Povezanost parodontitisa s učinkom prve farmakoterapije ponavljajućeg velikog depresivnog poremećaja SSRI-ima - prospektivna kohortna studija

Jelavić, Silvana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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:127:435907

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

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

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Silvana Jelavić

POVEZANOST PARADONTITISA S UČINKOM PRVE FARMAKOTERAPIJE PONAVLJAJUĆEG VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA SSRI-IMA – PROSPEKTIVNA KOHORTNA STUDIJA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2022.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Silvana Jelavić

POVEZANOST PARADONTITISA S UČINKOM PRVE FARMAKOTERAPIJE PONAVLJAJUĆEG VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA SSRI-IMA – PROSPEