna higijena

Ubrajanje oralne higijene, odnosno plakova, u rizične čimbenike za razvoj parodontitisa temelji se na nalazima studija koje su istraživale uzročno-posljedičnu vezu plaka s gingivitisom te longitudinalnim studijama koje pokazuju veći gubitak zubi kod pacijenata niske i/ili loše oralne higijene. Ali, Hujoel i suradnici (192) su na temelju pretraživanja literature zaključili kako nema pouzdanog dokaza da poboljšana ili dobra oralna higijena prevenira ili kontrolira razvoj kroničnog parodontitisa. Općenito gledajući, studije vezane za oralnu higijenu trebaju uzeti u obzir samu kvalitetu provođenja oralne higijene i njezinu učinkovitost.

Stres

Klinička opažanja i epidemiološke studije pokazuju da su stres, depresivnost i anksioznost potencijalni čimbenici koji mogu utjecati na parodontne bolesti (193 – 199). Poznata je uloga stresa na opće zdravlje organizma, ali točan učinak stresa na parodontne bolesti, njihov razvoj i progresiju, kao i na tretman bolesti, još nije sasvim razjašnjen. Međutim, stres se trenutačno smatra indikatorom rizika za razvoj parodontne bolesti (197, 200). Mehanizam kojim bi stres mogao utjecati na progresiju parodontne bolesti podijeljen je u dvije skupine: 1) Ponašanje koje narušava zdravlje – loša oralna higijena, povećana uporaba duhana i alkohola te loša

prehrana i 2) patofiziološki čimbenici koji vode do povišene razine glukokortikoida i katekolamina, koji neizravno utječu na hormonalni, upalni i imunološki odgovor i povećavaju podložnost razvoju parodontalnih bolesti (198, 201). Iako je loša oralna higijena povezana sa stresnim životnim događajima (199), studije koje su kontrolirale oralnu higijenu i druge moguće kovarijate poput dobi, spola i pušenja, upućuju da stres ipak može imati značajnu ulogu u progresiji parodontalne bolesti (195, 202 – 205). Također, kod ovakvih ispitivanja treba imati na umu da se kontradiktorni rezultati i različite studije ponekad ne mogu pouzdano usporediti zbog samog metodološkog pristupa kao i definiranja i kvantificiranja stresa.

1.3.5 Parodontitis i sistemske bolesti

Poznato je da određene sistemske bolesti mogu povećati rizik za parodontne infekcije (102, 103, 206, 207). U većini slučajeva, sistemske bolesti na koje se odnosi ova tvrdnja povezane su s hematološkim ili određenim genetskim poremećajima poput neutrofilne deficijencije, Downova sindroma i imunosupresije povezane s infekcijom virusom humane imunodeficijencije. Parodontitis je čest i u osoba slabijeg imuniteta. Razne studije pokazuju vezu između dijabetesa melitusa i parodontitisa (148, 208), kao i na podjednak rizik razvoja parodontitisa kod dijabetesa tipa 1 (inzulin ovisnog) i tipa 2 (neovisnog o inzulinu) (209). Razne studije povezuju i parodontitis s pretilošću (210, 211). Osim ovih, uloga parodontnih bolesti kao uzročnih rizičnih čimbenika sistemskih bolesti ili poremećaja ispitivala se u studijama koje su uključivale i kardiovaskularne i respiratorne bolesti, hipertenziju, reumatoidni artritis, respiratorne alergije, endokrine poremećaje, neželjene ishode trudnoća, osteoporozu, Sjoegrenov sindrom, gojaznost i menopauzu (212). Fowler i suradnici (213) ustanovili su da odnos između nekih nabrojenih entiteta može biti dvostran i da parodontna bolest uključuje i lokalni i sistemski upalni odgovor domaćina. U dosadašnjim istraživanjima istaknuta je velika povezanost između indeksa parodontnih bolesti i kardiovaskularnih bolesti, posebice ateroskleroze, koronarnih bolesti srca i srčanog udara (213), a u samo nekoliko studija nije istaknuta povezanost između tih patoloških stanja (213). Povezanost između indeksa parodontnih bolesti i dijabetesa potvrđena je u prijašnjim istraživanjima (213 – 215) i smatra se obostranom – dijabetes melitus rizičan je čimbenik za parodontitis, a parodontitis je moguć uzrok dijabetesa (214, 215).

Raspon istraživanja o mogućim poveznicama parodontne i sistemskih bolesti kreće se u velikim varijacijama, kako u načinu i metodama mjerenja stanja parodontnog zdravlja, tako i u postupku bilježenja medicinskih podataka. Oralno zdravlje procjenjivalo se kliničkim i radiografskim varijablama, kao i različiti indeksi (dubina sondiranja, gubitak kliničkog pričvrstka, krvarenje poslije sondiranja itd.). Visina alveolarne kosti (216), broj zuba koji nedostaju (217), dubina sondiranja džepa (213, 217) i gubitak kliničkog pričvrstka (218) samo su neki od indeksa koji su se koristili za bilježenje prevalencije i težine parodontne bolesti. Glavni razlozi nekonzistencije u nalazima jesu različite metode i indeksi za procjenu ili definiranje parodontne bolesti. Ne postoji jedinstven kriterij za definiranje te bolesti ili načina kako se mjeri njezina jakost (219). Neka istraživanja oslanjaju se na sondiranje dubine džepova za definiranje parodontne bolesti u kombinaciji s gingivnim krvarenjem i zubnim naslagama, a drugi se koriste razinom kliničkog pričvrstka ili njegovim gubitkom kao osnovom za definiciju ili pak kombinacijom dubine sondiranja džepova i gubitka kliničkog pričvrstka. U većini istraživanja razlikuju se razine označavanja krvarenja nakon sondiranja, sondiranje dubine džepova i klinički gubitak pričvrstka kao biljega parodontne bolesti.

1.4 Citokini

Citokini su heterogena skupina polipeptidnih ili glikopeptidnih molekula koje nastaju kao rezultat obrambenog odgovora imunološkog sustava na infekciju, oštećenje organa ili stres unutar bilo kojeg organskog sustava (220). Citokini djeluju preko specifičnih receptora u samoj stanici i na staničnoj membrani, a mogu biti pozitivni i negativni regulatori imunog odgovora. Na periferiji imaju ulogu u aktivaciji matičnih stanica iz koštane srži, mobilizaciji monocita i makrofaga, aktivaciji T i B-limfocita, aktivaciji proteolitičkih enzima tijekom koagulacije, fibrinolize ili u sustavu komplementa. S druge strane, njihova značajna funkcija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) vezana je za aktivaciju, diferencijaciju i preživljavanje neurona tijekom razvoja (221). Aktivnost citokina ovisi o njihovoj koncentraciji u mikrookolišu i jačini ekspresije specifičnih receptora na površini ciljne stanice. Svaka živa stanica s jezgrom u ljudskom organizmu stvara citokine čija vrsta i količina sekrecije ovisi o tipu i stadiju diferencijacije stanice i o aktivacijskom stadiju iste. Stvaranje citokina potaknuto je antigen specifičnom aktivacijom makrofaga i T-limfocita, posebice CD4- pozitivnih T-pomoćničkih limfocita (Th) (220).

S obzirom na njihovo svojstvo pleotropizma, zbog kojeg jedan citokin ima sposobnost pokrenuti više procesa tijekom imunoloških reakcija, klasifikacija citokina nije posve jednostavna. U citokine se ubrajaju interleukini, tumorski čimbenici rasta i interferoni. Danas postoji 29 poznatih vrsta interleukina, medijatora odgovornih za komuniciranje leukocita (IL-1 do IL-29). Nadalje, postoji više od 30 različitih citokina, neki od njih su čimbenici rasta stanica, dok drugi imaju antiviralnu aktivnost i nazivaju se interferoni (IFN). Prema tome, citokine dijelimo u tri skupine. U prvu skupinu pripadaju proupalni citokini (IL-1, Il-6) i čimbenik tumorske nekroze (TNF). Njihova je zadaća poticanje imunološke reakcije kako bi eliminirali patogene i završili upalnu reakciju. U drugu skupinu pripadaju protuupalni citokini (IL-3, IL-4 i IL-10) koji ublažavaju ili prekidaju imunološku reakciju. Treću skupinu čine hematopoetski citokini (IL-3, IL-5 i G-CSF) koji sudjeluju u diferencijaciji hematoloških prekursorskih stanica u crvene i bijele krvne stanice. Na ovaj način sve tri skupine reguliraju rast i diferencijaciju stanica imunološkog sustava, limfocita T i B i makrofaga, kao i opseg i dužinu upalnog odgovora te modificiraju biološki odgovor, a međusobno su povezani u citokinsku regulacijsku mrežu. Povećano izlučivanje citokina nije prisutno samo kod infekcija, nego i kod autoimunih i neurodegenerativnih bolesti (222).

1.4.1 Proinflamatorni citokini

Interleukin 1

IL-1 naziv je za dva različita proteina, IL-1α i IL-1β, koji igraju važnu ulogu u pojačavanju ili smanjivanju upalne reakcije. Prema tome, proteini IL-1 ne izlučuju se kod zdravih osoba. IL-1 inducira sintezu TNFα i IL-6, utječe na antitumorsku aktivnost makrofaga, aktivira limfocite T i B, utječe na NK stanice i limfocitima aktivirane stanice ubojice, zbog čega je važan u funkciji imunološkog sustava (potiče sintezu IL-2 od limfocita T i pomaže ekspresiju IL-2 receptora na aktiviranim limfocitima T) (223, 224).

Interleukin 2

IL-2 je pleiotropni citokin koji ima značajnu ulogu u imunološkom odgovoru osobe. Stvaraju ga mitogenom ili antigenom aktivirani limfociti T, a primarno se sintetizira i luči iz limfocita T4 (Th0, Th1). IL-2 je značajan za aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju limfocita T. Stimulira proliferaciju timocita, proliferaciju i diferencijaciju limfocita B, inducira rast i citotoksičnost NK stanica, njihovu citolitičku aktivnost i stvaranje citokina. Također inducira

funkciju limfocita T4, IFN-γ i TNFα. Povećane vrijednosti IL-2 prisutne su kod različitih autoimunih bolesti (224).

Interleukin 6

IL-6 pripada u upalne citokine i luči se tijekom upalnih stanja. Ima više uloga, a jedna od značajnih je regulacija imunološkog i hematopoetskog sustava, pri čemu uzrokuje reakciju akutne faze upale i pomaže kontroli upalne reakcije. Osim toga, pojačava stvaranje limfocita T, stimulira hepatocite, potiče stvaranje imunoglobulina od aktiviranih limfocita B, regulira ekspresiju IL-2R, potiskuje lučenje TNFα i IL-1 te aktivira i stimulira hipotalamičko-pituitarnu adrenalnu osovinu (224). Osim iz imunoloških stanica, stvara se iz raznih neimunoloških stanica i organa. Tijekom upale izlučuju se upalni citokini kao što su TNFα, IL-1 i IL-6. IL-6 tada potiskuje lučenje TNFα i IL-1 aktivirajući stvaranje reaktanata akutne faze iz jetre i potiče osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, pomažući tako kontroli upalne reakcije. U tom smislu, IL-6 je proinflamatorni i antiinflamatorni citokin (225).

Čimbenik tumorske nekroze α (TNFα, od engl. *Tumor necrosis factor alpha)*

Čimbenik tumorske nekroze je citokin koji izaziva upalnu reakciju, a stvaraju ga makrofazi, fibroblasti, monociti te limfociti T i B. Osim što regulira upalnu reakciju (stimulira otpuštanje kortikotropina iz hipofize i kortizola iz nadbubrežne žlijezde), potiče stvaranje drugih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF), posreduje u kaskadi citokina, regulira proliferaciju i diferencijaciju imunih stanica, može potaknuti smrt stanice i uključen je u procese vezane za septički šok i autoimune bolesti. Ima proinflamatorno i antitumorsko svojstvo.

Interleukin 8

IL-8 proizvode stimulirani monociti, makrofazi, fibroblasti, endotelne stanice, hepatociti i hondrociti. IL-1 i TNFα stimuliraju njegovo sintetiziranje u brojnim stanicama. Njegova razlika u odnosu na druge citokine je sposobnost aktivacije neutrofilnih granulocita (226). IL-8 je antagonist stvaranja IgE-a pomoću limfocita B. Ima antiinflamatornu aktivnost. Njegove povećane vrijednosti prisutne su kod psorijaze i reumatoidnog artritisa.

Interleukin 15

IL-15 potiče stvaranje ostalih citokina i inhibiciju apoptoze limfocita T, stimulira proliferaciju limfocita T i inducira generaciju citolitičkih stanica. Njegova biološka aktivnost slična je onoj IL-2. IL-15 potiče NK stanice da stvaraju IFN-γ (227).

1.4.2 Antiinflamatorni citokini

Interleukin 4

IL-4, odnosno B-stimulirajući čimbenik, pleiotropni je citokin koji primarno stvaraju aktivirani limfociti T, limfociti T4 (Th2), bazofilne i mastoidne stanice, monociti i makrofazi, neutrofili, limfociti B i stromalne stanice koštane srži (228). IL-4 podržava humoralni imunološki odgovor regulirajući diferencijaciju prekursora subpopulacije limfocita T4 u tip 2 (Th2), koji određuje humoralnu imunost i modulira stvaranje protutijela (225). Također inhibira stvaranje IL-6 i IL-8 (229) i povećava rast limfocita B i stvaranje imunoglobulina, modulira mijeloidni rast i pojačava migraciju eozinofila i upalnu reakciju.

Interleukin 10

IL-10 je također pleiotropni citokin koji ima imunosupresivni ili imunostimulativni učinak na različite tipove stanica. IL-10 najviše luče humani limfociti T4 (Th0 i Th2), monociti i makrofazi te u manjoj mjeri limfociti B i mastociti. IL-10 inhibira stvaranje nekoliko citokina, uključujući IL-1, TNFα, IL-6 i IL-8 (230). Može stimulirati limfocite B na stvaranje imunoglobulina. Osim toga, blokira aktivaciju sinteze citokina putem limfocita Th1, aktiviranih monocita i NK stanica.

Interferoni

Interferoni su glikoproteini koje proizvode stanice imunološkog sustava, a nastaju kao odgovor na virus, dvostruku RNA, antigene i mitogene. Funkcija im je obrana organizma od virusa i povećavanje otpornosti stanica na virusnu infekciju. Postoje tri izoforme IFN-a: alfa, beta i gama, ovisno o tipu stanice koja ga proizvodi. IFN-α stvaraju leukociti, IFN-β stvaraju fibroblasti, IFN-γ stvaraju imunokompetentne stanice. IFN imaju antimikrobni, imunomodulatorni, antiproliferativni spektar djelovanja uz poticanje diferencijacije stanica, kao i poticanje apoptoze (231). Neki od interferona (IFN-α i IFN-β) mogu se sintetizirati u

stanicama kao neposredna posljedica stanične infekcije virusom i tako zaštititi stanicu od infekcije novim virusom. Drugu skupinu interferona (IFN-β i IFN-γ) stvaraju limfociti kao odgovor na stimulaciju antigenima (225).

Interleukin 3

IL-3 je pleiotropni citokin koji primarno nastaje iz aktiviranih limfocita T, a stvaraju ga i limfociti T8. IL-3 može stimulirati proliferaciju i diferencijaciju pluripotentnih krvotvornih matičnih stanica, kao i različitih hematopoetskih progenitora djelujući sinergistički s ostalim ranim hematopoetskim čimbenicima rasta (IL-1, IL-6, SCF, G-CSF) (225).

Temeljna osnova ovog istraživanja jest činjenica da u osoba oboljelih od shizofrenije postoji povećan rizik za razvoj parodontne bolesti, a rizik je još veći pri uzimanju lijekova koji izazivaju smanjeno lučenje sline. Glavni je cilj istraživanja utvrditi prognostičku valjanost parodontitisa kao čimbenika kvalitete remisije shizofrenije.

2. Hipoteza

Hipoteza ove disertacije jest da je parodontitis prisutan pri otpustu oboljele osobe iz bolnice u remisiji shizofrenije povezan sa slabljenjem kvalitete remisije nakon šest mjeseci, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima.

3. Ciljevi istraživanja

3.1 Opći cilj

Cilj istraživanja jest procijeniti prediktivnu vrijednost parodontitisa za slabljenje kvalitete remisije shizofrenije neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima.

3.2 Specifični ciljevi

1. Ispitati prisutnost i težinu parodontne bolesti kod bolesnika u remisiji shizofrenije.

2. Odrediti razine proupalnih citokina TNFα i IL-6 u bolesnika u remisiji.

3. Ispitati povezanost koncentracija proupalnih citokina s parodontnim zdravljem.

4. Ispitati medijacijski učinak koncentracija proupalnih citokina na povezanost parodontnog statusa i slabljenja remisije shizofrenije šest mjeseci od otpusta iz bolnice.

5. Ispitati univarijatnu povezanost parodontne bolesti i kvalitete remisije shizofrenije.

6. Ispitati povezanost parodontne bolesti sa slabljenjem kvalitete remisije shizofrenije nakon prilagodbe za predviđene zbunjujuće varijable.

7. Oblikovati parsimonijski prognostički model slabljenja kvalitete remisije shizofrenije.

8. Odrediti granične vrijednosti promatranih varijabli pri kojima je prognostička vrijednost multivarijatnog modela najveća.

9. Ocijeniti neovisni doprinos podataka o prognostičkoj vrijednosti parodontne bolesti za prognozu slabljenja kvalitete remisije na temelju ranije poznatih prognostičkih čimbenika.

4. Ispitanici i metode

4.1 Ustroj istraživanja i odabir populacije

Provedena je prospektivna kohortna studija, odnosno, opservacijsko istraživanje. Za nulto vrijeme početka praćenja odabran je datum otpusta iz bolnice nakon ostvarenih kriterija remisije. Remisija shizofrenije određena je kao zbroj osam čestica PANSS-a: (p1-deluzije, p2-konceptualna dezorganizacija, p3-halucinacije, n1-zaravnjeni afekt, n4-socijalno povlačenje, n6-pomanjkanje spontanosti i tijeka konverzacije, g5-manirizam i stereotipni pokreti, g9-neobične misli) manja od 21, pod uvjetom da nijedan rezultat na pojedinoj ljestvici nije veći od tri i trajanje takva stanja najmanje šest mjeseci (15). Prvi kontrolni pregled bio je nakon tri mjeseca, drugi nakon šest mjeseci koliko je ukupno trajalo i praćenje ispitanika. Istraživanje je provedeno tijekom 2018. i 2019. godine u Psihijatrijskoj bolnici Sveti Ivan u Zagrebu.

Ispitivanu populaciju činili su bolesnici obaju spolova, dobi 30 – 65 godina, otpušteni iz psihijatrijske bolnice u remisiji shizofrenije prije koje su imali više od dva i manje od sedam relapsa bolesti.

Dobivena su dopuštenja Etičkih povjerenstava Psihijatrijske bolnice Sveti Ivan i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi sudionici potpisom su ovjerili vlastiti informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Identitet uključenih bolesnika bio je poznat samo voditeljici istraživanja. Svim drugim sudionicima istraživanja identitet bolesnika bio je zakriven. To zakrivanje provedeno je dodjeljivanjem kodnog broja, na koji su se referirali svi drugi sudionici istraživanja. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije (232). Bolesnici kojima je tijekom istraživanja dijagnosticirana parodontna bolest upućeni su na parodontološki pregled i liječenje.

Ciljana populacija morala je ispuniti kriterije iz Tablice 4.

Tablica 4. Kriteriji odabira populacije

Kriteriji uključivanja:
• Dijagnosticirana shizofrenija (MKB-10: F20) • Otpust iz bolnice u remisiji • Dob 30 do 65 godina • Preporučena terapija održavanja atipičnim antipsihoticima • Prije aktualne hospitalizacije između dva i sedam relapsa shizofrenije
Kriteriji neuključivanja
• Aktualna suicidnost • Nesposobnost za samostalno ispunjavanje upitnika
Kriteriji isključivanja
• Hospitalizacija zbog somatske bolesti koja bi onemogućila kontrolni pregled šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice • Povlačenje pristanka za sudjelovanje • Uzimanje antibiotika u posljednja tri mjeseca prije uključivanja

Podaci o očekivanoj prevalenciji parodontne bolesti kod shizofrenih bolesnika uzeti su iz istraživanja Morales-Chavez i sur. 2014. (233). Završno je bila potrebna veličina uzorka od n = 59 kako bismo statistički značajno utvrdili minimalnu, klinički relevantnu povezanost parodontitisa sa slabljenjem remisije određenu kao koeficijent parcijalne determinacije od R^2 = 0,35, nakon kontrole učinka deset potencijalno zbunjujućih varijabli. Ciljana statistička snaga određena je na 80 %, a razina statističke značajnosti na 0,05. Uz očekivanih najviše 10 % izgubljenih za praćenje, inicijalno potrebna veličina uzorka određena je na n = 66. Potrebna veličina uzorka izračunata je u programu: PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.

4.2 Ishodi istraživanja

4.2.1 Glavni ishod

Slabljenje simptomatske remisije određeno kao povećanje ukupnog zbroja osam čestica PANSS-a: p1-deluzije, p2-konceptualna dezorganizacija, p3-halucinacije, n1-zaravnjeni afekt, n4-socijalno povlačenje, n6-pomanjkanje spontanosti i tijeka konverzacije, g5-manirizam i stereotipni pokreti, g9-neobične misli.

4.2.2 Sekundarni ishodi

Sekundarni ishodi bili su:

a) ponovna hospitalizacija zbog relapsa shizofrenije objektivno zabilježena u bolničkom informacijskom sustavu

b) pogoršanje rezultata ljestvice težine poremećaja (*Clinical global impression-severity*, CGI-S)

c) pogoršanje na ljestvici poboljšanja (*Clinical global impression-improvement scale*, CGI-I)

d) povećanje rezultata na bilo kojoj od osam čestica/simptoma PANSS-a iznad 3

e) promjena kvalitete života mjerene pomoću Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale

f) promjena kvalitete života mjerene pomoću SF-36.

4.3 Neovisne varijable

Parodontna bolest i težina parodontne bolesti određene su na temelju ovih indeksa:

Aproksimalni plak indeks (API): Pregledani su 1. kvadrant vestibularno, 2. kvadrant oralno, 3. kvadrant vestibularno i 4. kvadrant oralno. Indeks je izračunat tako što je broj plak

pozitivnih zuba podijeljen s brojem ukupno pregledanih zubi i tako dobiven rezultat pomnožen sa 100.

Indeks krvareće papile (PBI): Krvarenje se izaziva tako da se parodontna sonda povuče od baze prema vrhu papile uz lagani pritisak, prvo u distalnom, a onda u mezijalnom sulkusu. Nakon što je sondiran cijeli kvadrant, odnosno nakon 20 – 30 sekundi, procjenjuje se intenzitet krvarenja: 0 – nema krvarenja, 1 – nakon podražaja pojavljuje se samo jedna točka krvi, 2 – vidi se tanka crta krvi ili više krvarećih točaka na gingivalnom rubu, 3 – interdentalni trokut se više ili manje ispunjava krvlju, 4 – profuzno krvarenje odmah nakon sondiranja, interdentalnim prostorom i slijedeći silu težu krv se prelijeva preko zuba ili gingive. PBI je izražen kao zbroj vrijednosti krvarenja podijeljen s brojem pregledanih papila.

Dubina sondiranja (PD) kao mjera udaljenosti od ruba gingive do dna sulkusa odnosno parodontnog džepa, u milimetrima.

Recesija gingive (REC) određena kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do slobodnog ruba gingive, u milimetrima.

Gubitak kliničkog pričvrstka (CAL) mjeren je kao udaljenost između cementno-caklinske granice i najpikalnijeg dijela do kojeg sonda može dosegnuti.

4.4 Mogući medijatori povezanosti parodontitisa i slabljenja remisije

Koncentracije proupalnih citokina pri otpustu iz bolnice: TNFα i IL-6.

4.5 Varijable čiji se mogući zbunjujući utjecaj kontrolirao

4.5.1 Poznati prediktori slabljenja simptomatske remisije

- prekidanje terapije antipsihoticima (19) iskazano pomoću nekoliko subjektivnih varijabli utemeljenih na bolesnikovu iskazu:
    - najduže trajanje neuzimanja terapije
    - broj razdoblja neuzimanja terapije od najmanje tri sukcesivne doze

- suradljivost odnosno redovitost uzimanja antipsihotske terapije iskazana kao prosječan broj propuštenih doza tjedno
- prethodna hospitalizacija zbog suicidnosti (15)
- broj prethodnih hospitalizacija (15)

4.5.2 Ostale potencijalno zbunjujuće varijable

Sociodemografska mjerila i parametri životnog stila

- pušenje iskazano brojem pakiranja/godina i duljina nepušenja kod bivših pušača
- obrazovanje
- socioimovinski status u vrijeme uključivanja u istraživanje

Vitalni parametri

- dob pri dijagnozi shizofrenije
- dob pri uključivanju u istraživanje
- spol
- indeks tjelesne mase izračunat kao kg/m^2

Temeljni psihografski parametri

- ljestvica stresa i nošenja sa stresom
- suicidnost

Kvaliteta života

- stresni događaji u razdoblju od otpusta iz bolnice do kontrolnog pregleda
- subjektivna procjena sa zdravljem povezane kvalitete života mjerena SF-36 Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS)
- utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života (Oral Health Impact Profile)

Ulazni klinički parametri

- dijabetes
- terapija održavanja nakon otpusta iz bolnice radi remisije shizofrenije
- kvaliteta remisije, rezidualni simptomi
- psihijatrijski komorbiditeti
- kronični somatski komorbiditeti
- depresivnost (Beckova ljestvica depresivnosti, BDI-II)

Klinički parametri nakon remisije

- liječenje parodontne bolesti nakon otpusta iz bolnice
- suradljivost s antipsihotskom terapijom

4.6 Postupci

4.6.1 Parodontološki pregled

Sondiranje dubine džepa i mjerenja kliničkog pričvrstka izvedeno je Williamsovom sondom PCP 12 (PCP 10-SE, Hu - Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, Il, SAD) na četiri mjesta oko zuba: mezijalno, distalno, bukalno i oralno, zaokruženo na najbliži puni milimetar. Gubitak kliničkog pričvrstka mjerio se kao udaljenost između cementno-caklinske granice i najpikalnijeg dijela džepa do kojeg sonda doseže.

4.6.2 Proupalni citokini

Koncentracije IL-6 i TNFα u serumu ispitanika određene su enzim-imunokemijskom metodom (ELISA) upotrebom gotovog kompleta reagensa (Demeditec, Njemačka) prema preporuci proizvođača na enzimimunoanalizatoru Elisys Uno, Human, Njemačka.

4.6.3 Upitnici

Nakon stomatološkog kliničkog pregleda, svi ispitanici samostalno su ispunili upitnike o sociodemografskim, vitalnim i kliničkim parametrima. Voditeljica istraživanja je iz

medicinske dokumentacije provjerila podatke prikupljene upitnicima i unijela dodatne podatke o kliničkim parametrima.

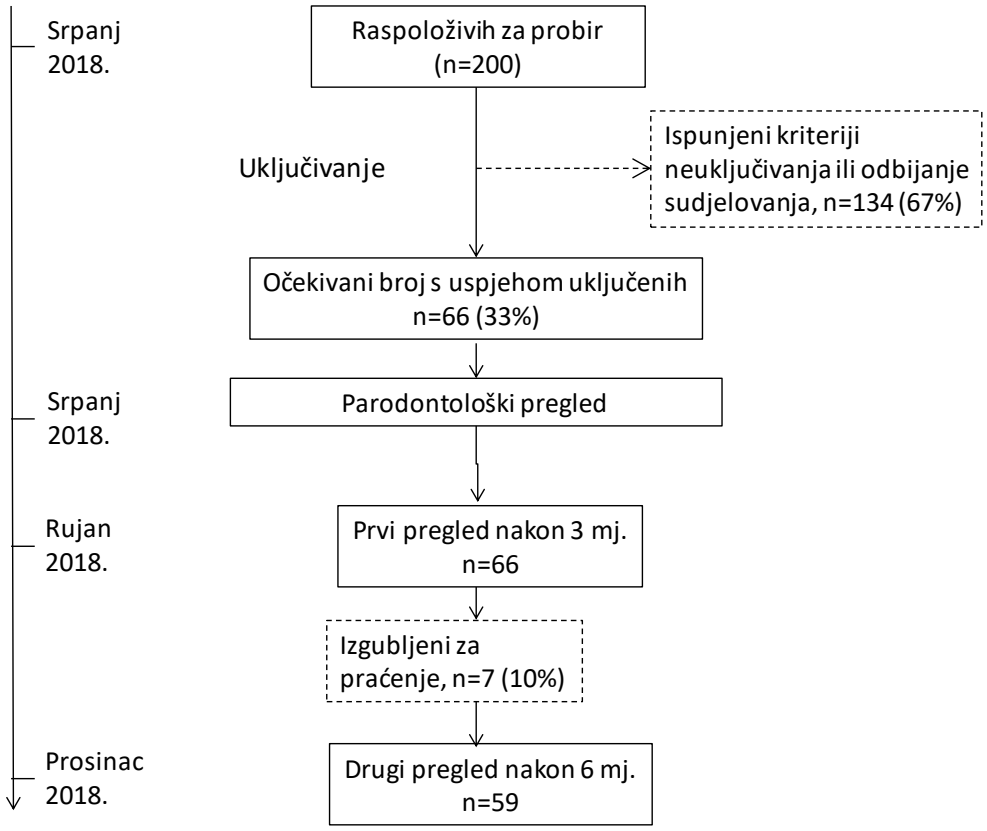
4.6.4 Plan prikupljanja podataka

Tablica 5. Plan prikupljanja podataka

	Neposredno prije otpusta	Tri mjeseca nakon otpusta	Šest mjeseci nakon otpusta
Sociodemografska mjerila i parametri životnog stila	x		
Vitalni parametri	x		
Temeljni psihografski parametri	x		
Ulazni klinički parametri	x		
Parodontološki pregled	x		
PANSS	x	x	x
CGI-S	x	x	x
CGI-I	x	x	x
Klinički parametri nakon remisije	x	x	x
Poznati prediktori slabljenja simptomatske remisije	x	x	x
Mjerenje koncentracija proupalnih citokina	x		
Kvaliteta života	x		x

4.6.5 Instrumenti za prikupljanje podataka

- PANSS
- CGI ljestvice S i I
- Beckova ljestvica depresivnosti-II
- Generička ljestvica kvalitete života SF-36
- Heinrich-Carpenter Quality of Life Scale (QLS)
- Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života (Oral Health Impact Profile)
- Globalna procjena funkcionalnosti (GAF)
- Protokol za prikupljanje sociodemografskih, vitalnih i kliničkih podataka iz zdravstvenog kartona i povijesti bolesti.
- Protokol za mjerenje koncentracije TNFα i IL-6.



Slika 1. Plan tijeka istraživanja

4.7 Statistička analiza podataka

Normalnosti raspodjela omjernih i intervalnih ljestvica, kao što su bile vrijednosti proupalnih citokina IL-6 i TNFα, testirane su Shapiro-Wilk i D'Agostino-Pearsonovim testom, pa su izračunati koeficijenti asimetričnosti i šiljatosti s njihovim standardnim pogreškama i statističkim vrijednostima. Prikazani su pomoću histograma s krivuljama teorijski očekivanih normalnih raspodjela. Postojanje podataka koji izrazito odstupaju od prosjeka (engl. *outliers*) provjereno je Tukeyevim kriterijem prema kojem su takvi podaci određeni kao oni koji od medijana odstupaju više od 1,5 interkvartilnih raspona, odnosno više od 3 interkvartilna raspona. Uvodna analiza potencijala pojedine sociodemografske ili kliničke varijable za zbunjujući (engl. *confounding*) učinak provedena je na temelju medijana (IKR) proupalnih citokina, ljestvica težine psihotičnih simptoma ili paradontoloških parametara i Cohenova d kao standardizirane mjere veličine učinka. Najnižu razinu standardizirane mjere veličine učinka koju smo smatrali dovoljno velikom za moguće relevantan zbunjujući učinak određen je prema Cohenovoj nomenklaturi na $d \geq 0{,}50$, dakle, na granici „umjerenog učinka“. Varijable s mogućim zbunjujućim učinkom određene su kao one koje prethode i ishodu: kvaliteti remisije, odnosno težini psihotičnih simptoma i prediktorima – parodontnom statusu pri otpustu iz bolnice, ali kojima parodontni status nije na kauzalnom putu prema kvaliteti remisije, odnosno težini psihotičnih simptoma, odnosno koje su izravno povezane i s ishodom i s prediktorima. Unaprijed je bilo planirano kako će se u slučaju da broj izgubljenih ispitanika za praćenje bude veći od 10 % provesti analiza osjetljivosti tako što će se izgubljenima za praćenje u multivarijatnom modelu pridodati najnepovoljnije vrijednosti ishoda. Broj izgubljenih za praćenje bio je manji od tog kriterija, pa analiza osjetljivosti nije provedena. Univarijabilne analize promjene težine psihotičnih simptoma provedene su pomoću Wilcoxonova testa ekvivalentnih rangova uz koji je kao koeficijent standardizirane veličine učinka izračunat r prema formuli r = Z/korijen(n), gdje je „Z“ statistik Wilcoxonovog testa, a „n“ veličina uzorka. Izračunati su medijani apsolutnih promjena i njihovi 95-postotni Bonett-Price intervali pouzdanosti te medijani postotka promjene u odnosu na vrijednosti pri otpustu. Za potrebe analize relativne promjene težine psihotičnih simptoma, čestice PANSS-a reskalirane su na raspon od 0 do 6 umjesto originalnih 1 do 7. Takvo reskaliranje iz intervalne u omjernu ljestvicu nužno je da bi se omjeri poput postotka smanjivanja rezultata PANSS-a pravilno izračunali. Jednodimenzionalnost ukupne ljestvice PANSS, njezinih triju subljestvica pozitivnih, negativnih i generalnih simptoma prema izvornom modelu Kay i suradnika (234)

te pentagonalni model prema Whiteu i suradnicima (235) provjerena je konfirmatornom faktorskom analizom. Dimenzije pentagonalnog modela određene su kako slijedi:

1. *Pozitivni simptomi:* p1. deluzije, p3. halucinacije, p5. ideje veličine, g9. neobične misli, g1. somatizacija.
2. *Negativni simptomi*: n1. zaravnjeni afekt, n2. emocionalna povučenost, n3. loš transfer, n4. pasivnost/socijalno povlačenje, n6. pomanjkanje spontanosti, g7. motorička usporenost, g5. manirizam, g8. nesuradljivost, g13. poremećaj volje, g14. slaba kontrola nagona.
3. *Autistični simptomi*: n5. smetnje apstraktnog mišljenja, g11. slaba pažnja, g15. preokupacije, n7. stereotipno razmišljanje, g13. poremećaj volje, p3. Halucinacije.
4. *Aktivacija/uzbuđenje*: p4. uzbuđenje, p7. neprijateljstvo, g8. nesuradljivost, g14. slaba kontrola nagona, n3. loš transfer, g4. napetost.
5. *Disforija*: g2. anksioznost, g4. napetost, g3. osjećaj krivnje, g6. depresija, g1. somatizacija.

Empirijski rezultati ljestvice dobro su usklađenima s jednofaktorskim modelom ako je usporedni indeks slaganja (engl. *Comparative fit index*) bio CFI ≥ 0,90, Tuckerov i Lewisov indeks, TLI > 0,90, nenormirani indeks slaganja (engl. *Non-normed fit index*), NNFI > 0,90, korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (engl. *Root mean square error of approximation*) RMSEA ≤ 0,08 i ako je standardizirani rezidual korijena srednjega kvadrata (engl. *Standardized root mean square residual*) bio SRMR ≤ 0,08. Kada ti uvjeti nisu bili zadovoljeni, analiza je ipak provedena radi usporedivosti s literaturnim podacima, ali je u interpretacijama rezultata i u opisu slabosti istraživanja uzeta u obzir opisana pogreška mjerenja. Planirana procjena pouzdanosti bila je pomoću omega (ω) koeficijenta kod jednodimenzionalnih ljestvica.

Glavna hipoteza provjerena je multivarijabilnom kvantilnom (medijan) regresijom. Implicitna hipoteza o medijacijskom učinku proupalnih citokina IL-6 i TNFα testirana je Baron i Kennyjevom metodom kauzalnih koraka. Unaprijed je određeno da će se hipoteza o medijacijskom učinku proupalnih citokina smatrati potvrđenom ako budu zadovoljena tri kriterija:

1) da su indeks ili indeksi parodontnog statusa pri otpustu iz bolnice statistički značajno povezani s kvalitetom remisije nakon tri, odnosno šest mjeseci

2) da su indeksi parodontnog statusa pri otpustu iz bolnice statistički značajno povezani s koncentracijama proupalnih citokina IL-6 ili TNFα

3) da su koncentracije proupalnih citokina IL-6 ili TNFα statistički značajno povezane s kvalitetom remisije nakon tri odnosno šest mjeseci, nakon što je statistički kontroliran učinak parodontnih indeksa pri otpustu i – uz preduvjet zadovoljenosti tih triju uvjeta – ako povezanost parodontnih indeksa pri otpustu s kvalitetom remisije nakon tri odnosno šest mjeseci uz statističku kontrolu učinka praćenih proupalnih citokina bude bliža nuli od povezanosti tih dviju varijabli bez statističke kontrole koncentracija proupalnih citokina.

Unaprijed je odlučeno da će se potpunom medijacijom smatrati stanje u kojem je povezanost parodontnih indeksa i kvalitete remisije uz statističku kontrolu učinaka koncentracija proupalnih citokina = 0, a djelomičnom medijacijom ako je ono > 0.

Kontrola inflacije pogreške tipa I (α) kod subgrupnih i *post-hoc* analiza provedena je sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom. Razina statističke značajnosti bila je određena na razini $p < 0,05$ i svi intervali pouzdanosti su dani na 95-postotnoj razini. Statistička analiza napravljena je u programu R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL http://www.R-project.org/.

5. Rezultati

5.1 Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 67 bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom liječenih antipsihoticima druge generacije i otpuštenih iz psihijatrijske bolnice nakon što su postigli prve kriterije remisije. Medijan dobi iznosio je 47 godina (IKR 41 – 53 godine), a 30 sudionika (45 %) bile su žene. Ukupni raspon dobi uključenih ispitanika bio je između 30 i 65 godina. Žene su bile nešto više dobi [medijan (IKR) 50 (40 – 55)] nego muškarci [medijan (IKR) 45 (39 – 52)]. S obzirom na moguću kauzalnu povezanost spola i težine psihotičnih simptoma te slabljenja remisije, odnosno na kauzalnu povezanost dobi i parodontnog statusa, ova moguća interakcija dobi i spola statistički je kontrolirana u svim glavnim analizama (Tablica 6).

Tablica 6. Inicijalne sociodemografske i vitalne karakteristike sudionika pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu	
Spol		
muški	37	(55,2)
ženski	30	(44,8)
Dob (godine), medijan (IKR)	47	(40 – 53)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	52	(77,6)
viša ili visoka škola	15	(22,4)
Imaju djecu	19	(28,4)
mlađu od 18 godina	9	(13,4)
18 ili više godina	14	(20,9)
Broj članova kućanstva		
samci	10	(14,9)
2	19	(28,4)
3	27	(40,3)
≥ 4	11	(16,4)
Radni status		
zaposleni	20	(29,9)
nezaposleni	24	(35,8)
u mirovini	23	(34,3)
Zanimanje		
stručnjaci i menadžment	18	(26,9)
službenici	14	(20,9)
radnici	25	(37,3)
ostalo	10	(14,9)
Mjesečni prihodi po članu kućanstva (kn), medijan (IKR)	1883	(1183 – 2359)
Vrsta mjesta boravka		
selo	10	(17,2)
mali grad	12	(20,1)
veliki grad	45	(67,2)
Pušenje	35	(52,2)
Godina pušenja, medijan (IKR)	23	(20 – 30)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	27	(22 – 29)
Indeks tjelesne mase		
normalan (< 25)	28	(41,8)

prekomjeran (25 – 29)	26	(38,8)
pretilost (≥ 30)	13	(19,4)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno. Kratice: IKR = interkvartilni raspon. Nedostajali su podaci o vrsti mjesta boravka za 9 (13,4 %) ispitanika, o zanimanju za 11 (16,4 %) ispitanika.

Više od dvije trećine bolesnika liječeno je monoterapijom antipsihoticima druge generacije i približno polovina benzodiazepinima i stabilizatorima raspoloženja (Tablica 7). Vrlo malen udio bolesnika liječenih antikolinergicima posredno upućuje na razmjerno dobru podnošljivost novih, atipičnih antipsihotika.

Tablica 7. Kliničke karakteristike ispitanika pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, medijan (IKR)	5 (3 – 6)
Terapija antipsihoticima*	
monoterapija	48 (71,6)
kombinacija lijekova	19 (28,4)
Pojedini antipsihotici†	
paliperidon	22 (32,8)
risperidon	15 (22,4)
aripiprazol	13 (19,4)
kvetiapin	12 (17,9)
olanzapin	11 (16,4)
ostali antipsihotici‡	6 (9,0)
Benzodiazepini	29 (43,3)
Stabilizatori raspoloženja	39 (58,2)
Antidepresivi	14 (20,9)
Hipnotici	1 (1,5)
Antikolinergici	2 (3,0)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije navedeno. Kratice: IKR = interkvartilni raspon; * svi su bolesnici liječeni antipsihoticima; † suma je veća od 100 radi kombinirane terapije; ‡ ostali antipsihotici: zuklopentiksol, amisulprid, ziprasidon, sulpirid.

Približno je trećina ispitanika u trenutku uključivanja u istraživanje imala neku drugu kroničnu bolest (Tablica 8). Multimorbiditet drugih kroničnih bolesti, određen kao ≥ 2 kronične bolesti, imalo je 9 (13,4 %) ispitanika.

Tablica 8. Druge kronične bolesti i nepsihijatrijska farmakoterapija pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu	
Kronične bolesti	21	(31,3)
Broj kroničnih bolesti		
bez kroničnih bolesti	46	(68,7)
1	12	(17,9)
2	5	(7,5)
≥ 3	4	(6,0)
Multimorbiditet (≥ 2 kronične tjelesne bolesti)	9	(13,4)
Zabilježene kronične bolesti i poremećaji		
depresija, anksioznost	9	(13,4)
hipertenzija	5	(7,5)
poremećaji spavanja	5	(7,5)
dislipidemija	3	(4,5)
GERB, ulkus	3	(4,5)
dorzopatije	3	(4,5)
šećerna bolest	2	(3,0)
astma, KOPB	2	(3,0)
osteoartritis, reumatoidni artritis, giht	2	(3,0)
kardiovaskularne bolesti	1	(1,5)
Nepsihijatrijska farmakoterapija		
inhibitori protonske pumpe ili H2 antagonisti	7	(10,4)
diuretici	1	(1,5)
ACE inhibitori	2	(3,0)
statini	1	(1,5)
hormoni štitnjače	3	(4,5)
antidijabetici	1	(1,5)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika. Kratice: GERB = gastroezofagealna refluksna bolest; KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest.

5.2 Psihopatološke karakteristike ispitanika

5.2.1 Provjera jednodimenzionalnosti ljestvica

PANSS

Jednodimenzionalnosti ljestvica i podljestvica težine psihotičnih simptoma provjerene su konfirmatornom faktorskom analizom. Pri otpustu iz bolnice, ukupan rezultat PANSS-a nije bio dobro usklađen s jednofaktorskim modelom: CFI = 0,56; TLI = 0,53; NNFI = 0,53; RMSEA = 0,16; 95 % CI 0,15 – 0,17; SRMR = 0,12. Prva glavna komponenta objašnjavala je svega 42 % varijance manifestnih čestica.

Trofaktorski model određen prema trima konvencionalnim podljestvicama PANSS: pozitivnih, negativnih i generalnih simptoma, bolje je odgovarao empirijskim podacima, ali to je slaganje i dalje bilo neprihvatljivo slabo: CFI = 0,61; TLI = 0,58; NNFI = 0,58; RMSEA = 0,15; 95 % CI 0,14 – 0,16, $p < 0,001$; SRMR = 0,11.

Petofaktorski model značajno je bolje odgovarao empirijskim podacima, ali i njegova usklađenost nije bila dovoljno dobra: CFI = 0,79; TLI = 0,75; NNFI = 0,75; RMSEA = 0,12, 95 % CI 0,10 – 0,15; SRMR = 0,10, odnosno i dalje je bila ispod razine koju smo u planu istraživanja odredili kao granicu dovoljno dobrog slaganja.

BDI-II

Rezultati BDI-II (Beckov inventar depresivnosti II) više su odgovarali jednofaktorskom teorijskom modelu nego što je to bio slučaj kod ljestvice težine psihotičnih simptoma, ali ni to slaganje nije bilo u skladu s našim unaprijed postavljenim kriterijima: CFI = 0,75, TLI = 0,73, NNFI = 0,73, RMSEA = 0,11, 95 % CI 0,09 – 0,13, $p < 0,001$; SRMR = 0,09. Kao i u slučaju PANSS-a, radi usporedivosti s literaturnim podacima, koristila se bruto suma čestica BDI-II, ali u interpretacijama i ograničenjima istraživanja poštivali smo činjenicu da

jednodimenzionalnost BDI-II nije dokazana i da su rezultati upotrebe te ljestvice manje valjanosti.

Pri otpustu iz bolnice medijan (IKR) rezultat na originalnoj ukupnoj PANSS ljestvici iznosio je 54 (47 – 67) (Tablica 9). Na PANSS ljestvici reskaliranoj na raspon od 0 do 100 prema ukupnom teorijski mogućem rasponu, ukupni rezultat iznosio je 26 (22 – 32). Rezultati na PANSS subljestvicama reskaliranima na raspon od 0 do 100 bili su: pozitivni simptomi 29 (22 – 35), negativni simptomi 29 (23 – 35), generalni simptomi 24 (21 – 31). Ukupan rezultat PANSS ljestvice nastale kao zbroj čestica reskaliranih na raspon 0 do 6 iznosio je 24 (17 – 37). Rezultati na PANSS subljestvicama nastalima kao zbroj čestica reskaliranih na raspon od 0 do 6 bile su: pozitivni simptomi 7 (4 – 10), negativni simptomi 7 (4 – 10), generalni simptomi 11 (7 – 19). Ukupni rezultat originalnih čestica uključenih u RSWG kriterij remisije iznosio je 18 (15 – 21). Prema tom kriteriju 42 ispitanika (62,7 %) imalo je zadovoljene kriterije remisije. Pri uključivanju u istraživanje, odnosno pri otpustu iz bolnice radi postizanja prvih kriterija remisije, polovina ispitanika bila je – prema globalnoj kliničkoj procjeni – do umjereno bolesna, a polovina značajno ili teže od toga (Tablica 9). Klinički relevantnu depresivnost, indiciranu pomoću BDI-II, imalo je čak 45,5 % ispitanika.

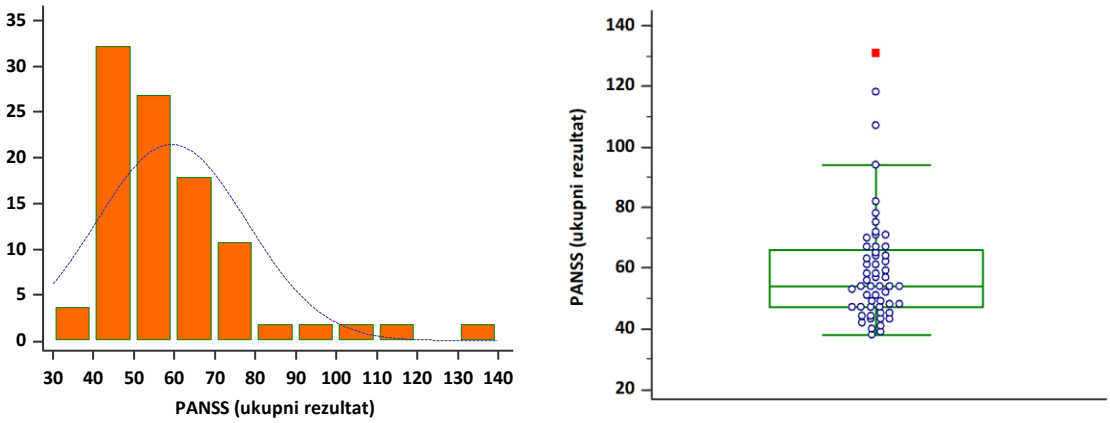
Tablica 9. Psihopatološke karakteristike ispitanika pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu	
PANSS		
ukupan rezultat	54	(47 – 67)
Trofaktorski model		
pozitivni simptomi	14	(11 – 17)
negativni simptomi	14	(11 – 17)
generalni simptomi	26	(23 – 35)
kompozitna ljestvica: pozitivni-negativni	-1	(-3 – 1)
Pentagonalni model		
pozitivni simptomi	11	(8 – 12)
negativni simptomi	19	(15 – 23)
autistični simptomi	11	(9 – 14)
uzbuđenje, aktivacija	9	(7 – 10)
disforija, depresivnost	8	(6 – 10)
Rezultat na 8 čestica RSWG kriterija	18	(15 – 21)
Zadovoljeni inicijalni kriteriji remisije, n (%)	42	(62,7)
CGI-S, n (%)		
do umjereno bolesni	29	(50,0)
značajno ili teže bolesni	29	(50,0)
CGI-I od dijagnoze do uključivanja, n (%)		
bez poboljšanja	1	(1,7)
poboljšanje	57	(98,3)
Beckov inventar depresivnosti II	15	(3 – 32)
Beckov inventar depresivnosti II, n (%)		
bez depresije	24	(43,6)
blaga	4	(7,3)
granična	2	(3,6)
umjerena	11	(20,0)
teška	5	(9,1)
izrazito teška	9	(16,4)
Opća procjena funkcioniranja (GAF)	60	(53 – 60)

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije navedeno. Kratice: PANSS = Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma, CGI-S = Globalna klinička procjena – težina poremećaja; CGI-I = Globalna klinička procjena – poboljšanje.

5.2.2 Ukupan rezultat PANSS-a

Raspodjela ukupnog rezultata PANSS-a statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro Wilk statistic = 0,82, ss = 56; p < 0,001; D'Agostino-Pearson test, p < 0,001) (Slika 2 lijevo). Raspodjela ukupnog rezultata PANSS-a bila je zakrivljena udesno s vrijednošću zakrivljenosti 2,0 (standardna pogreška 0,32; p < 0,001) i šiljata, s vrijednošću šiljatosti 4,8 (standardna pogreška 0,63; p = 0,001). Ukupan raspon rezultata PANSS-a iznosio je od 38 do 131. Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznate su dvije vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona (ukupni rezultati PANSS-a 107 i 118) i jedna vrijednosti ≥ 3 interkvartilna raspona (131) (Slika 2 desno). Medijan (IKR) ukupnog rezultata PANSS-a iznosio je 54 (47 – 67), a aritmetička sredina (SD) 59 (18,6).



Slika 2. Histogram ukupnog rezultata PANSS-a pri otpustu iz bolnice (n = 67); krivulja predstavlja krivulju teorijske normalne raspodjele (lijevo) i *Box-and-whisker* grafikon ukupnog rezultata PANSS-a pri otpustu iz bolnice (n = 67); pojedini plavi krugovi predstavljaju vrijednosti izmjerene kod pojedinih ispitanika, crta u sredini kvadrata predstavlja medijan, gornji i donji rub kvadrata interkvartilni raspon, krajevi crta 1,5 interkvartilnih raspona manje ili više od interkvartilnog raspona (desno).

5.2.3 Težina psihotičnih simptoma u različitim skupinama ispitanika (pentagonalni model)

Univarijabilne „barem umjerene razlike“ određene kao Cohenov d ≥ 0,50 u težini pozitivnih simptoma mjerenih prema pentagonalnom modelu PANSS-a uočili smo kod ovih sociodemografskih karakteristika ispitanika: spol, dob, broj članova kućanstva u kojem ispitanik živi (Tablica 10). Težina negativnih simptoma mjerenih prema pentagonalnom

modelu bila je „barem umjereno povezana“ sa spolom, dobi, brojem članova kućanstva i radnim statusom. Trećina autističnih simptoma bila je „barem umjereno povezana“ sa spolom, brojem članova kućanstva, radnim statusom i godinama pušenja. Težina uzbuđenja i aktivacije mjerenih pentagonalnom modelom PANSS-a bila je „barem umjereno povezana“ sa spolom, obrazovanjem, brojem članova kućanstva, radnim statusom i godinama pušenja. Težina disforičnih i depresivnih simptoma bila je „barem umjereno povezana“ sa spolom, dobi, radnim statusom, mjesečnim prihodima po članu kućanstva i godinama pušenja.

Težina pozitivnih simptoma mjerenih pentagonalnim modelom PANSS-a nije bila „barem umjereno povezana“ ni s jednim indikatorom psihijatrijske terapije pri otpustu (Tablica 11). Težina negativnih simptoma bila je „barem umjereno povezana“ s primjenom paliperidona, aripiprazola i antidepresiva. Preporučena terapija održavanja paliperidonom bila je „barem umjereno povezana“ i s težinom autističnih psihotičnih simptoma te s uzbuđenjem i aktivacijom. Težina disforičnih i depresivnih simptoma mjerenih pentagonalnim modelom PANSS-a bila je „barem umjereno povezana“ s primjenom paliperidona, risperidona i benzodiazepina.

Šećerna bolest bila je „barem umjereno povezana“ s težinom pozitivnih simptoma, s uzbuđenjem i aktivacijom mjerenim pri otpustu iz bolnice pentagonalnim modelom, dok težina negativnih simptoma nije bila ni umjereno povezana s postojanjem ili brojem i ni s jednom pojedinom praćenom kroničnom bolešću (Tablica 12). Trećina autističnih simptoma pri otpustu iz bolnice bila je „barem umjereno povezana“ s poremećajima spavanja, dislipidemijom i šećernom bolešću. Težina disforičnih i depresivnih simptoma bila je „barem umjereno povezana“ s primjenom ACE inhibitora. Ta je povezanost bila inverzna: ispitanici liječeni ACE inhibitorima imali su, pri otpustu iz bolnice, manje izražene disforične i depresivne simptome.

Tablica 10. Težina psihotičnih simptoma (pentagonalni model) u različitim sociodemografskim skupinama ispitanika pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
Spol										
muški	11 (8-14)	0,50	21 (17-25)	1,09	12 (11-14)	0,99	9 (8-11)	0,55	9 (8-11)	1,04
ženski	9 (8-11)		15 (13-19)		9 (8-11)		8 (6-9)		6 (6-8)	
Dob (godine)										
< 45	11 (9-14)	0,51	20 (16-24)	0,55	10 (9-14)	0,35	9 (7-11)	0,41	8 (7-11)	0,63
45 – 54	9 (8-11)		16 (15-20)		10 (9-12)		8 (6-10)		7 (6-10)	
≥ 55	11 (1-13)		22 (17-26)		12 (9-16)		8 (7-9)		8 (6-9)	
Obrazovanje										
osnovna ili srednja škola	10 (8-12)	0,16	18 (15-22)	0,16	10 (9-14)	0,16	8 (6-10)	0,55	8 (6-10)	0,35
viša ili visoka škola	11 (8-12)		19 (16-24)		11 (9-14)		9 (8-11)		9 (7-10)	
Imaju djecu										
ne	11 (8-12)	0,25	19 (16-22)	0,14	10 (9-14)	0,03	9 (7-10)	0,01	8 (7-10)	0,27
da	10 (7-12)		18 (15-24)		11 (8-14)		8 (7-11)		7 (6-10)	
Broj članova kućanstva										
samci	11 (10-15)	0,77	19 (16-23)	0,55	11 (9-14)	0,59	9 (8-9)	0,67	9 (6-10)	0,46
2	10 (8-12)		16 (15-19)		9 (8-11)		8 (6-10)		8 (6-9)	
3	9 (7-11)		19 (15-24)		11 (8-14)		8 (7-9)		8 (6-10)	
≥ 4	12 (9-14)		21 (16-26)		11 (10-15)		11 (8-12)		8 (7-12)	
Radni status										
zaposleni	10 (7-12)	0,29	16 (13-21)	0,74	9 (7-12)	0,77	8 (6-9)	0,51	7 (6-9)	0,67
nezaposleni	11 (9-13)		21 (16-23)		12 (9-14)		9 (8-11)		9 (8-11)	
u mirovini	11 (8-12)		19 (17-23)		11 (9-14)		9 (7-10)		8 (6-9)	
Zanimanje										
stručnjaci i menadžment	10 (8-16)	0,35	18 (16-22)	0,00	11 (9-14)	0,46	8 (7-11)	0,35	9 (6-10)	0,35
službenici	11 (10-12)		19 (15-24)		11 (9-14)		9 (8-10)		7 (6-9)	
radnici	9 (8-12)		19 (16-23)		11 (9-14)		8 (6-10)		8 (6-11)	

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
Mjesečni prihodi po članu kućanstva										
ispodprosječni (≤ 1500 kn)	11 (8-12)	0,20	20 (16-22)	0,41	11 (9-14)	0,29	9 (7-10)	0,20	8 (7-11)	0,67
prosječni (1501 – 2415 kn)	11 (7-11)		17 (14-23)		10 (8-13)		9 (6-10)		6 (6-7)	
iznadprosječni (≥ 2416 kn)	10 (8-12)		16 (15-25)		10 (9-14)		8 (6-10)		9 (6-10)	
Vrsta mjesta boravka										
selo	11 (8-14)	0,00	19 (15-26)	0,20	13 (9-15)	0,46	9 (9-11)	0,41	10 (7-12)	0,46
mali grad	11 (8-12)		16 (15-21)		10 (8-12)		9 (7-11)		7 (6-10)	
veliki grad	10 (8-11)		19 (16-23)		11 (9-14)		8 (7-10)		8 (6-9)	
Pušenje										
ne	11 (8-12)	0,20	20 (16-24)	0,36	11 (9-14)	0,41	9 (8-11)	0,33	9 (6-11)	0,27
da	10 (8-12)		17 (15-21)		10 (8-12)		8 (7-10)		8 (6-9)	
Godina pušenja										
0	11 (8-12)	0,29	19 (16-22)	0,41	11 (9-14)	0,51	9 (7-10)	0,97	8 (6-10)	0,55
1 – 20	11 (9-12)		20 (16-28)		12 (9-15)		10 (8-12)		8 (7-12)	
> 20	9 (8-12)		16 (15-21)		10 (8-13)		8 (6-8)		7 (6-9)	
Indeks tjelesne mase										
normalan (< 25)	10 (8-12)	0,20	17 (15-23)	0,20	11 (9-14)	0,20	8 (7-10)	0,20	8 (6-10)	0,00
prekomjeran (25 – 29)	11 (8-12)		20 (15-22)		11 (8-14)		9 (7-10)		8 (6-9)	
pretilost (≥ 30)	9 (7-16)		20 (16-27)		10 (9-17)		9 (6-13)		7 (6-15)	

Podaci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: d = standardizirana mjera veličine učinka, Cohenov d.

Nedostajali su podaci o vrsti mjesta boravka za 9 ispitanika (13,4 %), o zanimanju za 11 ispitanika (16,4%).

Tablica 11. Težina psihotičnih simptoma (pentagonani model) prema psihijatrijskoj terapiji pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija										
≤ 3	11 (10-12)	0,20	19 (16-23)	0,00	11 (9-14)	0,00	9 (8-11)	0,46	9 (7-11)	0,35
4-5	9 (8-14)		18 (15-24)		11 (8-14)		8 (6-9)		8 (6-11)	
≥ 6	10 (8-12)		18 (16-23)		11 (9-14)		8 (7-10)		8 (6-10)	
Terapija antipsihoticima										
monoterapija	10 (8-11)	0,10	18 (15-23)	0,14	10 (9-14)	0,08	8 (7-9)	0,24	8 (6-10)	0,07
kombinacija lijekova	11 (8-13)		19 (16-24)		11 (9-14)		9 (7-11)		8 (6-10)	
Pojedini antipsihotici										
paliperidon										
ne	10 (8-11)	0,28	16 (15-22)	0,64	10 (8-14)	0,56	8 (6-9)	0,64	7 (6-9)	0,62
da	11 (8-13)		21 (17-26)		12 (9-14)		10 (8-11)		9 (7-11)	
risperidon										
ne	11 (9-12)	0,17	19 (16-23)	0,47	11 (9-14)	0,34	9 (7-10)	0,46	8 (7-11)	0,51
da	10 (8-12)		16 (14-22)		9 (8-11)		8 (6-9)		6 (6-9)	
aripiprazol										
ne	11 (8-12)	0,12	19 (16-23)	0,59	11 (9-14)	0,39	9 (7-10)	0,13	8 (6-10)	0,19
da	10 (8-13)		16 (12-21)		9 (8-13)		7 (7-11)		7 (6-11)	
kvetiapin										
ne	11 (8-12)	0,03	19 (15-23)	0,06	11 (9-14)	0,07	8 (7-10)	0,00	8 (6-10)	0,17
da	10 (8-12)		18 (16-24)		11 (8-17)		9 (6-11)		8 (7-10)	
olanzapin										
ne	10 (8-12)	0,01	18 (15-24)	0,18	10 (9-14)	0,05	8 (7-10)	0,18	8 (6-10)	0,03
da	11 (7-12)		20 (16-23)		11 (9-14)		9 (8-10)		8 (6-10)	
ostali antipsihotici										
ne	10 (8-12)	0,14	18 (15-23)	0,35	10 (9-14)	0,40	8 (7-10)	0,29	8 (6-10)	0,20
da	12 (8-13)		22 (18-26)		12 (12-14)		10 (8-12)		8 (6-9)	

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
Benzodiazepini										
ne	9 (8-12)	0,19	17 (15-24)	0,15	10 (9-14)	0,15	8 (7-9)	0,17	7 (6-9)	0,53
da	11 (8-12)		19 (16-23)		11 (9-14)		9 (8-10)		9 (7-11)	
Stabilizatori raspoloženja										
ne	9 (7-11)	0,43	19 (15-26)	0,12	11 (9-14)	0,16	8 (7-9)	0,30	7 (6-10)	0,33
da	11 (9-12)		18 (16-22)		10 (8-14)		9 (7-10)		8 (7-10)	
Antidepresivi										
ne	11 (9-12)	0,12	18 (15-22)	0,52	10 (9-14)	0,21	9 /7-10)	0,05	8 (6-9)	0,24
da	8 (9-16)		21 (17-29)		12 (8-16)		8 (6-13)		8 (6-15)	

Podaci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: d = standardizirana mjera veličine učinka, Cohenov d.

Tablica 12. Težina psihotičnih simptoma (pentagonalni model) prema kroničnim komorbiditetima pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
Kronični komorbiditeti										
ne	11 (8-12)	0,18	19 (15-23)	0,08	10 (9-14)	0,05	8 (7-10)	0,17	8 (6-10)	0,19
da	10 (7-13)		18 (16-24)		11 (8-14)		9 (7-11)		8 (7-11)	
Multimorbiditet*										
ne	11 (8-12)	0,09	19 (15-22)	0,14	10 (9-14)	0,12	8 (7-10)	0,40	8 (6-10)	0,43
da	10 (8-16)		17 (15-28)		11 (8-18)		9 (8-14)			
Kronične bolesti i poremećaji										
depresija, anksioznost										
ne	11 (8-12)	0,23	19 (15-23)	0,07	11 (9-14)	0,03	8 (7-10)	0,28	8 (6-10)	0,44
da	10 (7-13)		17 (16-26)		10 (8-15)		9 (8-12)		8 (7-13)	
hipertenzija										
ne	11 (8-12)	0,03	18 (15-22)	0,27	10 (9-14)	0,22	9 (7-10)	0,04	8 (6-10)	0,18
da	9 (8-20)		24 (15-27)		14 (8-25)		8 (7-20)		6 (6-17)	
poremećaji spavanja										
ne	10 (8-12)	0,01	18 (15-22)	0,36	10 (9-14)	0,50	8 (7-10)	0,41	8 (6-10)	0,45
da	11 (7-19)		24 (17-28)		14 (11-23)		11 (8-18)		13 (7-19)	
dislipidemija										
ne	10 (8-12)	0,06	19 (15-23)	0,03	10 (9-14)	0,50	8 (7-10)	0,06	8 (6-10)	0,22
da	11 (8-12)		18 (17-19)		11 (8-11)		9 (6-11)		7 (6-8)	
GERB, ulkus										
ne	11 (8-12)	0,14	18 (16-23)	0,17	10 (9-14)	0,11	8 (7-10)	0,27	8 (6-10)	0,46
da	11 (7-11)		24 (14-26)		14 (7-15)		11 (7-12)		13 (8-13)	
dorzopatije										
ne	11 (8-12)	0,29	19 (16-23)	0,39	11 (9-14)	0,46	9 (7-10)	0,21	x	0,21
da	10 (6-10)		16 (12-17)		8 (7-9)		8 (6-9)			
šećerna bolest										

	Pozitivni simptomi	d	Negativni simptomi	d	Autistični simptomi	d	Uzbuđenje i aktivacija	d	Disforični simptomi	d
ne	10 (8-12)	0,56	18 (15-23)	0,44	10 (9-14)	0,54	8 (7-10)	0,55	8 (6-10)	0,34
da	17 (14-19)		29 (21-36)		16 (11-21)		14 (11-16)		17 (8-26)	
astma, KOPB										
ne	10 (8-12)	0,02	19 (16-23)	0,30	11 (9-14)	0,25	8 (7-10)	0,09	8 (6-10)	0,07
da	10 (9-11)		16 (14-17)		9 (7-11)		8 (7-9)		8 (7-8)	
Nepsihijatrijska farmakoterapija										
inhibitori protonske pumpe ili H2 antagonisti										
ne	11 (8-12)	0,44	19 (15-23)	0,15	11 (9-14)	0,15	9 (7-10)	0,31	8 (6-10)	0,21
da	9 (7-11)		20 (16-25)		9 (8-14)		8 (7-9)		7 (6-10)	
ACE inhibitori										
ne	11 (8-12)	0,40	x	0,43	11 (9-14)	0,45	x	0,38	8 (6-10)	0,51
da	8 (6-9)				8 (6-9)				6 (5-6)	
hormoni štitnjače										
ne	10 (8-12)	0,11	19 (16-23)	0,01	11 (9-14)	0,28	9 (7-10)	0,32	8 (6-10)	0,14
da	9 (5-13)		20 (15-24)		8 (7-11)		8 (6-8)		8 (6-8)	

Podaci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: x = statistiku nije bilo moguće izračunati; d = standardizirana mjera veličine učinka, Cohenov d.

5.3 Proupalni citokini IL-6 i TNFα

Pri otpustu medijan (IKR) vrijednosti proupalnih citokina iznosio je IL-6 = 1,6 (0,50 – 2,90), a TNFα = 9,7 (7,50 – 14,50) (Tablica 13). Ukupni raspon IL-6 bio je između 0 i 9,8 s aritmetičkom sredinom (standardnom devijacijom) 1,9 (1,84). Ukupni raspon TNFα bio je između 1,8 i 33,9 s aritmetičkom sredinom (standardnom devijacijom) 11,3 (6,18).

Tablica 13. Vrijednosti proupalnih citokina pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu
IL-6	1,6 (0,50 – 2,90)
TNFα	9,7 (7,50–14,50)

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

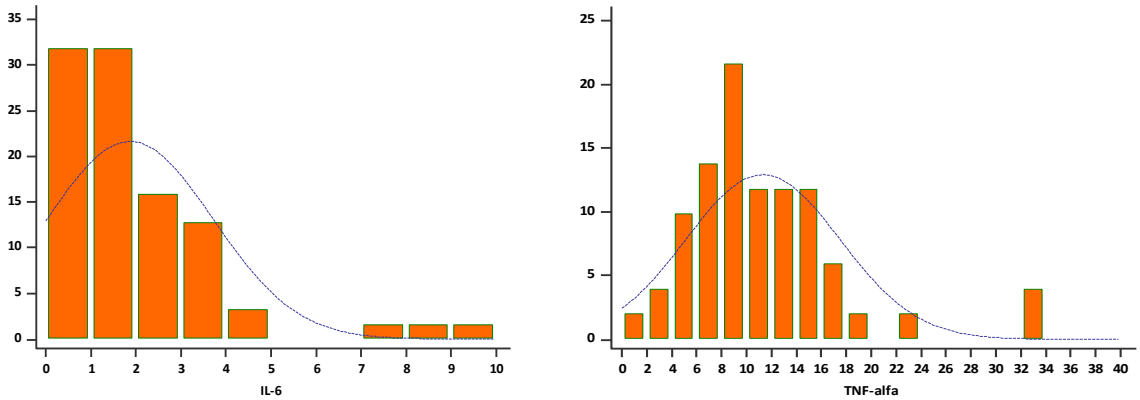
5.3.1 IL-6

Raspodjele vrijednosti IL-6 pri otpustu iz bolnice statistički su značajno odstupale od teorijski očekivanih normalnih raspodjela: Shapiro Wilk test statistic = 0,79, ss = 51, p < 0,001; D'Agostino-Pearson test p < 0,001 (Slika 3 lijevo). Raspodjela vrijednosti IL-6 bila je unimodalna, ali snažno pozitivno asimetrična s vrijednošću zakrivljenosti 2,3 (standardna pogreška 0,33; p < 0,001) i izrazito šiljata, s vrijednošću šiljatosti (engl. *kurtosis*) 7,3 (standardna pogreška 0,66; p < 0,001). Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznata je jedna vrijednost izvan 1,5 interkvartilnog raspona (IL-6 = 7,4) i dvije vrijednosti ≥ 3 interkvartilna raspona IL-6 = 8,1 i IL-6 = 9,8).

5.3.2 TNFα

Raspodjele vrijednosti TNFα pri otpustu iz bolnice statistički su značajno odstupale od teorijski očekivanih normalnih raspodjela: Shapiro Wilk test statistic = 0,86, ss = 51, p < 0,001; D'Agostino-Pearson test p < 0,003 (Slika 3 desno). Raspodjela vrijednosti TNFα bila je unimodalna, ali blago pozitivno asimetrična s vrijednošću zakrivljenosti 1,8 (standardna pogreška 0,33; p < 0,001) te veće šiljatosti od teorijski očekivane normalne raspodjele, s vrijednošću šiljatosti 4,7 (standardna pogreška 0,66; p < 0,001). Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznate su dvije vrijednost izvan 1,5 interkvartilnog raspona (TNFα = 32,5 i TNFα =

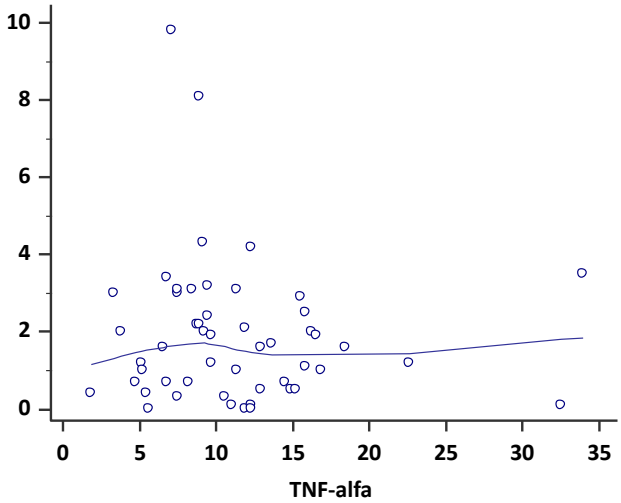
33,9). Odlučili smo da ni tako izrazito odstupajuću vrijednost ne ispuštamo iz analize, nego da analizu proupalnih citokina provedemo neparametrijskim metodama kako bismo sačuvali sve prikupljene podatke.



Slika 3. Histogram vrijednosti IL-6 (lijevo) i TNFα (desno) pri otpustu iz bolnice (n = 67); krivulja predstavlja krivulju teorijske normalne raspodjele.

5.3.3 Povezanost proupalnih citokina IL-6 i TNFα

Kendallov tau b koeficijent korelacije između dvaju proupalnih citokina, IL-6 i TNFα pri otpustu iz bolnice nije bio statistički značajan; τ_b = -0,06 (95 % CI -0,24 – 0,12), p = 0,547 (Slika 4).



Slika 4. Točkasti dijagrami povezanosti koncentracija proupalnih citokina IL-6 i TNFα pri otpustu iz bolnice; krivulja predstavlja 80 % lokalno izglačanu regresijsku krivulju.

5.3.4 Povezanost proupalnih citokina s težinom psihotičnih simptoma pri otpustu iz bolnice

Rezultat na osam čestica PANSS-a koje čine RSWG kriterij bio je barem umjereno povezan s TNFα, ali ne i s IL-6 (Tablica 14). Jednako tako, koncentracije IL-6 nisu bile različite između ispitanika sa zadovoljenim svim kriterijima remisije pri otpustu iz bolnice u odnosu na one kojima barem jedan kriterij nije bio posve zadovoljen, ali koncentracije TNFα jesu. U skupini ispitanika s barem jednim nepotpuno zadovoljenim kriterijem remisije, koncentracija IL-6 iznosila je medijan (IKR) 1,7 (0,70-2,70), a u skupini ispitanika s posve zadovoljenim svim kriterijima remisije 1,4 (0,58-2,28). Cohenova standardizirana mjera veličine učinka iznosila je d = 0,22. U skupini ispitanika s barem jednim nepotpuno zadovoljenim kriterijem remisije, koncentracija TNFα iznosila je medijan (IKR) 9 (5 – 11), a u skupini ispitanika s posve zadovoljenim svim kriterijima remisije 12 (8 – 15). Cohenova standardizirana mjera veličine učinka iznosila je d = 0,65. Ukupan rezultat PANSS-a nije bio povezan s koncentracijama proupalnih citokina IL-6 i TNFα na razini našeg unaprijed postavljenog kriterija od Cohenova d ≥ 0,50 (Tablica 14). Jednako je vrijedilo i za sve podljestvice iz trofaktorskog i pentagonalnog modela te za opću procjenu funkcioniranja pri otpustu iz bolnice.

Tablica 14. Vrijednosti proupalnih citokina s obzirom na težinu psihotičnih simptoma, težinu poremećaja i opću razinu funkcioniranja pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	IL-6		TNFα	
	τ_b	d	τ_b	d
PANSS				
ukupni rezultat	0,07	0,13	-0,23	0,47
Trofaktorski model				
pozitivni simptomi	-0,02	0,02	-0,23	0,47
negativni simptomi	0,12	0,24	-0,20	0,41
generalni simptomi	0,05	0,10	-0,23	0,47
Pentagonalni model				
pozitivni simptomi	-0,04	0,08	-0,20	0,41
negativni simptomi	0,15	0,30	-0,19	0,39
autistični simptomi	0,03	0,06	-0,24	0,49
uzbuđenje, aktivacija	-0,09	0,18	-0,11	0,22
disforija, depresivnost	-0,02	0,04	-0,16	0,32
Rezultat na 8 čestica RSWG kriterija	0,07	0,14	-0,25	0,52
Opća procjena funkcioniranja (GAF)	-0,10	0,20	0,19	0,39

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent, ako nije drukčije navedeno.
Kratice: PANSS = Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma; RSWG = Radna skupina za remisiju shizofrenije; d = Cohenova d standardizirana mjera veličine učinka.

5.4 Parodontološki parametri

5.4.1 Prisutnost i težina parodontne bolesti kod bolesnika u remisiji shizofrenije

Vjerojatna parodontna bolest određena je kao gubitak pričvrstka ≥ 3 mm i dubina parodontnih džepova > 4 mm. Prilikom otpusta iz bolnice radi zadovoljenih prvih kriterija remisije shizofrenije, 8 (11,9 %; 95 % CI 5,3 % do 22,1 %) sudionika imalo je tako indiciranu parodontnu bolest (Tablica 15). Na razini ovog konkretnog uzorka, pri otpustu iz bolnice prevalencija vjerojatne parodontne bolesti indicirane na opisani način bila je nešto viša u žena (16,7 %) nego u muškaraca (8,1 %), ali ta razlika nije bila statistički značajna (Fisherov

egzaktni test, p = 0,451; ϕ = 0,13) i ne može se s dovoljnom pouzdanošću tvrditi kako postoji u populaciji bolesnika sa zadovoljenim prvim kriterijima remisije. Dob sudionika bila je statistički značajno povezana s vjerojatnom parodontnom bolešću. Svaka godina više dobi za 17 % je povećavala izglede za vjerojatnu parodontnu bolest (OR = 1,17; 95 % CI 1,04 – 1,33; p = 0,011). Na temelju dobi bilo je s 85 % točnosti moguće prepoznati sudionike s vjerojatnom parodontnom bolešću. Logistički model bio je dobro usklađen s empirijskim podacima (Hosmerov i Lemeshowljev test, X^2 = 8,64; ss = 7; p = 0,280). Nagelkerkeov pseudokoeficijent determinacije iznio je R^2 = 0,25. Dob je ostala statistički značajno povezana s vjerojatnom parodontnom bolešću i u multivarijabilnoj analizi, nakon prilagodbe za broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija, čime je indiciran i broj prethodnih relapsa shizofrenije, za spol, obrazovanje, imanje djece, broj članova kućanstva, prosječne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva kao indikator socioekonomskog statusa i indeks tjelesne mase. Štoviše, takav multivarijabilni model pravilno je prepoznavao sudionike s vjerojatnom parodontnom bolešću u 97 % slučajeva, izrazito je dobro bio usklađen s empirijskim podacima (Hosmerov i Lemeshowljev test, X^2 = 1,44; ss = 8; p = 0,994), a Nagelkerkeov pseudokoeficijent multiple determinacije iznio je visokih R^2 = 0,77. Sa svakom godinom starosti, izgledi za vjerojatnu parodontnu bolest povećavali su se nakon prilagodbe za sve navedene moguće zbunjujuće čimbenike za 44 % (OR = 1,44; 95 % CI 1,01 – 2,07; p = 0,045).

Tablica 15. Parodontološki indeksi pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	Pri otpustu
Vjerojatna parodontna bolest, n (%)*	8 (11,9)
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	3,4 (3,13 – 3,71)
Aproksimalni plak indeks (API)	70 (54 – 100)
Gingivna recesija (REC) (mm)	0,91 (0,50 – 1,14)
Gubitak pričvrstka (LA)	4,3 (3,85 – 4,83)
Indeks krvareće papile (PBI)	1,3 (1,00 – 2,21)
Indeks krvareće papile (PBI), n (%)	
nema krvarenja	14 (20,9)
nakon podražaja pojavljuje se samo jedna točka krvi	31 (46,3)
vidi se tanka crta krvi ili više krvarećih točaka na gingivalnom rubu	15 (22,4)
interdentalni trokut se više ili manje ispunjava krvlju	4 (6,0)
profuzno krvarenje: odmah nakon sondiranja interdentalnim prostorom i slijedeći silu težu krv se prelijeva preko zuba ili gingive	3 (4,5)

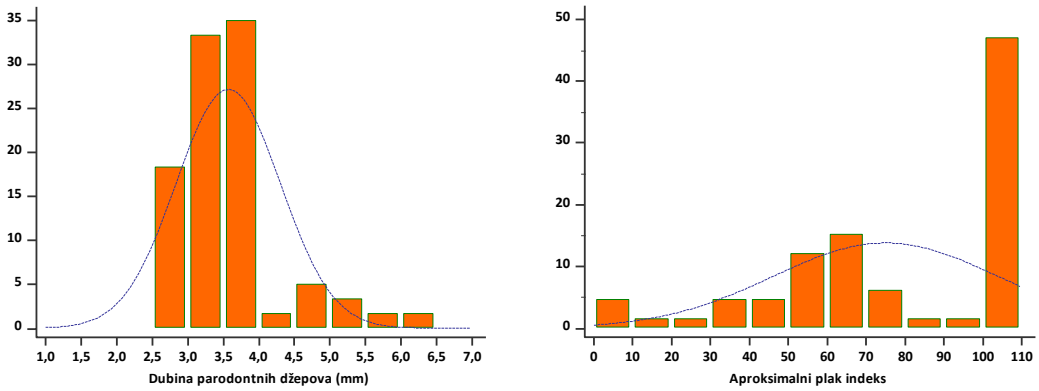
Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije navedeno.
* Vjerojatna parodontna bolest određena je kao gubitak pričvrstka ≥ 3 mm i dubina parodontnih džepova > 4 mm

5.4.2 Dubina parodontnih džepova

Raspodjela dubina parodontnih džepova statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro Wilk statistic = 0,85, ss = 57; p < 0,001; D'Agostino-Pearson test, p < 0,001) (Slika 5 lijevo). Raspodjela dubine parodontnih džepova bila je zakrivljena udesno s vrijednošću zakrivljenosti 1,8 (standardna pogreška 0,32; p < 0,001) i šiljata, s vrijednošću šiljatosti (engl. *kurtosis*) 4,4 (standardna pogreška 0,62; p = 0,002). Ukupan raspon dubina parodontnih džepova iznosio je od 2,59 cm do 6,38 cm. Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznato je šest vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona (dubina parodontnih džepova 4,69; 4,89; 4,93; 5,13; 5,25; 5,5 cm) i jedna vrijednosti ≥ 3 interkvartilna raspona (6,38 cm). Medijan (IKR) dubine parodontnih džepova iznosio je 3,4 (3,13 – 3,71), a aritmetička sredina (SD) 3,6 (0,73).

5.4.3 Aproksimalni plak indeks

Raspodjela aproksimalnog plak indeksa statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro Wilk statistic = 0,85, ss = 57; p < 0,001; D'Agostino-Pearson test, p = 0,018) (Slika 5 desno). Raspodjela dubine parodontnih džepova bila je zakrivljena ulijevo s vrijednošću zakrivljenosti -0,76 (standardna pogreška 0,32; p = 0,001) te s vrijednošću šiljatosti (engl. *kurtosis*) -0,24 (standardna pogreška 0,62; p = 0,914). Ukupni raspon dubina parodontnih džepova iznosio je od 0 cm do 103,1 cm. Prema Tukeyjevu kriteriju nije bilo vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona. Medijan (IKR) dubine parodontnih džepova iznosio je 70 (54 – 100), a aritmetička sredina (SD) 72 (29,5).



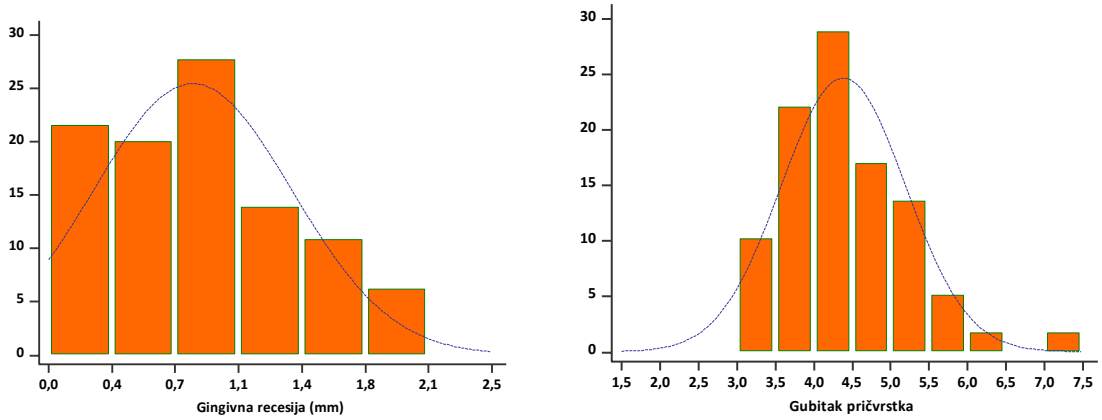
Slika 5. Histogram dubine parodontnih džepova (lijevo) i aproksimalnog plak indeksa (desno) pri otpustu iz bolnice (n = 67); krivulja predstavlja krivulju teorijske normalne raspodjele.

5.4.4 Gingivna recesija

Raspodjela gingivne recesije prema D'Agostino-Pearsonovu testu nije statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (p = 0,152). Prema Shapiro Wilk testu zamijećena su odstupanja: statistic = 0,94, ss = 65; p = 0,002 (Slika 6 lijevo). Raspodjela gingivne recesije bila je zakrivljena udesno. Vrijednost zakrivljenosti bila je 0,02 (standardna pogreška 0,39; p = 0,956). Raspodjela je bila nešto više spljoštena (platikurtična) nego što bi to bila teorijska normalna raspodjela. Vrijednost šiljatosti bila je -0,80 (standardna pogreška 0,59; p = 0,0523). Ukupni raspon gingivne recesije iznosio je od 0 cm do 2,0 mm. Prema Tukeyjevu kriteriju nijedan rezultat nije odstupao od vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona. Medijan (IKR) dubine parodontnih džepova iznosio je 0,91 (0,50 – 1,14), a aritmetička sredina (SD) 0,81 (0,56).

5.4.5 Gubitak pričvrstka

Raspodjela gubitka pričvrstka statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro Wilk statistic = 0,95, ss = 59; p = 0,019; D'Agostino-Pearson test, p = 0,001) (Slika 6 desno). Raspodjela gubitka pričvrstka bila je simetrična, s vrijednošću zakrivljenosti 0,96 (standardna pogreška 0,31; p = 0,004) te mezokurtična, s vrijednošću šiljatosti 1,78 (standardna pogreška 0,61; p = 0,031). Ukupni raspon gubitka pričvrstka iznosio je od 3,0 cm do 7,25 cm. Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznate su dvije vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona (gubitak pričvrstka 6,38 i 7,25 cm). Medijan (IKR) dubine parodontnih džepova iznosio je 4,3 (3,84 – 4,83), a aritmetička sredina (SD) 3,4 (0,81).

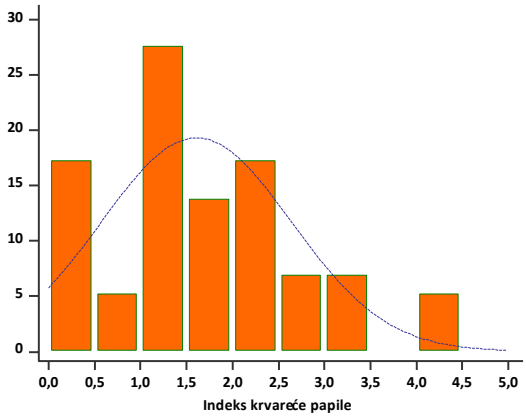


Slika 6. Histogram gingivne recesije (lijevo) i gubitka pričvrstka (desno) pri otpustu iz bolnice (n = 67); krivulja predstavlja krivulju teorijske normalne raspodjele.

5.4.6 Indeks krvareće papile

Raspodjela indeksa krvareće papile statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro Wilk statistic = 0,96, ss = 57; p < 0,001; D'Agostino-Pearson test, p < 0,001) (Slika 7). Raspodjela indeksa krvareće papile bila je zakrivljena udesno s vrijednošću zakrivljenosti 1,8 (standardna pogreška 0,32; p < 0,001) te šiljata, s vrijednošću šiljatosti (engl. *kurtosis*) 4,4 (standardna pogreška 0,62; p = 0,002). Ukupan raspon dubina parodontnih džepova iznosio je od 2,59 cm do 6,38 cm. Prema Tukeyjevu kriteriju prepoznato je šest vrijednosti izvan 1,5 interkvartilnog raspona (dubina parodontnih džepova 4,69, 4,89, 4,93, 5,13, 5,25, 5,5 cm) i jedna vrijednosti ≥ 3 interkvartilna raspona (6,38 cm). Medijan

(IKR) dubine parodontnih džepova iznosio je 3,4 (3,13 – 3,71), a aritmetička sredina (SD) 3,6 (0,73).



Slika 7. Histogram indeksa krvareće papile pri otpustu iz bolnice (n = 67); krivulja predstavlja krivulju teorijske normalne raspodjele.

5.4.7 Parodontni indeksi u različitim skupinama ispitanika

Dubina parodontnih džepova bila je statistički značajno povezana s dobi ispitanika, aproksimalni plak indeks s indeksom tjelesne mase, recesija gingive s imanjem djece i godinama pušenja, gubitak pričvrstaka s dobi. Nakon korekcije za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom, ni jedna od tih povezanosti parodontnih indeksa i sociodemografskih i vitalnih karakteristika ispitanika pri otpustu iz bolnice nije bila statistički značajna. Aproksimalni plak indeks bio je statistički značajno inverzno povezan s liječenjem antidepresivima pri otpustu iz bolnice (Tablica 16). Nije uočena statistički značajna povezanost nijednog drugog parodontološkog indeksa sa psihijatrijskom terapijom. Dubina parodontnih džepova i gubitak pričvrstka bili su statistički značajno inverzno povezani s dislipidemijom i kroničnim respiratornim bolestima, a recesija gingive s terapijom hormonima štitnjače.

Tablica 16. Vrijednosti parodontoloških indeksa prema psihijatrijskoj terapiji pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	PD		dp	API		dp	REC		dp	LA		dp	PBI		dp
Broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija															
≤ 3	3,3	(3,2-3,7)	0,00	66	(54-100)	0,41	0,86	(0,50-1,11)	0,29	3,4	(3,3-3,8)	0,00	1,1	(0,5-1,9)	0,35
4 – 5	3,5	(3,0-3,8)	0,929	65	(49-100)	0,460	0,75	(0,50-1,25)	0,255	3,6	(3,2-3,9)	0,869	2,1	(0,9-2,5)	0,604
≥ 6	3,5	(3,0-3,7)		100	(60-100)		1,00	(0,17-1,35)		3,5	(3,1-3,9)		1,5	(1,0-2,1)	
Terapija antipsihoticima															
monoterapija	3,5	(3,0-3,9)	0,19	94	(58-100)	0,14	0,88	(0,50-1,13)	0,10	3,6	(3,2-4,1)	0,22	1,5	(1,00-2,4)	0,19
kombinacija lijekova	3,4	(3,2-3,6)	0,468	75	(50-100)	0,567	1,00	(0,50-1,17)	0,689	3,5	(3,3-3,7)	0,384	1,4	(0,8-2,2)	0,470
Pojedini antipsihotici															
paliperidon															
ne	3,4	(3,0-3,7)	0,02	97	(57-100)	0,06	093	(0,50-1,25)	0,26	3,6	(3,2-4,0)	0,05	1,8	(1,1-2,5)	0,57
da	3,4	(3,2-3,8)	0,950	73	(53-100)	0,797	0,63	(0,00-1,09)	0,288	3,6	(3,2-3,8)	0,860	1,0	(0,3-2,1)	0,037
risperidon															
ne	3,5	(3,1-3,8)	0,05	75	(57-100)	0,02	0,87	(0,38-1,10)	0,39	3,6	(3,2-3,9)	0,09	1,3	(0,9-2,3)	0,14
da	3,4	(3,2-3,6)	0,851	100	(30-100)	0,942	1,00	(0,60-1,50)	0,120	3,5	(3,3-3,9)	0,719	1,9	(1,0-2,3)	0,595
aripiprazol															
ne	3,4	(3,1-3,8)	0,12	89	(57-100)	0,07	0,88	(0,50-1,15)	0,12	3,6	(3,2-3,9)	0,17	1,3	(0,8-2,2)	0,16
da	3,5	(3,0-3,7)	0,644	75	(51-100)	0,773	1,00	(0,50-1,18)	0,632	3,5	(3,2-3,9)	0,520	1,7	(1,1-2,6)	0,552
kvetiapin															
ne	3,4	(3,1-3,7)	0,18	100	(56-100)	0,35	0,88	(0,25-1,16)	0,29	3,5	(3,2-3,9)	0,20	1,3	(1,0-2,1)	0,16
da	3,6	(3,1-4,0)	0,486	65	(52-90)	0,140	1,00	(0,78-1,14)	0,389	3,6	(3,3-4,0)	0,431	2,0	(0,5-2,6)	0,552

olanzapin															
ne	3,5	(3,1-3,8)	0,38	89	(58-100)	0,18	1,00	(0,50-1,20)	0,31	3,6	(3,3-3,9)	0,46	1,7	(1,0-2,4)	0,11
da	3,3	(2,9-3,5)	0,149	64	(46-100)	0,437	0,50	(0,00-1,03)	0,213	3,2	(3,0-3,8)	0,083	1,1	(0,5-2,0)	0,677
*ostali antipsihotici**															
ne	3,5	(3,1-3,8)	0,21	75	(53-100)	0,31	0,90	(0,50-1,11)	0,16	3,6	(3,2-3,9)	0,19	1,3	(1,0-2,4)	0,15
da	3,4	(3,0-3,5)	0,434	100	(79-100)	0,215	1,00	(0,25-1,78)	0,541	3,5	(3,1-3,7)	0,465	1,6	(0,5-2,1)	0,590
Benzodiazepini															
ne	3,5	(3,1-3,7)	0,05	89	(55-100)	0,11	0,95	(0,50-1,38)	0,20	3,6	(3,2-3,9)	0,17	1,5	(1,0-2,4)	0,24
da	3,4	(3,1-3,8)	0,846	75	(54-100)	0,635	0,88	(0,50-1,00)	0,425	3,5	(3,2-3,9)	0,521	1,4	(0,8-2,1)	0,368
Stabilizatori raspoloženja															
ne	3,5	(3,2-3,7)	0,03	100	(63-100)	0,31	0,79	(0,38-1,13)	0,10	3,6	(3,2-3,9)	0,03	1,3	(1,0-2,1)	0,00
da	3,4	(3,1-3,8)	0,922	75	(50-100)	0,198	0,93	(0,50-1,17)	0,680	3,5	(3,2-4,1)	0,901	1,7	(1,0-2,4)	0,987
Antidepresivi															
ne	3,5	(3,1-3,8)	0,14	100	(62-100)	0,51	0,88	(0,50-1,11)	0,15	3,6	(3,2-3,9)	0,22	1,3	(1,0-2,3)	0,03
da	3,4	(3,0-3,7)	0,588	57	(43-100)	0,034	1,00	(0,25-1,33)	0,557	3,5	(3,2-3,7)	0,386	1,8	(0,8-2,1)	0,920

Podaci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; REC = recesija gingive; LA = gubitak pričvrstka; PBI = indeks krvareće papile; p = statistička značajnost razlike u parodontnom indeksu izračunata pomoću Jonckheere-Terpstra testa kod broja prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija te Mann-Whitney testa kod ostalih varijabli; d = standardizirana mjera veličine učinka, Cohenov d.

* Ostali antipsihotici: zuklopentiksol, amisulprid, ziprasidon, sulpirid.

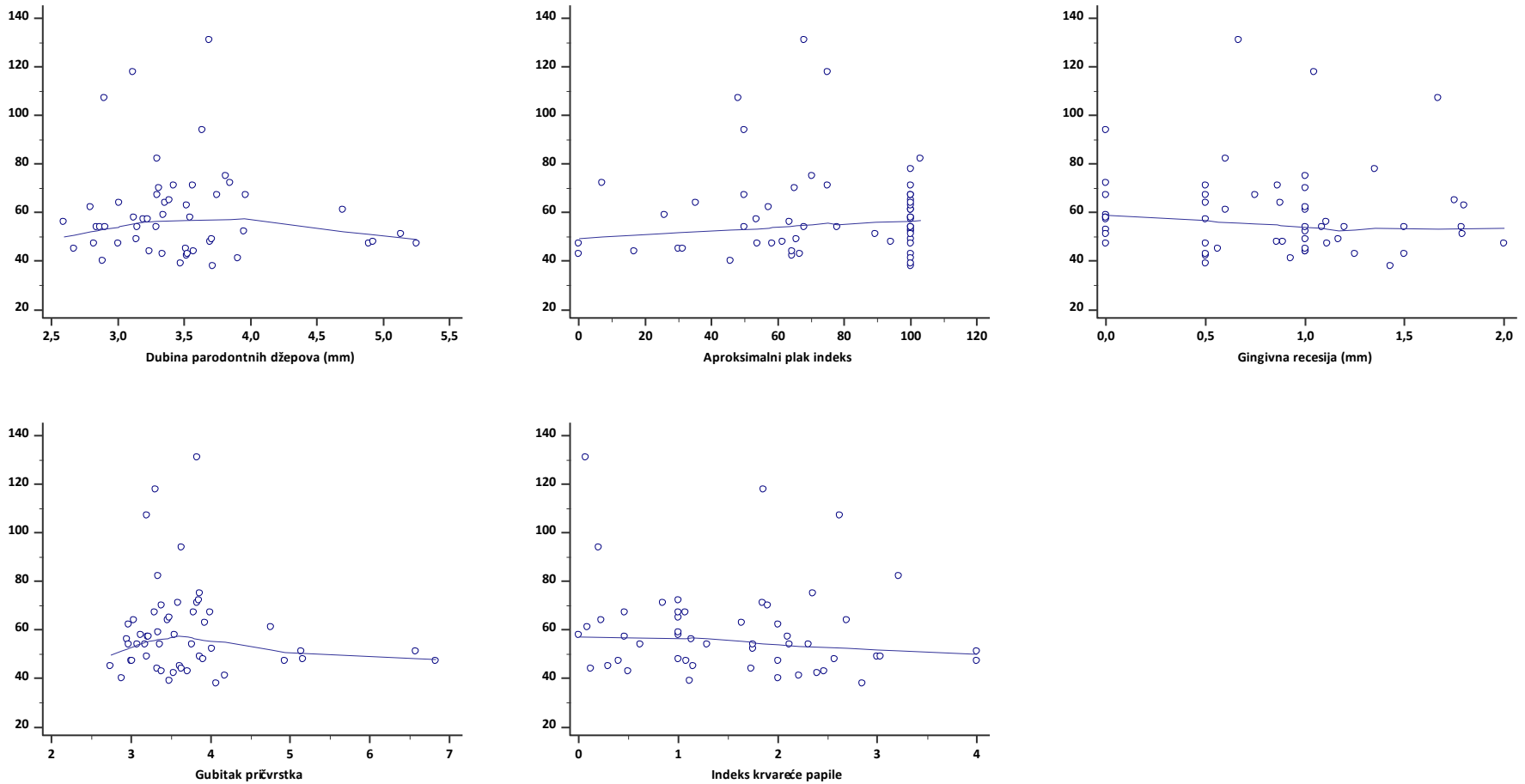
5.4.8 Povezanost parodontnih indeksa s težinom psihotičnih simptoma pri otpustu iz bolnice

Nijedan parodontni indeks nije bio statistički značajno, ni na razini ovog konkretnog uzorka klinički relevantno, povezan s ukupnim rezultatom PANSS-a pri otpustu iz bolnice (Tablica 17). U dvama slučajevima uočili smo statistički značajne, iako vrlo niske korelacije parodontnih indeksa s rezultatom subljestvica PANSS u trofaktorskom modelu: aproksimalni plak indeks bio je statistički značajno povezan s težinom negativnih simptoma (Kendallov τ_b = 0,22; Cohenov sd = 0,45; p = 0,029), a indeks krvareće papile inverzno s težinom generalnih psihotičnih simptoma (Kendallov τ_b = -0,20; Cohenov d = 0,41; p = 0,042). Nakon korekcije za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom, ni jedna od tih dviju korelacija nije bila statistički značajna. Dubina parodontnih džepova bila je statistički značajno inverzno povezana s dimenzijom pentagonalnog modela PANSS-a: uzbuđenje i aktivacija (Kendallov τ_b = -0,22; Cohenov d = 0,45; p = 0,033). Indeks krvareće papile bio je statistički značajno inverzno povezan s izraženošću disforije i depresivnošću mjerenih subljestvicom pentagonalnog modela (Kendallov τ_b = -0,20; Cohenov d = 0,41; p = 0,043). Ni te dvije korelacije parodontnih indeksa s dimenzijama pentagonalnog modela nisu bile statistički značajne nakon korekcije za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom.

Tablica 17. Vrijednosti parodontnih indeksa s obzirom na težinu psihotičnih simptoma, težinu poremećaja i opću razinu funkcioniranja pri otpustu iz bolnice (n = 67)

	PD			API			REC			LA			PBI		
	τ_b	d	p	τ_b	d	p	τ_b	d	p	τ_b	d	p	τ_b	d	p
PANSS															
ukupan rezultat	0,00	0,00	0,968	0,09	0,18	0,362	-0,08	0,16	0,408	-0,01	0,02	0,893	-0,13	0,26	0,179
Trofaktorski model															
pozitivni simptomi	-0,10	0,20	0,295	0,05	0,10	0,595	-0,05	0,10	0,586	-0,09	0,18	0,353	-0,08	0,16	0,396
negativni simptomi	0,08	0,16	0,392	0,22	0,45	0,029	-0,11	0,22	0,262	0,04	0,08	0,672	-0,05	0,10	0,601
generalni simptomi	-0,04	0,08	0,660	0,00	0,00	0,977	-0,12	0,24	0,237	-0,06	0,12	0,558	-0,20	0,41	0,042
Pentagonalni model															
pozitivni simptomi	-0,06	0,12	0,573	0,02	0,04	0,846	-0,07	0,14	0,504	-0,04	0,08	0,688	-0,09	0,18	0,390
negativni simptomi	-0,00	0,00	0,974	0,11	0,22	0,292	-0,09	0,18	0,362	-0,02	0,04	0,843	-0,07	0,14	0,487
autistični simptomi	-0,08	0,16	0,416	0,09	0,18	0,376	-0,09	0,18	0,378	0,06	0,12	0,542	-0,22	0,45	0,026
uzbuđenje, aktivacija	-0,22	0,45	0,033	-0,09	0,18	0,391	0,01	0,02	0,937	-0,19	0,39	0,062	-0,16	0,32	0,122
disforija, depresivnost	-0, 00	0,00	0,981	-0,07	0,14	0,476	-0,17	0,35	0,092	-0,08	0,16	0,393	-0,20	0,41	0,043
Rezultat na 8 čestica RSWG kriterija remisije	0,04	0,08	0,721	0,11	0,22	0,255	-0,08	0,16	0,410	0,02	0,04	0,841	-0,06	0,12	0,573
Opća procjena funkcioniranja (GAF)	0,20	0,41	0,072	-0,04	0,07	0,696	-0,06	0,12	0,600	0,18	0,37	0,090	-0,05	0,10	0,668

Kratice: PANSS = Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma; RSWG = Radna skupina za remisiju shizofrenije; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; REC = recesija gingive; LA = gubitak pričvrstka; PBI = indeks krvareće papile; τ_b = Kendallow tau b koeficijent korelacije; d = standardizirana mjera veličine učinka Cohenov d.



Slika 8. Točkasti dijagrami povezanosti ukupnog rezultata PANSS-a pri otpustu iz bolnice s parodontološkim indeksima; krivulja predstavlja 80 % lokalno izglačanu regresijsku krivulju.

5.5 Detekcija varijabli s mogućim zbunjujućim učinkom

Unaprijed smo postavili kriterij relevantne povezanosti dviju varijabli na razini „barem umjerene“ određene kao Cohenov d ≥ 0,50. Varijable s mogućim zbunjujućim učinkom odredili smo kao one koje prethode i ishodu: kvaliteti remisije, odnosno težini psihotičnih simptoma i prediktorima: parodontnom statusu pri otpustu iz bolnice, ali kojima parodontni status nije na kauzalnom putu prema kvaliteti remisije, odnosno težini psihotičnih simptoma, odnosno koje su izravno povezane i s ishodom i s prediktorima. Analizu mogućih zbunjujućih učinaka načinili smo prema gubitku pričvrstka.

Analizom izravnih acikličkih slika odnosno kauzalnih Bayesovih mreža kao varijable s potencijalnim zbunjujućim učinkom na analizu povezanosti parodontnih parametara i pozitivnih psihotičnih simptoma mjerenih PANSS-om prema pentagonalnom modelu, prepoznati su: broj članova kućanstva, dob i šećerna bolest (Tablica 18, Slika 9), u analizi negativnih simptoma prema pentagonalnom modelu: broj članova kućanstva, radni status i dob (Tablica 18, Slika 10), u analizi autističnih simptoma, uzbuđenja i aktivacije: broj članova kućanstva, radni status, dob, dislipidemija, šećerna bolest i godine pušenja (Tablica 18, Slika 11), i u analizi disforičnih ili depresivnih simptoma: broj članova kućanstva, radni status, mjesečni prihodi po članu kućanstva, dob, dislipidemija, šećerna bolest i godine pušenja (Tablica 18, Slika 13).

Pentagonalni model PANSS-a

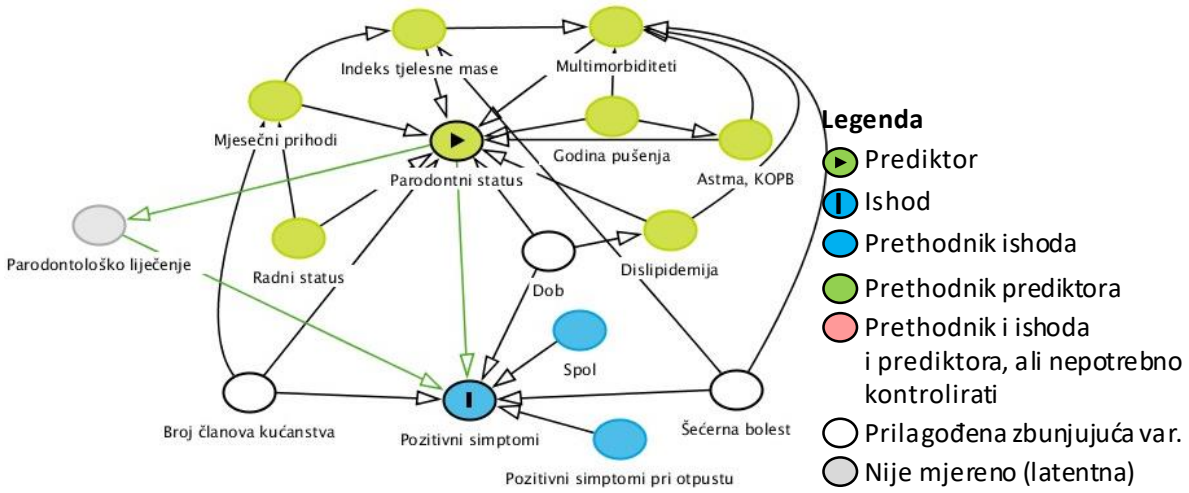
Tablica 18. Pregled „barem umjerenih“ povezanosti pojedinih varijabli s rezultatom na PANSS subljestvicama iz pentagonalnog modela i s parodontološkim parametrima

	Pentagonalni model					Parodontološki parametri				
	pozitivni simptomi	negativni simptomi	autistični simptomi	uzbuđenje i aktivacija	disforični simptomi	PD	API	REC	LA	PBI
Sociodemografske										
Spol	1	1	1	1	1					
Dob	1	1			1	1			1	
Obrazovanje				1						
Djeca								1		
Broj članova kućanstva	1	1	1	1		1	1		1	
Radni status		1	1	1	1		1		1	
Zanimanje										
Mjesečni prihodi					1	1			1	
Vrsta mjesta boravka										
Pušenje										
Godina pušenja			1	1	1			1	1	
Indeks tjelesne mase						1	1		1	
Psihijatrijska terapija										
Broj hospitalizacija										
Kombinacije antipsihotika										
paliperidon		1	1	1	1					1
risperidon					1					
aripiprazol		1								
kvetiapin										

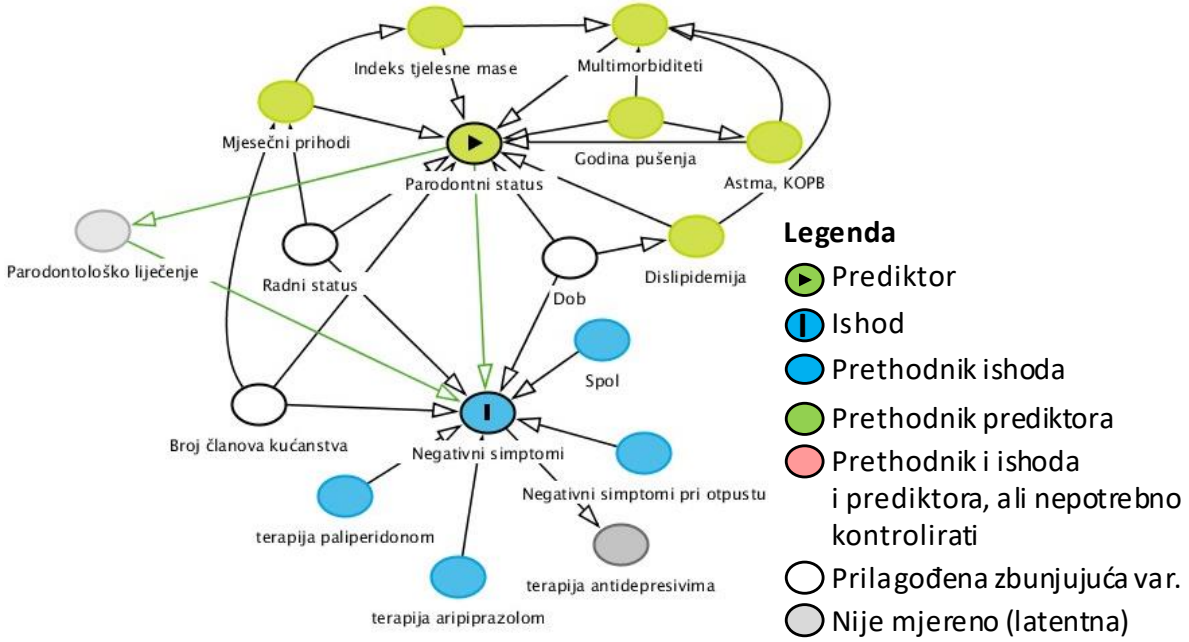
	Pentagonalni model					Parodontološki parametri				
	pozitivni simptomi	negativni simptomi	autistični simptomi	uzbuđenje i aktivacija	disforični simptomi	PD	API	REC	LA	PBI
olanzapin										
ostali antipsihotici										
benzodiazepini					1					
stabilizatori raspoloženja										
antidepresivi		1					1			
Kronični komorbiditeti										
Kronični komorbiditeti										
Multimorbiditet									1	
Depresija, anksioznost										
Hipertenzija										
Poremećaj spavanja			1							
Dislipidemija			1			1			1	
GERB, ulkus										
Dorzopatije										
Šećerna bolest	1		1	1						
Astma, KOPB						1			1	
Nepsihijatrijska terapija										
IPP ili H2 antagonisti										
ACE inhibitori					1					
Hormoni štitnjače										

Brojkom 1 označene su povezanosti čija je standardizirana mjera veličine učinka, Cohenov d ≥ 0,50.

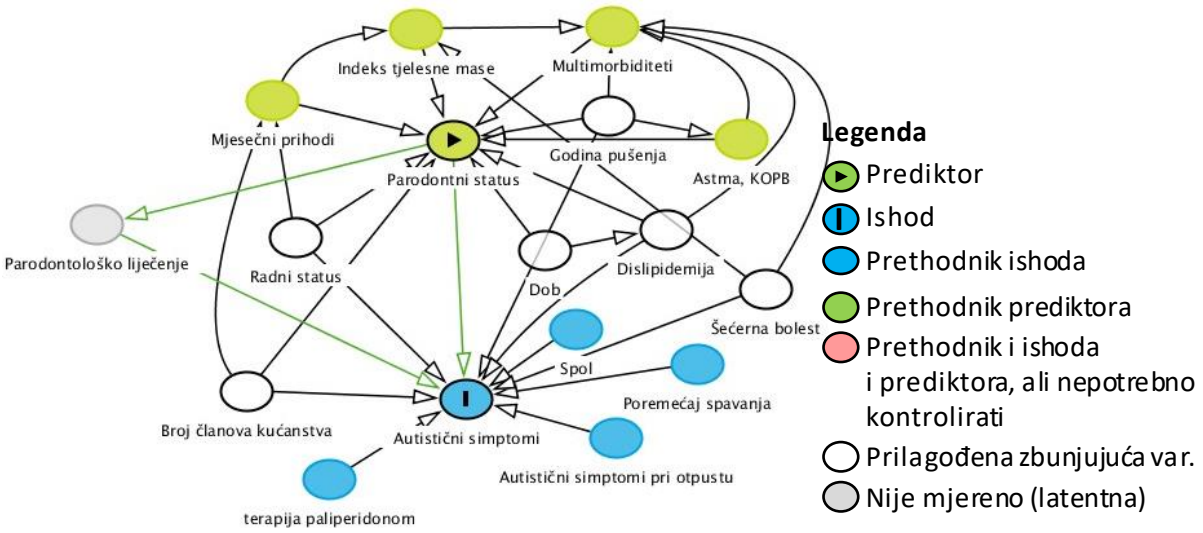
Kratice: PANSS = Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; REC = recesija gingive; LA = gubitak pričvrstka; PBI = indeks krvareće papile.



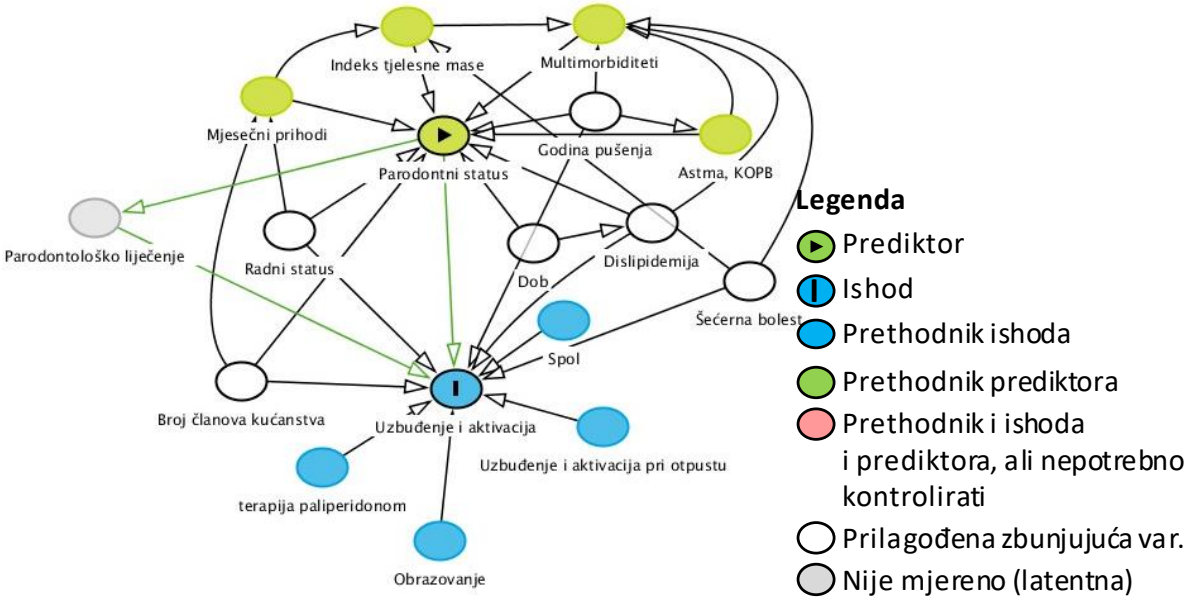
Slika 9. Izravna aciklička slika (kauzalna Bayesova mreža) mogućih zbunjujućih učinaka u analizi povezanosti parodontnog statusa s promjenom rezultata na PANSS subljestvici pozitivnih simptoma prema pentagonalnom modelu



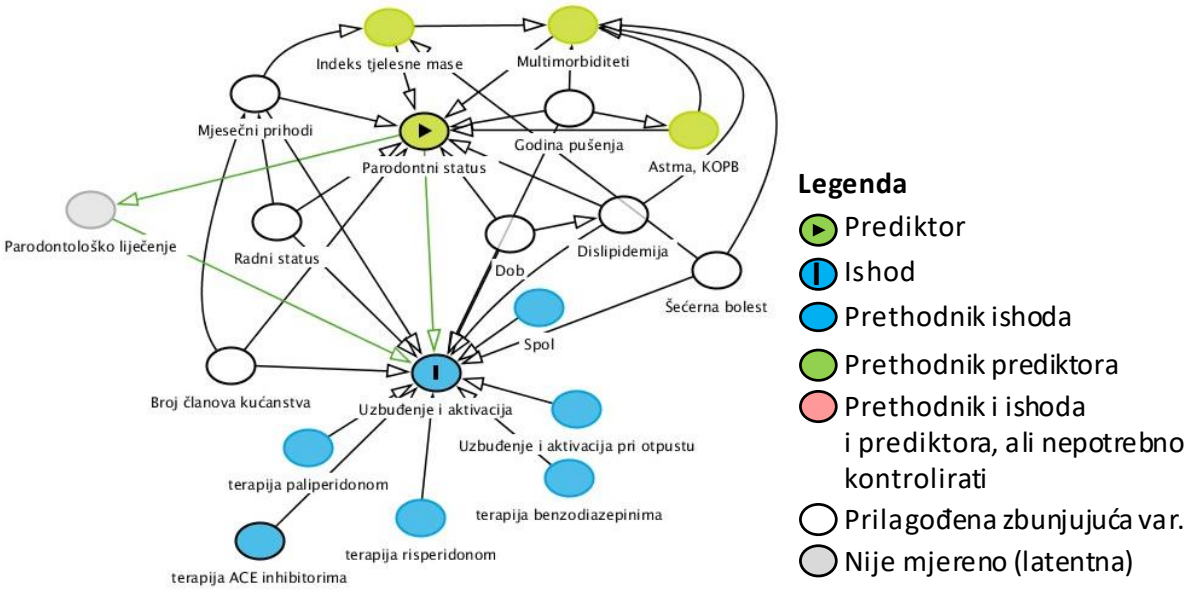
Slika 10. Izravna aciklička slika (kauzalna Bayesova mreža) mogućih zbunjujućih učinaka u analizi povezanosti parodontnog statusa s promjenom rezultata na PANSS subljestvici negativnih simptoma prema pentagonalnom modelu



Slika 11. Izravna aciklička slika (kauzalna Bayesova mreža) mogućih zbunjujućih učinaka u analizi povezanosti parodontnog statusa s promjenom rezultata na PANSS subljestvici autističnih simptoma prema pentagonalnom modelu



Slika 12. Izravna aciklička slika (kauzalna Bayesova mreža) mogućih zbunjujućih učinaka u analizi povezanosti parodontnog statusa s promjenom rezultata na PANSS subljestvici uzbuđenja i aktivacije prema pentagonalnom modelu

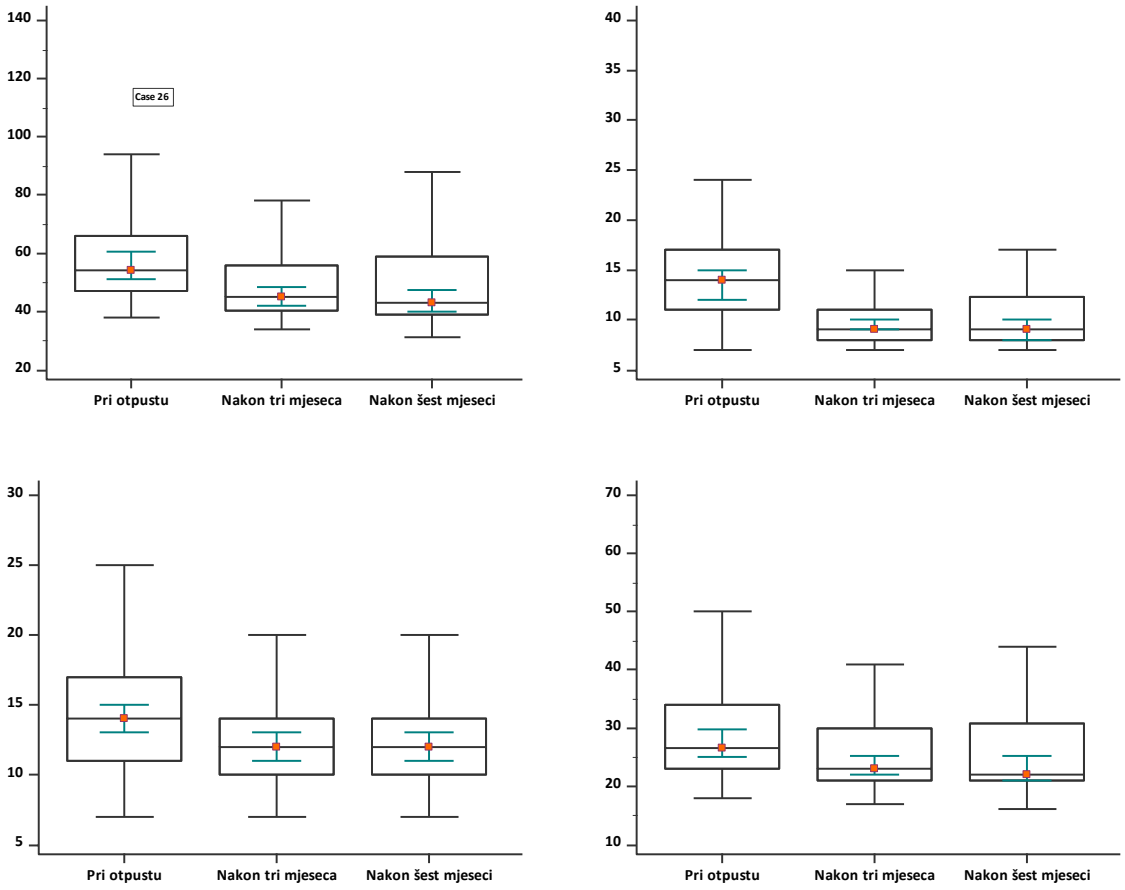


Slika 13. Izravna aciklička slika (kauzalna Bayesova mreža) mogućih zbunjujućih učinaka u analizi povezanosti parodontnog statusa s promjenom rezultata na PANSS subljestvici disforičnih i depresivnih simptoma prema pentagonalnom modelu

5.6 Promjena težine psihotičnih simptoma

Tijekom tri mjeseca nakon otpusta zbog postizanja prvih kriterija remisije, ukupan rezultat PANSS-a snižen je za medijan (95 % CI) 8 (5 – 11) bodova, što je činilo snižavanje od 40 % (29 % – 51 %) (Slika14). To je snižavanje bilo statistički značajno (p_k = 0,013) i prema Cohenovoj nomenklaturi razmjerno veliko (r = 0,79). Najveće sniženje opaženo je kod pozitivnih simptoma mjerenih ljestvicama i iz trofaktorskog i iz pentagonalnog modela te kod uzbuđenja i aktivacije iz pentagonalnog modela, a najmanje kod disforije, depresivnosti i negativnih simptoma. U trećem mjesecu od otpusta iz bolnice udio bolesnika u remisiji prema RSWG kriterijima povećan je za 13 postotnih bodova, sa 62,7 % na 82,1 % (p_k = 0,008). Između trećeg i šestog mjeseca od otpusta ukupan rezultat PANSS-a dodatno je snižen 1 bod (-3 – 0), odnosno za dodatnih -8 % (-18 % – 0). Do te je promjene primarno došlo zahvaljujući dodatnoj promjeni u težini pozitivnih i negativnih simptoma, ali nakon korekcije

za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni metodom, to dodatno snižavanje nije bilo statistički značajno pa na temelju ovih rezultata nije moguće dovoljno pouzdano tvrditi da postoji i u ciljanoj populaciji.

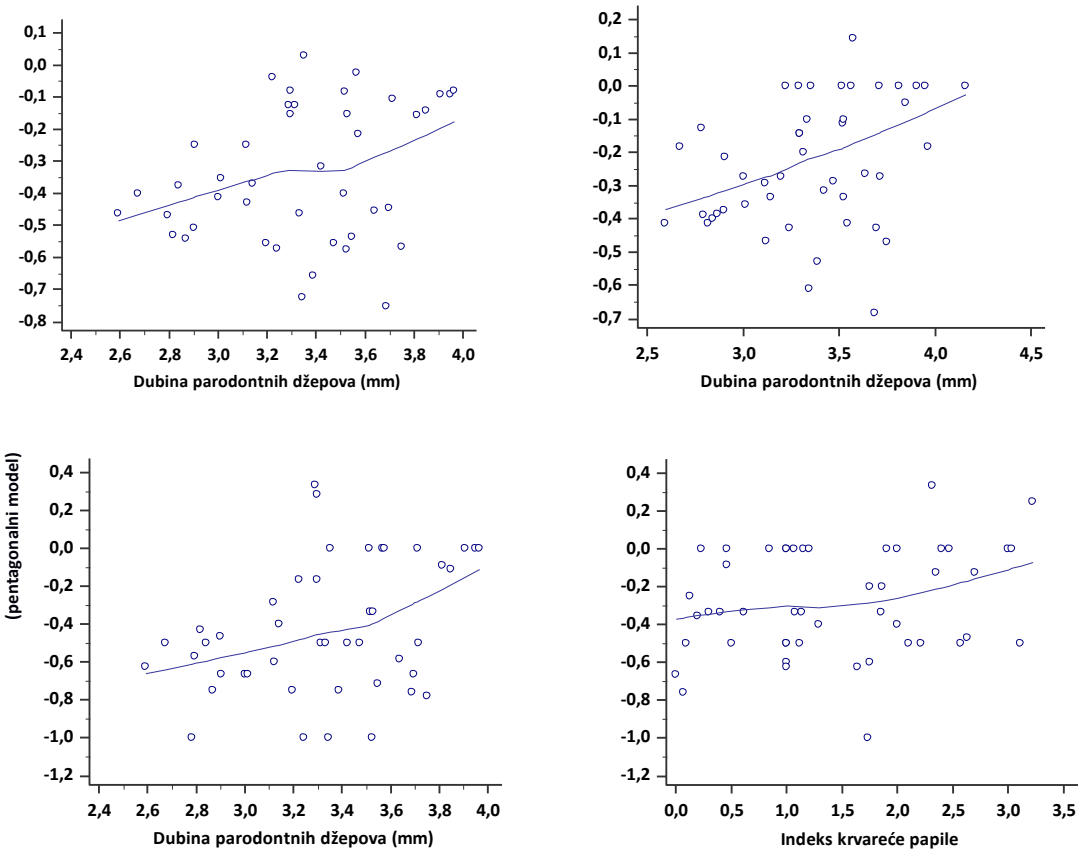


Slika 14. Ukupan rezultat PANSS-a (lijevo gore), Rezultat pozitivnih simptoma PANSS-a (desno gore), Rezultat negativnih simptoma PANSS-a (lijevo dolje) i Rezultat generalnih simptoma PANSS-a (desno dolje); mali narančasti kvadrat predstavlja medijan, plave crte 95-postotni interval pouzdanosti, crni kvadrat predstavlja interkvartilni raspon, a crte ispod i iznad kvadrata 1,5 interkvartilnih raspona (originalna PANSS ljestvica s česticama raspona 1 – 7).

5.7 Povezanost parodontnih indeksa s promjenom kvalitete remisije shizofrenije

Težina psihotičnih simptoma mjerena ukupnim rezultatom PANSS-a tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice relativno u odnosu na težinu psihotičnih simptoma pri otpustu iz bolnice bila je statistički značajno povezana s dubinom parodontnih džepova pri otpustu iz bolnice nakon prilagodbe za broj članova kućanstva, radni status ispitanika, dob i ukupnu težinu psihotičnih simptoma pri otpustu (15 lijevo gore, 19). Milimetar dublji parodontni džep značio je očekivano 1,2 postotna boda (95 % CI 0,39 – 2,01) manje smanjivanje ukupnog rezultata PANSS-a, odnosno manje smanjivanje težine psihotičnih simptoma. Dubina parodontnih džepova pri otpustu zbog ostvarenja prvih kriterija remisije bila je statistički značajno povezana i s promjenom težine pozitivnih simptoma mjerenih trofaktorskim (15 desno gore, 19) i pentagonalnim (15 lijevo dolje, 20) PANSS modelima. Indeks krvareće papile pri otpustu bio je statistički značajno povezan s relativnom promjenom autističnih psihotičnih simptoma mjerenih subljestvicom PANSS-a iz pentagonalnog modela nakon prilagodbe kvantilnom regresijom za broj članova kućanstva, radni status, dob, godine pušenja, dislipidemiju i dijabetes (15 desno dolje, 20).

Nijedan upotrijebljeni indikator stanja parodonta pri otpustu nije bio statistički značajno povezan s promjenom težine psihotičnih simptoma šest mjeseci od otpusta iz bolnice (Tablica 21, 22).



Slika 15. Točkasti dijagram povezanosti relativne promjene težine psihotičnih simptoma (lijevo gore), Točkasti dijagram povezanosti relativne promjene težine pozitivnih psihotičnih simptoma – trofaktorski model (desno gore), Točkasti dijagram povezanosti relativne promjene težine pozitivnih psihotičnih simptoma – pentagonalni model (lijevo dolje) mjerene ukupnim rezultatom PANSS-a s česticama reskaliranima na raspon 0 – 7 tri mjeseca nakon otpusta i dubine parodontnih džepova pri otpustu (n = 66) te Točkasti dijagram povezanosti relativne promjene težine autističnih psihotičnih simptoma mjerenih PANSS subljestvicom iz pentagonalnog modela s česticama reskaliranima na raspon 0 – 7 tri mjeseca nakon otpusta i indeksa krvareće papile pri otpustu (n = 66) (desno dolje)

5.7.1 Nakon tri mjeseca

Tablica 19. Povezanost relativne promjene težine psihotičnih simptoma mjerenih trofaktorskim modelom PANSS-a reskaliranim na raspon 0 – 7 tri mjeseca nakon otpusta s parodontološkim parametarima pri otpustu, prilagođena za zbunjujuće varijable i težinu psihotičnih simptoma pri otpustu (n = 67)

	PANSS ukupno			Trofaktorski model pozitivni simptomi			negativni simptomi			generalni simptomi		
	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	1,20	(0,39-2,01)	0,005	1,56	(0,14-2,97)	0,032	0,33	(-0,58-1,24)	0,468	0,43	(-0,25-1,11)	0,209
Aproksimalni plak indeks (API)	-0,00	(-0,00-0,00)	0,861	-0,00	(-0,01-0,00)	0,277	0,00	(-0,00-0,01)	0,263	-0,00	(-0,00-0,00)	0,636
Gingivna recesija (REC) (mm)	0,17	(-0,11-0,45)	0,225	0,23	(-0,26-0,72)	0,347	0,05	(-0,27-0,36)	0,765	0,09	(-0,15-0,32)	0,452
Gubitak pričvrstka (LA)	-0,98	(-1,72-0,23)	0,011	-1,31	(-2,62-0,01)	0,052	-0,30	(-1,14-0,55)	0,478	-0,45	(-1,08-0,17)	0,151
Indeks krvareće papile (PBI)	0,04	(-0,08-0,17)	0,597	0,04	(-0,02-0,03)	0,711	0,03	(-0,10-0,16)	0,677	0,03	(-0,07-0,14)	0,547

Koeficijenti kvantilne regresije (C) predstavljaju postotak promjene na ljestvici psihotičnih simptoma kod jedinične promjene parodontnog indeksa.

Kratice: PANSS = ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma; C = koeficijent kvantilne regresije; p = statistička značajnost izračunata multivarijabilnom kvantilnom regresijom uz prilagodbu za težinu psihotičnih simptoma pri otpustu i za sve ranije navedene zbunjujuće čimbenike.

Tablica 20. Povezanost relativne promjene težine psihotičnih simptoma mjerenih trofaktorskim modelom PANSS-a reskaliranim na raspon 0 – 7 tri mjeseca nakon otpusta s parodontološkim parametarima pri otpustu, prilagođena za zbunjujuće varijable i težinu psihotičnih simptoma pri otpustu (n = 67)

	Pentagonalni model														
	pozitivni simptomi			negativni simptomi			autistični simptomi			aktivacija			disforični simptomi		
	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95% CI)	p
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	1,15	(0,02-2,27)	0,046	0,46	(-0,40-1,33)	0,284	0,62	(-0,23-1,47)	0,150	0,41	(-1,28-2,11)	0,623	-0,02	(-1,11-1,06)	0,967
Aproksimalni plak indeks (API)	-0,00	(-0,01-0,00)	0,501	0,00	(-0,00-0,01)	0,250	-0,00	(-0,01-0,00)	0,279	-0,00	(-0,01-0,00)	0,376	-0,00	(-0,01-0,01)	0,958
Gingivna recesija (REC) (mm)	0,22	(-0,17-0,61)	0,266	0,09	(-0,20-0,37)	0,545	-0,06	(-0,38-0,25)	0,686	-0,18	(-0,74-0,37)	0,508	-0,14	(-0,55-0,27)	0,491
Gubitak pričvrstka (LA)	-0,98	(-2,0-0,07)	0,066	-0,40	(-1,20-0,40)	0,317	-0,68	(-1,47-0,11)	0,088	-0,56	(-2,11-1,00)	0,471	-0,07	(-1,07-0,93)	0,889
Indeks krvareće papile (PBI)	0,09	(-0,07-0,25)	0,254	-0,01	(-0,12-0,11)	0,901	0,14	(0,00-0,28)	0,048	0,10	(-0,11-0,31)	0,329	0,03	(-0,15-0,21)	0,755

5.7.2 Nakon šest mjeseci

Tablica 21. Povezanost relativne promjene težine psihotičnih simptoma mjerenih trofaktorskim modelom PANSS-a reskaliranim na raspon 0 – 7 šest mjeseci nakon otpusta s parodontološkim parametarima pri otpustu, prilagođena za zbunjujuće varijable i težinu psihotičnih simptoma pri otpustu (n = 67)

	PANSS ukupno			Trofaktorski model pozitivni simptomi			negativni simptomi			generalni simptomi		
	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	0,33	(-093-1,59)	0,595	1,32	(-0,15-2,80)	0,077	0,32	(-0,74-1,37)	0,548	0,13	(-0,80-1,06)	0,772
Aproksimalni plak indeks (API)	0,00	(-0,00-0,01)	0,437	-0,00	(-0,01-0,00)	0,370	0,00	(-0,00-0,01)	0,417	0,00	(-0,00-0,01)	0,434
Gingivna recesija (REC) (mm)	-0,02	(-0,44-0,40)	0,915	0,13	(-0,38-0,64)	0,605	0,03	(-0,34-0,39)	0,885	-0,01	(-0,31-0,30)	0,964
Gubitak pričvrstka (LA)	-0,34	(-1,48-0,79)	0,545	-1,08	(-2,45-0,29)	0,120	-0,27	(-1,25-0,71)	0,578	-0,26	(-1,09-0,58)	0,537
Indeks krvareće papile (PBI)	0,06	(-0,13-0,25)	0,536	-0,08	(-0,02-0,30)	0,432	0,03	(-0,11-0,18)	0,643	0,05	(-0,09-0,19)	0,442

Koeficijenti kvantilne regresije (C) predstavljaju postotak promjene na ljestvici psihotičnih simptoma kod jedinične promjene parodontnog indeksa.

Kratice: PANSS = ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma; C = koeficijent kvantilne regresije; p = statistička značajnost izračunata multivarijabilnom kvantilnom regresijom uz prilagodbu za težinu psihotičnih simptoma pri otpustu i za sve ranije navedene zbunjujuće čimbenike.

Tablica 22. Povezanost relativne promjene težine psihotičnih simptoma mjerenih trofaktorskim modelom PANSS reskaliranim na raspon 0 – 7 šest mjeseci nakon otpusta s parodontološkim parametarima pri otpustu, prilagođena za zbunjujuće varijable i težinu psihotičnih simptoma pri otpustu (n = 67)

	Pentagonalni model														
	pozitivni simptomi			negativni simptomi			autistični simptomi			aktivacija			disforični simptomi		
	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p	C	(95 % CI)	p
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	1,12	(-0,62-2,86)	0,202	-0,78	(-0,61-2,12)	0,268	0,11	(-1,38-1,60)	0,882	-0,26	(-3,25-2,73)	0,860	0,37	(-0,79-1,53)	0,523
Aproksimalni plak indeks (API)	-0,00	(-0,01-0,08)	0,933	0,00	(-0,00-0,01)	0,539	0,00	(-0,01-0,01)	0,759	-0,00	(-0,02-0,01)	0,755	0,00	(-0,00-0,01)	0,548
Gingivna recesija (REC) (mm)	0,35	(-0,25-0,96)	0,245	-0,06	(-0,51-0,40)	0,800	-0,03	(-0,54-0,49)	0,921	-0,30	(-1,30-0,70)	0,547	0,05	(-0,39-0,49)	0,818
Gubitak pričvrstka (LA)	-1,02	(-2,64-0,60)	0,210	-059	(-1,82-0,64)	0,335	-0,23	(-1,62-1,16)	0,736	-0,14	(-2,81-2,54)	0,918	-0,42	(-1,49-0,66)	0,437
Indeks krvareće papile (PBI)	-0,12	(-0,37-0,12)	0,312	0,15	(-0,06-0,36)	0,169	0,00	(-0,20-0,21)	0,965	0,19	(-0,26-0,63)	0,400	0,01	(-0,01-0,04)	0,120

5.8 Povezanost proupalnih citokina s parodontnim zdravljem

Nijedna univarijabilna povezanost, izmjerena Kendallovim tau b koeficijentom korelacije, dva istraživana proupalna citokina (IL-6, TNFα) s parodontnim indeksima nije bila statistički značajna (Tablica 23).

Tablica 23. Povezanost IL-6 i TNFα s parodontološkim indeksima pri otpustu iz bolnice (n = 67)

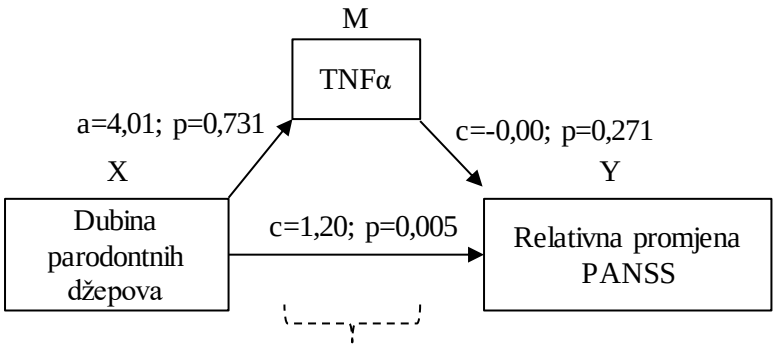
	IL-6			TNFα		
	τ_b	p	(95 % CI)	τ_b	p	(95 % CI)
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	0,01	0,896	(-0,18-0,20)	0,02	0,877	(-0,18-0,21)
Aproksimalni plak indeks (API)	0,13	0,179	(-0,05-0,30)	-0,13	0,203	(-0,29-0,03)
Gingivna recesija (REC) (mm)	-0,08	0,380	(-0,26-0,10)	0,09	0,353	(-0,09-0,28)
Gubitak pričvrstka (LA)	0,06	0,486	(-0,12-0,24)	-0,01	0,927	(-0,22-0,20)
Indeks krvareće papile (PBI)	0,11	0,225	(-0,06-0,29)	0,10	0,326	(-0,12-0,31)

Kratice: τb = Kendallow tau b koeficijent korelacije; p = statistička značajnost koeficijenta korelacije; CI = interval pouzdanosti.

5.9 Medijacijski učinak proupalnih citokina na povezanost stanja parodonta i remisije shizofrenije

S ozbirom na to da je u prethodnim analizama dobivena statistički značajna povezanost dubine parodontnih džepova pri otpustu s relativnom promjenom ukupne težine psihotičnih simptoma mjerene ukupnim rezultatom PANSS-a tri mjeseca nakon otpusta, Baron i Kennyjevom metodom kauzalnih koraka testirali smo hipotezu o medijacijskom učinku proupalnih citokina samo za te varijable. Ukupan učinak dubine parodontnih džepova na relativnu promjenu PANSS-a tri mjeseca nakon otpusta bio je statistički značajan (Slika 16). Ali, ni povezanost dubine parodontnih džepova i koncentracije TNFα, ni povezanost TNFα s relativnom promjenom ukupnog rezultata PANSS-a nakon statističke kontrole učinka dubine parodontnih džepova nije bio statistički značajan. To znači da *null* hipoteza o medijacijskom učinku TNFα na povezanost dubine parodontnih džepova i relativne promjene ukupne težine psihotičnih simptoma nije opovrgnuta. Povezanost dubine parodontnih džepova i koncentracije IL-6 također nije bila statistički značajna, kao ni povezanost koncentracije IL-6

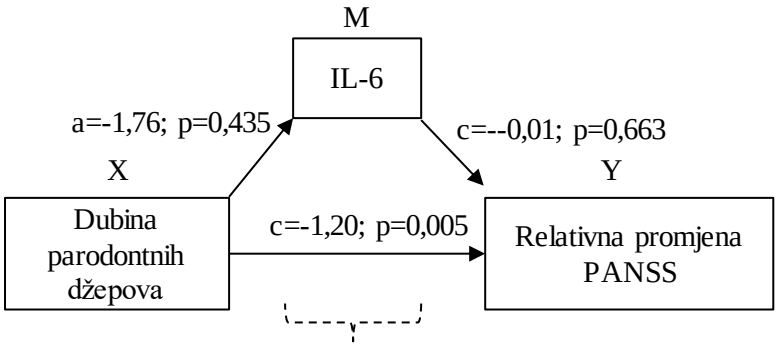
i relativne promjene ukupnog rezultata PANSS-a nakon tri mjeseca od otpusta, prilagođena za učinak dubine parodontnih džepova pri otpustu (Slika 17).



Prilagođeno za:

- PANSS pri otpustu
- dob
- broj članova kućanstva
- radni status

Slika 16. Konceptualni dijagram i rezultati analize medijacijskog učinka TNFα na povezanost dubine parodontnih džepova i relativne promjene ukupnog rezultata PANSS-a



Prilagođeno za:

- PANSS pri otpustu
- dob
- broj članova kućanstva
- radni status

Slika 17. Konceptualni dijagram i rezultati analize medijacijskog učinka IL-6 na povezanost dubine parodontnih džepova i relativne promjene ukupnog rezultata PANSS-a

5.10 Oblikovanje parsimonijskoga prognostičkog modela slabljenja kvalitete remisije

Kao kriterij za potrebe oblikovanja parsimonijskoga prognostičkog modela slabljenja kvalitete remisije upotrijebili smo novu kompozitnu binarnu varijablu koja je predstavljala slabljenje remisije od otpusta do šestog mjeseca na barem jednoj upotrijebljenoj subljestvici težine psihotičnih simptoma. Prema tom kriteriju, slabljenje remisije imalo je 17 ispitanika (32,1 %). Na temelju upotrijebljenih parodontnih indeksa izmjerenih u vrijeme otpusta iz bolnice nije bilo moguće statistički značajno predvidjeti bilo kakvo slabljenje remisije nakon šest mjeseci. Omnibus test statističke značajnosti prognostičkog modela oblikovanog samo na temelju pet parodontnih indeksa iznosio je X^2 = 1,15; ss = 5; p = 0,950 uz Nagelkerkeov pseudokoeficijent determinacije od R^2 = 0,03 i 66 % točno klasificiranih ispitanika.

Najbolji parsimonijski prognostički model dobiven je na temelju podatka o ispitanikovu zanimanju, prihodima i liječenju kombiniranom terapijom antipsihoticima pri otpustu iz bolnice. Omnibus test statističke značajnosti tako oblikovanog prognostičkog modela iznosio je X^2 = 17,75; ss = 6; p = 0,007 uz Nagelkerkeov pseudokoeficijent determinacije od R^2 = 0,40 i 76 % točno klasificiranih ispitanika. Hosmerov i Lemeshowljev test ukazivao je na izvrsno slaganje modela s empirijskim podacima (X^2 = 2,22; ss = 7; p = 0,947). Unutar modela statistički su značajno povećavali rizik od bilo kakva slabljenja remisije kod običnih radnika u odnosu na stručnjake ili menadžere (OR = 11,77 (95 % CI 1,54 – 89,75); p = 0,017). Liječenje kombiniranom terapijom antipsihoticima u odnosu na monoterapiju statistički je značajno smanjivalo rizik od bilo kakvog slabljenja remisije nakon šest mjeseci (OR = 0,10; 95 % CI 0,01 – 0,67; p = 0,018).

5.11 Granične vrijednosti pri kojima je prognostička vrijednost multivarijatnog modela za slabljenje remisije najveća

Budući da pet upotrijebljenih parodontnih indeksa nije imalo statistički značajnu vrijednost u predikciji slabljenja remisije, nisu se određivale granične vrijednosti kod kojih bi prognostička vrijednost bila najveća.

5.12 Procjena doprinosa podataka o parodontnom statusu prognozi slabljenja kvalitete remisije na temelju ranije poznatih prognostičkih čimbenika

Budući da pet upotrijebljenih parodontnih indeksa nije imalo statistički značajnu vrijednost u predikciji slabljenja remisije, nije se procjenjivao doprinos ranije poznatim prognostičkim čimbenicima.

6. Rasprava

6.1 Kratak pregled najvažnijih rezultata

Nakon postizanja kriterija remisije shizofrenije, ovim istraživanjem utvrđena je vjerojatna parodontna bolest kod 12 % (95 % CI 5 % – 22 %) bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom. Aproksimalni plak indeks i indeks krvareće papile pokazali su povezanost s težinom negativnih simptoma, odnosno težinom generalnih psihotičnih simptoma. Ova povezanost u našem istraživanju podupire ranije postavljenu tezu, objavljenu u nekoliko radova, da najvjerojatnije postoji oro-neuralna povezanost između shizofrenije i parodontne bolesti (90, 99, 116, 233, 246). U radovima se ta povezanost objašnjava promijenjenom razinom proupalnih citokina koji su pronađeni u objema bolestima. Ali, većina je studija opservacijska pa je povezanost preko razine citokina u objema bolestima predložena u diskusiji. U ovoj disertaciji ipak nije pronađena povezanost između razine citokina i parodontne bolesti. Dva istraživana proupalna citokina nisu bili statistički značajno povezani s parametrima parodontnog zdravlja. Također, nije utvrđen statistički značajan medijacijski učinak proupalnih citokina IL-6 ni TNFα na povezanost parodontnih indeksa i smanjenja težine psihotičnih simptoma.

U ovom istraživanju pronađena je statistički značajna povezanost između promjena ukupne težine psihotičnih simptoma tri mjeseca nakon otpusta i dubine parodontnih džepova koja je određena u trenutku postizanja remisije. Nadalje, pokazano je da je indeks krvareće papile koji je određen na početku remisije bio statistički značajno povezan s relativnom promjenom autističnih psihotičnih simptoma nakon tri mjeseca i nakon prilagodbe za relevantne potencijalno zbunjujuće varijable. Ovo pokazuje da je status parodonta, odnosno parodontno zdravlje jedan od mogućih prognostičkih parametara za kvalitetu remisije u razdoblju do tri mjeseca.

Nijedan upotrijebljeni indikator stanja parodonta pri otpustu nije bio statistički značajno povezan s promjenom težine psihotičnih simptoma šest mjeseci od otpusta iz bolnice.

Najbolji parsimonijski prognostički model slabljenja kvalitete remisije šest mjeseci nakon otpusta dobiven je na temelju podatka o ispitanikovu zanimanju, prihodima i liječenju kombiniranom terapijom antipsihoticima pri otpustu iz bolnice.

6.2 Latentna struktura psihotičnih simptoma

U ovom istraživanju empirijski rezultati PANSS-a pri otpustu iz bolnice nakon zadovoljenih prvih kriterija remisije bili su nedovoljno dobro objašnjeni trofaktorskim (234), piramidalnim (236) i pentagonalnim modelom (235, 237 – 241). Takvo loše slaganje dobro je opisano u literaturi (242). U ovom je istraživanju CFI iznosio 0,79, dok je prosjek u drugim studijama oko 0,69 (242). U ovom je istraživanju RMSEA iznosio 0,12, dok je prosjek u drugim studijama bio oko 0,10 (242). Jedno od mogućih objašnjenja jest u tome što konvencionalni pristup dimenzionalnosti ljestvice PANSS-a s jedne strane zanemaruje moguće slabosti valjanosti pojedinih čestica od kojih bi svaka trebala mjeriti pojedini simptom i mogućnost da pojedini simptomi shizofrenije doista imaju višestruke uzroke, odnosno da su visoke saturacije pojedinih čestica većim brojem latentnih dimenzija ne pogreška mjerenja, nego uvid u te multifaktorijalne uzorke. Važno je napomenuti kako je više studija pokazalo ekvivalenciju faktorske strukture PANSS-a između bolesnika različita spola (243), dobi (235), kognitivnog oštećenja (235), antipsihotske terapije (244) ili stadija bolesti (245). To znači da pri interpretaciji slabosti usklađenosti trofaktorskog, piramidalnog-četverofaktorskog modela ili različitih pentagonalnih modela s empirijskim podacima treba zanemariti opisane razlike u ciljanim populacijama pojedinih istraživanja kao i zbunjujući učinak spomenutih varijabli. Težina simptoma različita je u različitim fazama bolesti i povezana s terapijom i drugim spomenutim varijablama, ali je temeljna struktura čestica PANSS-a, odnosno povezanosti između pojedinih psihotičnih simptoma o tome neovisna (242). Primjer različitih uzoraka istog simptoma, pa onda i saturacije pojedine čestice PANSS-a većim brojem latentnih dimenzija jest socijalno povlačenje koje može biti uzrokovano izbjegavanjem kao posljedicom paranoidne deluzije, dakle pozitivnim sindromom, manjkom zanimanja, dakle negativnim sindromom, ili depresivnošću (242). I doista, kako je pokazala deseterostruka krosvalidacija van der Gaaga i suradnika na uzorku od 5769 bolesnika, najbolje slaganje pentagonalnog modela s empirijskim podacima ostvareno je kada je dopuštena saturacija pojedinih čestica većim brojem latentnih dimenzija.

6.3 Povezanost shizofrenije i lošeg parodontnog statusa

Mnoge su studije pokazale povezanost lošeg parodontnog statusa i shizofrenije (99, 233, 246 – 248). Ti su nalazi u skladu i s bolje dokumentiranim nalazima da bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom imaju povećane rizike za kronične tjelesne bolesti općenito, poput metaboličkih, kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, psorijaze, Alzheimerove bolesti ili erektilne disfunkcije (248 – 252). Povezanost lošeg parodontnog statusa i shizofrenije može biti uzrokovana različitim čimbenicima. Poznato je da antipsihotici prve generacije, kao i antikonvulzivi koji se koriste kao stabilizatori raspoloženja u liječenju shizofrenije, mogu uzrokovati hiposalivaciju blokiranjem parasimpatičke stimulacije žlijezda slinovnica, povećavajući tako rizik za oralne bolesti (94, 116, 247). Litij može uzrokovati suhoću usta, sijaloreju, ulceraciju usne šupljine i infekcije (253). Gotovo svi antidepresivi mogu uzrokovati kserostomiju, a značajan broj njih uzrokuje dizgeusiju (94). Triciklički antidepresivi i drugi lijekovi s antikolinergičkim ili antiadrenergnim učincima mogu uzrokovati hiposalivaciju i posljedičnu kandidijazu i druge oralne infekcije (253). Većina anksiolitika i hipnotika uzrokuje i kserostomiju (94). Prevalencija teškog pušenja veća je u populaciji bolesnika s dijagnozom shizofrenije (254), dok pušenje ima snažan negativni učinak na parodontitis (255, 256). U bolesnika s više izraženim negativnim simptomima motivacija i upornost u održavanju odgovarajuće oralne higijene mogu biti narušeni (247). Lošiji parodontni status i teže prosječno stanje novodijagnosticirane parodontne bolesti u pacijenata sa shizofrenijom mogu djelomično biti posljedica slabijeg korištenja stomatološke zdravstvene zaštite (257). Bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom mogu pogrešno tumačiti simptome parodontne bolesti, mogu imati nižu osjetljivost na bol uzrokovanu antipsihoticima i suprimirano gingivalno krvarenje zbog prekomjernog pušenja, što za posljedicu ima da ovi bolesnici rjeđe traže pomoć liječnika dentalne medicine (249, 258, 259). Tremor i drugi motorički simptomi ili nuspojave antipsihotika, pored oralno specifičnih loših posljedica, mogu utjecati i na sposobnost bolesnika da održava oralnu higijenu. Na koncu: kao što je Shetty 2014. istaknuo: „Iako zanemarivanje oralne higijene može uzrokovati slabije parodontno zdravlje u bolesnika sa shizofrenijom, ne smijemo zanemariti ni mogućnost da parodontna bolest dovodi do shizofrenije zbog aktivnost proupalnih citokina koja je prisutna u obje bolesti“ (99). Dva citokina važna za patogenezu parodontne bolesti: IL-1β i IL-6 moduliraju dopaminergički

metabolizam i inhibiraju otpuštanje glutamata, što dovodi do pogrešnog djelovanja receptora N-metil-D-aspartat-glutamata povezanih sa shizofrenijom (99, 248).

Pitanje oralnog zdravlja i kvalitete života kod shizofrenih bolesnika važno je jer ti bolesnici umiru iz istih razloga kao i opća populacija (249, 260 – 262), dok im je očekivani životni vijek kraći za 15 do 20 godina (87). Loš parodontni status dodatno pogoršava kvalitetu života bolesnika. Također, sve bogatija literatura upućuje na moguće učinke somatskih bolesti na učinkovitost liječenja same psihoze (89, 263, 264). Kalakonda i sur. predložili su hipotetski model dvosmjerne povezanosti između parodontne bolesti i shizofrenije u kojem psihoza i njezino liječenje uzrokuju slabiju oralnu higijenu, kserostomiju i rjeđu upotrebu stomatološke zdravstvene zaštite, dok parodontna bolest povratno uzrokuje povećanje interleukina i tako posredno modulira dopaminergički metabolizam (248). Zbog toga, periodontalni status može utjecati na ishode liječenja shizofrenije.

Zaključno, nakon pregleda literature i svih rezultata ove disertacije, najvjerojatnije postoji bidirekcionalna veza između parodontitsa i shizofrenije (248). Pacijenti sa shizofrenijom slabije se brinu o svom oralnom zdravlju, bilo u sklopu osobne higijene, bilo odlaskom na preglede liječniku, a velik broj lijekova koji se koriste u terapiji uzrokuje ili hipersalivaciju ili kserostomiju, što također može ubrzati razvoj parodontne bolesti. Parodontitis je upalna bolest u kojoj je povećana razina upalnih citokina koji mogu utjecati na metabolizam dopamina u mozgu i tako modulirati njegovu aktivnosti i razvoj simptoma shizofrenije. Iako vjerojatno parodontitis nije jedan od glavnih uzroka shizofrenije, podaci koji pokazuju lošije parodontno zdravlje bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi s kontrolnom skupinom, kao i povezanost parodontitisa s pogoršanjem simptoma shizofrenije u remisiji, ne može se zanemariti modulacijski učinak parodontitisa na tijek shizofrenije. Shizofrenija je kronična bolest čija se remisija, među ostalim, mjeri kvalitetom života, a oralno zdravlje itekako utječe na kvalitetu života. Zbog svega navedenog držimo da se u osoba oboljelih od shizofrenije ne smije zanemariti njihovo oralno zdravlje. S jedne strane, pregled liječnika dentalne medicine i stanje parodonta bolesnika moglo bi pokazati kod kojih je pacijenata moguć lošiji tijek shizofrenije, a s druge strane poticanje brige za oralno zdravlje u pacijenata sa shizofrenijom, inzistiranje na boljoj oralnoj higijeni i češći posjeti liječniku dentalne medicine utjecali bi na kvalitetu njihova života. Jednako tako mogao bi se smanjiti mogući modulatorni utjecaj parodontitisa na tijek shizofrenije.

Valja napomenuti da je pregled stanja zubala neinvazivan i financijski prihvatljiv dijagnostički alat koji potencijalno može uputiti na bolesnike kod kojih se očekuje pogoršanje simptoma shizofrenije u remisiji.

7. Zaključci

1. Pri otpustu iz bolnice aproksimalni plak indeks ispitanika bio je statistički značajno povezan s težinom negativnih simptoma.

2. Pri otpustu iz bolnice indeks krvareće papile ispitanika bio je inverzno povezan s težinom generalnih psihotičnih simptoma.

3. U ovom istraživanju dva istraživana proupalna citokina nisu bili statistički značajno povezani s parametrima parodontnog zdravlja.

4. Nije utvrđen statistički značajan medijacijski učinak proupalnih citokina IL-6 ni TNFα na povezanost parodontnih indeksa i smanjenja težine psihotičnih simptoma.

5. Promjena ukupne težine psihotičnih simptoma tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice bila je statistički značajno povezana s dubinom parodontnih džepova u vrijeme otpusta, a indeks krvareće papile s relativnom promjenom autističnih psihotičnih simptoma.

6. Nijedan upotrijebljeni indikator stanja parodonta pri otpustu nije bio statistički značajno povezan s promjenom težine psihotičnih simptoma šest mjeseci od otpusta iz bolnice.

7. Najbolji parsimonijski prognostički model slabljenja kvalitete remisije šest mjeseci nakon otpusta dobiven je na temelju podatka o ispitanikovu zanimanju, prihodima i liječenju kombiniranom terapijom antipsihoticima pri otpustu iz bolnice.

8. Literatura

1. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Drugo hrvatsko izdanje ed. Split: Placebo d.o.o., 2010.
2. Rehman B, Chapman J. Schizophrenia. StatPearls. Treasure Island (FL)2019.
3. Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. Br J Clin Psychol. 2005;44(Pt 2):181-91.
4. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. BMJ. 2007;335(7610):91-5.
5. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250(6):274-85.
6. Heckers S. Bleuler and the neurobiology of schizophrenia. Schizophr Bull. 2011;37(6):1131-5.
7. Schneider K. [Primary & secondary symptoms in schizophrenia]. Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb. 1957;25(9):487-90.
8. Berrios GE. French views on positive and negative symptoms: a conceptual history. Compr Psychiatry. 1991;32(5):395-403.
9. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
10. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T. 2014;39(9):638-45.
11. Strauss JS, Carpenter WT, Jr., Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. Schizophr Bull. 1974(11):61-9.
12. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):784-8.
13. Andreasen NC. Affective flattening and the criteria for schizophrenia. Am J Psychiatry. 1979;136(7):944-7.
14. Andreasen NC. The diagnosis of schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(1):9-22.
15. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441-9.
16. Andreasen NC, Grove WM. Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. Schizophr Bull. 1986;12(3):348-59.
17. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):789-94.
18. Baković T. Međunarodna klasifikacija bolesti: MKB-10 : deseta revizija: Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja; 1996.
19. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. Science. 1994;266(5183):294-8.

20.Andreasen NC, Carson R, Diksic M, Evans A, Farde L, Gjedde A, et al. Workshop on schizophrenia, PET, and dopamine D2 receptors in the human neostriatum. Schizophr Bull. 1988;14(3):471-84.

21.Andreasen NC, Dennert JW, Olsen SA, Damasio AR. Hemispheric asymmetries and schizophrenia. Am J Psychiatry. 1982;139(4):427-30.

22.Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(1):35-44.

23.Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1996;93(18):9985-90.

24.Andreasen NC, Olsen SA, Dennert JW, Smith MR. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. Am J Psychiatry. 1982;139(3):297-302.

25.Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, 2nd, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(12):943-58.

26.Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, Dennert JW, Olsen SA. Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. Am J Psychiatry. 1982;139(3):292-6.

27.Nagashima T, Inoue M, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, et al. Brain structural changes and neuropsychological impairments in male polydipsic schizophrenia. BMC Psychiatry. 2012;12:210.

28.Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):383-92.

29.Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2015;172(1):17-31.

30.Parnas J. From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1999;395:20-9.

31.Susser E, Fennig S, Jandorf L, Amador X, Bromet E. Epidemiology, diagnosis, and course of brief psychoses. Am J Psychiatry. 1995;152(12):1743-8.

32.Immonen J, Jaaskelainen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Early Interv Psychiatry. 2017;11(6):453-60.

33.George M, Maheshwari S, Chandran S, Manohar JS, Sathyanarayana Rao TS. Understanding the schizophrenia prodrome. Indian J Psychiatry. 2017;59(4):505-9.

34.Larson MK, Walker EF, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. Expert Rev Neurother. 2010;10(8):1347-59.

35.Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW. Treatment-relevant subtypes of schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 1981;169(2):113-9.
36.Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. Schizophr Bull. 2013;39(6):1169-72.
37.Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: Prognosis and Predictors of Outcome. JAMA Psychiatry. 1991;48(3):239-46.
38.Goldstein JM, Santangelo SL, Simpson JC, Tsuang MT. The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia: a latent class analytic approach. Schizophr Bull. 1990;16(2):263-75.
39.Shrivastava A, Shah N, Johnston M, Stitt L, Thakar M. Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study. Indian J Psychiatry. 2010;52(4):320-6.
40.Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(3):241-7.
41.Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013;13:50.
42.Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Salkever D, Slade EP, Peng X, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry. 2010;10:2.
43.Pennington M, McCrone P. The Cost of Relapse in Schizophrenia. Pharmacoeconomics. 2017;35(9):921-36.
44.Spaniel F, Bakstein E, Anyz J, Hlinka J, Sieger T, Hrdlicka J, et al. Relapse in schizophrenia: Definitively not a bolt from the blue. Neuroscience letters. 2018;669:68-74.
45.Boyer L, Millier A, Perthame E, Aballea S, Auquier P, Toumi M. Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013;13:15.
46.Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. CNS Drugs. 2002;16(7):473-84.
47.Caqueo-Urizar A, Alessandrini M, Urzua A, Zendjidjian X, Boyer L, Williams DR. Caregiver's quality of life and its positive impact on symptomatology and quality of life of patients with schizophrenia. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):76.
48.Doyle AC, Pollack MH. Establishment of remission criteria for anxiety disorders. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 15:40-5.
49.Barak Y, Bleich A, Aizenberg D. Psychosocial remission in schizophrenia: developing a clinician-rated scale. Compr Psychiatry. 2010;51(1):94-8.
50.AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. Harv Rev Psychiatry. 2012;20(6):281-97.
51.Gottesman, II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):252-7.

52.Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(7):527-40.

53.Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(2):162-8.

54.Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry. 2002;159(7):1080-92.

55.Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:15067.

56.Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):305-15.

57.Van Rossum J. In: Brill H, Cole J, Deniker P, Hippius H, Bradley PB, editors. Neuropsychopharmacology, Proceedings Fifth Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. Amsterdam: Excerpta Medica; 1967. p. 321–9.

58.Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(12):6917-22.

59.Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol. 2015;29(2):97-115.

60.Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. J Psychiatry Neurosci. 2000;25(2):161-6.

61.Seeman P, Kapur S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(14):7673-5.

62.Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, et al. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. Indian J Med Res. 2014;140(6):736-43.

63.Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet. 1996;67(1):103-5.

64.Nathan C. Points of control in inflammation. Nature. 2002;420(6917):846-52.

65.Woodroofe MN. Cytokine production in the central nervous system. Neurology. 1995;45(6 Suppl 6):S6-10.

66.Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;42:115-21.

67.Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39(6):1174-9.
68.Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. Brain research. 1994;643(1-2):40-9.
69.Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Molecular psychiatry. 2016;21(12):1696-709.
70.Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25(1):50-61.
71.Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biological psychiatry. 2011;70(7):663-71.
72.Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(4):900-20.
73.Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. Schizophr Res. 2000;44(3):165-75.
74.Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. Psychiatr Danub. 2013;25(1):55-61.
75.Erbagci AB, Herken H, Koyluoglu O, Yilmaz N, Tarakcioglu M. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. Mediators Inflamm. 2001;10(3):109-15.
76.Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. Schizophr Res. 1998;32(1):9-15.
77.Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. Med Hypotheses. 1995;45(2):135-41.
78.Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. Med Hypotheses. 2001;56(4):483-6.
79.Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63(3):257-65.
80.Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1993;150(9):1408-10.
81.Boydell J, van Os J, McKenzie K, Murray RM. The association of inequality with the incidence of schizophrenia--an ecological study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2004;39(8):597-9.

82.Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, Johns LC, Bramon E, Murray GK, et al. What causes the onset of psychosis? Schizophr Res. 2005;79(1):23-34.
83.Sandler J. Reflections on developments in the theory of psychoanalytic technique. Int J Psychoanal. 1992;73 (Pt 2):189-98.
84.Folnegovic Z, Folnegovic-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. J Epidemiol Community Health. 1992;46(3):248-55.
85.Folnegovic Z, Folnegovic-Smalc V, Kulcar Z. The incidence of schizophrenia in Croatia. Br J Psychiatry. 1990;156:363-5.
86.Evensen S, Wisloff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers. Schizophr Bull. 2016;42(2):476-83.
87.Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):295-301.
88.Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):e141.
89.Sprah L, Dernovsek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. BMC Psychiatry. 2017;17(1):2.
90.Kebede D, Alem A, Shibre T, Negash A, Deyassa N, Beyero T. The sociodemographic correlates of schizophrenia in Butajira, rural Ethiopia. Schizophr Res. 2004;69(2-3):133-41.
91.Wey MC, Loh S, Doss JG, Abu Bakar AK, Kisely S. The oral health of people with chronic schizophrenia: A neglected public health burden. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(7):685-94.
92.Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. Arch Oral Biol. 2001;46(5):413-23.
93.Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. Psychopharmacology (Berl). 2006;185(3):265-73.
94.Cockburn N, Pradhan A, Taing MW, Kisely S, Ford PJ. Oral health impacts of medications used to treat mental illness. J Affect Disord. 2017;223:184-93.
95.Kisely S. No Mental Health without Oral Health. Can J Psychiatry. 2016;61(5):277-82.
96.Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. Psychosom Med. 2015;77(1):83-92.
97.Friedlander AH, Liberman RP. Oral health care for the patient with schizophrenia. Spec Care Dentist. 1991;11(5):179-83.
98.Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. J Am Dent Assoc. 2002;133(5):603-10; quiz 24-5.

99. Shetty S, Bose A. Schizophrenia and periodontal disease: An oro-neural connection? A cross-sectional epidemiological study. J Indian Soc Periodontol. 2014;18(1):69-73.
100. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. J Clin Periodontol. 1979;6(5):351-82.
101. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. Periodontol 2000. 2017;75(1):7-23.
102. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. Public Health. 2008;122(4):417-33.
103. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. Periodontol 2000. 2001;25:21-36.
104. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. Neuroscience. 1999;88(3):823-36.
105. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. J Psychopharmacol. 2009;23(3):287-94.
106. Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindstrom LH, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2005;80(2-3):315-22.
107. Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA. Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders. Neurol India. 2000;48(3):231-8.
108. Sathyasaikumar KV, Stachowski EK, Wonodi I, Roberts RC, Rassoulpour A, McMahon RP, et al. Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. Schizophr Bull. 2011;37(6):1147-56.
109. McCreadie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, et al. The dental health of people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2004;110(4):306-10.
110. Hede B. Dental health behavior and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. Acta Odontol Scand. 1995;53(1):35-40.
111. Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(3):459-65.
112. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry. 2006;163(4):600-10.
113. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP, Weizman A. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. Eur Psychiatry. 2003;18(3):101-5.
114. Hede B, Petersen PE. Self-assessment of dental health among Danish noninstitutionalized psychiatric patients. Spec Care Dentist. 1992;12(1):33-6.

115. Waplington J, Morris J, Bradnock G. The dental needs, demands and attitudes of a group of homeless people with mental health problems. Community Dent Health. 2000;17(3):134-7.
116. Eltas A, Kartalci S, Eltas SD, Dundar S, Uslu MO. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. Int J Dent Hyg. 2013;11(2):78-83.
117. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2010;53:138-53.
118. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32 Suppl 6:196-209.
119. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. Periodontol 2000. 2006;40:107-19.
120. Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 2006;40:94-106.
121. Ship JA, Crow HC. Diseases of periodontal tissues in the elderly. Description, epidemiology, aetiology and drug therapy. Drugs Aging. 1994;5(5):346-57.
122. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontol 2000. 2013;61(1):16-53.
123. Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. Periodontol 2000. 2010;53:7-11.
124. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. Periodontol 2000. 2002;29:7-10.
125. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999;4(1):7-19.
126. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol. 1965;36:177-87.
127. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4(1):32-8.
128. Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. J Periodontol. 1971;42(8):516-20.
129. Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. J Periodontol. 1994;65(6):623-30.
130. Petit MD, van Steenbergen TJ, Timmerman MF, de Graaff J, van der Velden U. Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients. J Clin Periodontol. 1994;21(2):76-85.
131. Van der Velden U, Abbas F, Van Steenbergen TJ, De Zoete OJ, Hesse M, De Ruyter C, et al. Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of Actinobacillus actinomycetemcomitans in subjects with attachment loss. J Periodontol. 1989;60(11):604-10.
132. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Periodontol. 2000;71(11):1699-707.

133. Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. Periodontol 2000. 2011;55(1):48-69.
134. 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.
135. Pattni R, Walsh LJ, Marshall RI, Seymour GJ, Bartold PM. Periodontal implications of immunodeficient states: manifestations and management. J Int Acad Periodontol. 2000;2(3):79-93.
136. Corbet EF, Leung WK. Epidemiology of periodontitis in the Asia and Oceania regions. Periodontol 2000. 2011;56(1):25-64.
137. Walter C, Kaye EK, Dietrich T. Active and passive smoking: assessment issues in periodontal research. Periodontol 2000. 2012;58(1):84-92.
138. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. Periodontol 2000. 2007;44:154-63.
139. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. Ann Periodontol. 1998;3(1):51-61.
140. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontol 2000. 2007;44:127-53.
141. Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. Periodontol 2000. 2010;53:154-66.
142. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. Periodontol 2000. 2003;32:11-23.
143. Garcia RI, Nunn ME, Dietrich T. Risk calculation and periodontal outcomes. Periodontol 2000. 2009;50:65-77.
144. Baelum V, Scheutz F. Periodontal diseases in Africa. Periodontol 2000. 2002;29:79-103.
145. Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. J Periodontol. 2005;76(3):468-75.
146. Baelum V, van Palenstein Helderman W, Hugoson A, Yee R, Fejerskov O. A global perspective on changes in the burden of caries and periodontitis: implications for dentistry. J Oral Rehabil. 2007;34(12):872-906; discussion 40.
147. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. Periodontol 2000. 2010;53:28-44.
148. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol. 2001;6(1):91-8.
149. Borrell LN, Crawford ND. Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence. Periodontol 2000. 2012;58(1):69-83.
150. Saygun I, Nizam N, Keskiner I, Bal V, Kubar A, Acikel C, et al. Salivary infectious agents and periodontal disease status. J Periodontal Res. 2011;46(2):235-9.

151. Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. Mediators Inflamm. 2015;2015:623427.
152. Slots J. Update on human cytomegalovirus in destructive periodontal disease. Oral Microbiol Immunol. 2004;19(4):217-23.
153. Jaskoll T, Abichaker G, Htet K, Bringas P, Jr., Morita S, Sedghizadeh PP, et al. Cytomegalovirus induces stage-dependent enamel defects and misexpression of amelogenin, enamelin and dentin sialophosphoprotein in developing mouse molars. Cells Tissues Organs. 2010;192(4):221-39.
154. Jaskoll T, Abichaker G, Sedghizadeh PP, Bringas P, Jr., Melnick M. Cytomegalovirus induces abnormal chondrogenesis and osteogenesis during embryonic mandibular development. BMC Dev Biol. 2008;8:33.
155. Melnick M, Mocarski ES, Abichaker G, Huang J, Jaskoll T. Cytomegalovirus-induced embryopathology: mouse submandibular salivary gland epithelial-mesenchymal ontogeny as a model. BMC Dev Biol. 2006;6:42.
156. Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases. Periodontol 2000. 2010;52(1):117-40.
157. Slots J. Oral viral infections of adults. Periodontol 2000. 2009;49:60-86.
158. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. Periodontol 2000. 1994;5:7-25.
159. Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. Periodontol 2000. 1996;10:139-59.
160. Kobayashi N, Ishihara K, Sugihara N, Kusumoto M, Yakushiji M, Okuda K. Colonization pattern of periodontal bacteria in Japanese children and their mothers. J Periodontal Res. 2008;43(2):156-61.
161. Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in families with periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1996;11(6):387-94.
162. Hugoson A, Sjodin B, Norderyd O. Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2008;35(5):405-14.
163. Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM, Hansen BF. Trends in periodontal health among 35-year-olds in Oslo, 1973-2003. J Clin Periodontol. 2007;34(10):867-72.
164. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann Periodontol. 1998;3(1):108-20.
165. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. J Clin Periodontol. 2005;32 Suppl 6:159-79.
166. Loos BG, Leppers-Van de Straat FG, Van de Winkel JG, Van der Velden U. Fcgamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. J Clin Periodontol. 2003;30(7):595-602.

167. Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. J Clin Periodontol. 1980;7(2):106-13.
168. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. J Periodontol. 1993;64(1):16-23.
169. Gelskey SC. Cigarette smoking and periodontitis: methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. Community Dent Oral Epidemiol. 1999;27(1):16-24.
170. Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Cigarette smoking as an aggravating factor in inflammatory tissue-destructive diseases. Increase in tumor necrosis Factor-alpha priming of peripheral neutrophils measured as generation of oxygen radicals. Int J Clin Lab Res. 2000;30(4):187-90.
171. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. Periodontol 2000. 2003;32:50-8.
172. Finoti LS, Corbi SC, Anovazzi G, Teixeira SR, Capela MV, Tanaka MH, et al. Pathogen levels and clinical response to periodontal treatment in patients with Interleukin 8 haplotypes. Pathog Dis. 2013;69(1):21-8.
173. Rieder C, Joss A, Lang NP. Influence of compliance and smoking habits on the outcomes of supportive periodontal therapy (SPT) in a private practice. Oral Health Prev Dent. 2004;2(2):89-94.
174. Kristoffersen T. Periodontal conditions in Norwegian soldiers--an epidemiological and experimental study. Scand J Dent Res. 1970;78(1):34-53.
175. Sheiham A. Periodontal disease and oral cleanliness in tobacco smokers. J Periodontol. 1971;42(5):259-63.
176. Bastiaan RJ, Waite IM. Effects of tobacco smoking on plaque development and gingivitis. J Periodontol. 1978;49(9):480-2.
177. Bergstrom J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. J Periodontal Res. 1986;21(6):668-76.
178. Lie MA, van der Weijden GA, Timmerman MF, Loos BG, van Steenbergen TJ, van der Velden U. Oral microbiota in smokers and non-smokers in natural and experimentally-induced gingivitis. J Clin Periodontol. 1998;25(8):677-86.
179. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. J Clin Periodontol. 2001;28(3):212-9.
180. Mager DL, Haffajee AD, Socransky SS. Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. J Clin Periodontol. 2003;30(12):1031-7.
181. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol. 2004;75(2):196-209.

182. Gomes SC, Nonnenmacher C, Susin C, Oppermann RV, Mutters R, Marcantonio RA. The effect of a supragingival plaque-control regimen on the subgingival microbiota in smokers and never-smokers: evaluation by real-time polymerase chain reaction. J Periodontol. 2008;79(12):2297-304.
183. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens. J Periodontol. 1996;67 Suppl 10S:1050-4.
184. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. J Clin Periodontol. 2001;28(5):377-88.
185. Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1981;52(6):577-82.
186. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. Ann Periodontol. 1998;3(1):88-101.
187. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. 2000;71(5):743-51.
188. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on early-onset periodontitis. J Am Dent Assoc. 1995;126(8):1107-13.
189. Mullally BH, Breen B, Linden GJ. Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. J Periodontol. 1999;70(4):394-401.
190. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. J Clin Periodontol. 2000;27(6):417-24.
191. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2005;32(2):200-6.
192. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, Robertson PB. Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review. Periodontol 2000. 2005;37:29-34.
193. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease--a preliminary communication. Community Dent Oral Epidemiol. 1993;21(3):176-7.
194. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. Eur J Oral Sci. 1996;104(4 (Pt 1)):327-34.
195. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. J Clin Periodontol. 1996;23(8):789-94.
196. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, et al. Exploratory Case-Control Analysis of Psychosocial Factors and Adult Periodontitis. J Periodontol. 1996;67 Suppl 10S:1060-9.

197. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. Ann Periodontol. 1998;3(1):288-302.
198. Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. Periodontol 2000. 2007;44:195-210.
199. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. J Periodontol. 2007;78(8):1491-504.
200. Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. J Periodontol. 1996;67 Suppl 10S:1041-9.
201. Wiebe DJ, McCallum DM. Health practices and hardiness as mediators in the stress-illness relationship. Health Psychol. 1986;5(5):425-38.
202. Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. J Clin Periodontol. 1997;24(1):39-43.
203. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. J Clin Periodontol. 2002;29(3):247-53.
204. Vettore M, Quintanilha RS, Monteiro da Silva AM, Lamarca GA, Leao AT. The influence of stress and anxiety on the response of non-surgical periodontal treatment. J Clin Periodontol. 2005;32(12):1226-35.
205. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. J Dent Res. 2006;85(4):324-8.
206. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. Ann Periodontol. 1999;4(1):54-64.
207. Cronin AJ, Claffey N, Stassen LF. Who is at risk? Periodontal disease risk analysis made accessible for the general dental practitioner. Br Dent J. 2008;205(3):131-7.
208. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993;16(1):329-34.
209. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol. 1993;20(6):431-5.
210. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. J Periodontol. 2003;74(5):610-5.
211. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. J Clin Periodontol. 2007;34(6):461-6.
212. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. J Investig Clin Dent. 2016;7(1):27-36.

213. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association of periodontal disease with self-reported systemic disorders in Greece. Oral Health Prev Dent. 2013;11(3):251-60.
214. Jepsen S, Kebschull M, Deschner J. [Relationship between periodontitis and systemic diseases]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2011;54(9):1089-96.
215. Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. Compend Contin Educ Dent. 2004;25(3):179-84, 86-8, 90; quiz 92.
216. Dumitrescu AL. Occurrence of self-reported systemic medical conditions in patients with periodontal disease. Rom J Intern Med. 2006;44(1):35-48.
217. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. Rheumatol Int. 2013;33(1):103-9.
218. Friedrich N, Volzke H, Schwahn C, Kramer A, Junger M, Schafer T, et al. Inverse association between periodontitis and respiratory allergies. Clin Exp Allergy. 2006;36(4):495-502.
219. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. Ann Periodontol. 1996;1(1):1-36.
220. Kovak Mufić A. Relationship between serum inflammatory factors and clinical presentation of schizophrenia, depressive disorder or bipolar disorder [Doctoral thesis]. Zagreb: University of Zagreb; 2016.
221. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. World J Biol Psychiatry. 2009;10(2):127-55.
222. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. Hum Psychopharmacol. 2004;19(6):397-403.
223. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(8):633-52.
224. Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2243-54.
225. Čulić S. Citokini i autoimunosne bolesti. Paediatria Croatica. 2005;49 (2005), Suplement 1; :148-61
226. Licinio J, Kling MA, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. Semin Oncol. 1998;25(1 Suppl 1):30-8.
227. Carson WE, Ross ME, Baiocchi RA, Marien MJ, Boiani N, Grabstein K, et al. Endogenous production of interleukin 15 by activated human monocytes is critical for optimal production of interferon-gamma by natural killer cells in vitro. J Clin Invest. 1995;96(6):2578-82.
228. Chomarat P, Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. Eur Cytokine Netw. 1997;8(4):333-44.

229. Suzuki H, Sugiyama E, Tunru IS, Yamashita N, Matsuno H, Hamazaki T, et al. Suppressive effect of interleukin-4 (IL-4) on IL-6 production by adherent rheumatoid synovial cells. Clin Immunol Immunopathol. 1993;66(1):67-72.
230. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med. 1991;174(5):1209-20.
231. Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, Williams BR, Sen GC, Silverman RH, et al. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. Apoptosis. 2003;8(3):237-49.
232. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4.
233. Morales-Chavez MC, Rueda-Delgado YM, Pena-Orozco DA. Prevalence of bucco-dental pathologies in patients with psychiatric disorders. J Clin Exp Dent. 2014;6(1):e7-e11.
234. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.
235. White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group. Psychopathology. 1997;30(5):263-74.
236. Kay SR, Sevy S. Pyramidical model of schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(3):537-45.
237. Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. Psychiatry Res. 1994;52(3):295-303.
238. Lancon C, Aghababian V, Llorca PM, Auquier P. Factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a forced five-dimensional factor analysis. Acta Psychiatr Scand. 1998;98(5):369-76.
239. Mass R, Schoemig T, Hitschfeld K, Wall E, Haasen C. Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. Schizophr Bull. 2000;26(1):167-77.
240. Wolthaus JE, Dingemans PM, Schene AH, Linszen DH, Knegtering H, Holthausen EA, et al. Component structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in patients with recent-onset schizophrenia and spectrum disorders. Psychopharmacology (Berl). 2000;150(4):399-403.
241. Emsley R, Rabinowitz J, Torreman M, Group R-I-EPGW. The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. Schizophr Res. 2003;61(1):47-57.

242. van der Gaag M, Cuijpers A, Hoffman T, Remijsen M, Hijman R, de Haan L, et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale I: confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solutions. Schizophr Res. 2006;85(1-3):273-9.
243. Hayashi N, Igarashi Y, Yamashina M, Suda K. Is there a gender difference in a factorial structure of the positive and negative syndrome scale? A test by structural equation modeling. Psychopathology. 2002;35(1):28-35.
244. Brekke JS, DeBonis JA, Graham JW. A latent structure analysis of the positive and negative symptoms in schizophrenia. Compr Psychiatry. 1994;35(4):252-9.
245. Nakaya M, Suwa H, Komahashi T, Ohmori K. Is schizophrenic symptomatology independent of the phase of the illness? Psychopathology. 1999;32(1):23-9.
246. Gurbuz O, Alatas G, Kurt E, Dogan F, Issever H. Periodontal health and treatment needs among hospitalized chronic psychiatric patients in Istanbul, Turkey. Community Dent Health. 2011;28(1):69-74.
247. Gupta S, Pk P, Gupta R. Necessity of oral health intervention in schizophrenic patients - A review. Nepal J Epidemiol. 2016;6(4):605-12.
248. Kalakonda B, Koppolu P, Baroudi K, Mishra A. Periodontal Systemic Connections-Novel Associations-A Review of the Evidence with Implications for Medical Practitioners. Int J Health Sci (Qassim). 2016;10(2):293-307.
249. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndetei DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. World Psychiatry. 2011;10(2):138-51.
250. Gardner-Sood P, Lally J, Smith S, Atakan Z, Ismail K, Greenwood KE, et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT RCT study--Corrigendum. Psychol Med. 2015;45(12):2631.
251. Nasrallah HA, Harvey PD, Casey D, Csoboth CT, Hudson JI, Julian L, et al. The Management of Schizophrenia in Clinical Practice (MOSAIC) Registry: a focus on patients, caregivers, illness severity, functional status, disease burden and healthcare utilization. Schizophr Res. 2015;166(1-3):69-79.
252. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Solmi M, Gaughran F, et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. BMC Med. 2016;14(1):189.
253. Fratto G, Manzon L. Use of psychotropic drugs and associated dental diseases. Int J Psychiatry Med. 2014;48(3):185-97.

254. Cooper J, Mancuso SG, Borland R, Slade T, Galletly C, Castle D. Tobacco smoking among people living with a psychotic illness: the second Australian Survey of Psychosis. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(9):851-63.
255. Nociti FH, Jr., Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. Periodontol 2000. 2015;67(1):187-210.
256. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, Lopez R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. Am J Prev Med. 2018;54(6):831-41.
257. Salsberry PJ, Chipps E, Kennedy C. Use of general medical services among Medicaid patients with severe and persistent mental illness. Psychiatr Serv. 2005;56(4):458-62.
258. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. J Periodontol. 2004;75(1):16-22.
259. Al-Bayaty FH, Baharuddin N, Abdulla MA, Ali HM, Arkilla MB, MF AL. The influence of cigarette smoking on gingival bleeding and serum concentrations of haptoglobin and alpha 1-antitrypsin. Biomed Res Int. 2013;2013:684154.
260. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72(12):1172-81.
261. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72(4):334-41.
262. Kim JH, Chang SM, Bae JN, Cho SJ, Lee JY, Kim BS, et al. Mental-Physical Comorbidity in Korean Adults: Results from a Nationwide General Population Survey in Korea. Psychiatry Investig. 2016;13(5):496-503.
263. Filipcic I, Simunovic Filipcic I, Ivezic E, Matic K, Tunjic Vukadinovic N, Vuk Pisk S, et al. Chronic physical illnesses in patients with schizophrenia spectrum disorders are independently associated with higher rates of psychiatric rehospitalization; a cross-sectional study in Croatia. Eur Psychiatry. 2017;43:73-80.
264. Jansen L, van Schijndel M, van Waarde J, van Busschbach J. Health-economic outcomes in hospital patients with medical-psychiatric comorbidity: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(3):e0194029.

9. Životopis

Sandra Caratan rođena je 1969. u Splitu, gdje je završila osnovnu školu i jezičnu gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, Studij u Splitu, diplomirala je 1995. Pripravnički staž za doktore medicine obavljala je od 1996. do 1998. u KBC Split. Od 1998. do 2003. radila je u Kninu kao liječnik i časnik Hrvatske vojske u 72.bojni VP. Stručni poslijediplomski studij Hitna i intenzivna medicina završila je 2001. Od 2003. do 2007. kao zaposlenik Poliklinike Kovačević specijalizirala je psihijatriju u KBC Split, KBC Zagreb, KBC Sestre milosrdnice i Klinici za psihijatriju Vrapče. Od 2007. zaposlena je u Psihijatrijskoj bolnici Sveti Ivan u Zagrebu kao odjelni psihijatar na odjelu za biopsihosocioterapijsko liječenje psihoza i graničnih stanja i na Ženskom odjelu za produljeno liječenje te od 2017. godine u Dnevnoj bolnici za nepsihotične poremećaje. Od 2009. do 2015. bila je na edukaciji iz grupne analize i stekla zvanje grupnog analitičara te supervizora. Od 2012. do 2014. subspecijalizirala je psihoterapiju. Od 2017. u edukaciji je za edukatora grupne analize. Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora i Instituta za grupnu analizu. Aktivno poznaje engleski jezik, služi se njemačkim i talijanskim, svira klavir.

POPIS PUBLIKACIJA:

Caratan S, Todorić Laidlaw I, Mlinac Jerković K, Lončar Brzak B, Filipčić I, Aurer A. **Association of poor periodontal health in younger schizophrenia patients with a worsening of symptoms during remission: a prospective cohort study** // Alcoholism and psychiatry research: Journal on psychiatric research and addictions (2019) (prihvaćen za objavu)

Todorić Laidlaw I, Mimica N, Momčilović B, Jurasović J, Caratan S, Filipčić I, Vuk Pisk S, Bajić Ž, Drmić S. **Trace elements concentrations association with schizophrenia symptoms ; A cross-sectional study in Croatia**. // Psychiatria Danubina. 30 (2018) , 2; 164-171

Vuk Pisk S, Filipčić I, Bogović A, Milovac Ž, Todorić Laidlaw I, Caratan S. **Maligne bolesti i psihički poremećaji *Σ* prevalencija, mortalitet, terapijski izazov**. // Malignant *Diseases and Mental Disorders Σ Prevalence, Mortality, Therapeutic Challenge.* Socijalna psihijatrija 9/2017; 45

Kezić S, Britvić D, Caratan S, Goršić L, Ivezić E, Matić K, Filipčić I. **Day Hospital Treatment as a Missing Link for Single Patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): a Preliminary Study**. // Psychiatria Danubina. 2016; 28(2):184-7.

Milovac Ž, Santini M, Vuk Pisk S, Caratan S, Grošić V, Filipčić I. **Acute psychosis – anti-NMDA receptor encephalitis phase**. // Psychiatria Danubina. 2016; 28:301-303.

Todorić-Laidlaw I, Sušac J, Caratan S, Mimica N, Momčinovć B. **Multielement profile in schizophrenia**. // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 10/2015; 32 (Supplement)

Presečki P, Mihanović M, Silić A, Vuina Al, Caratan S. **Venlafaxine - quetiapine combination in the treatment of complicated clinical picture of enduring personality changes following PTSD in comorbidity with psychotic depression**. // Psychiatria Danubina. 2010; 22(2):360-2.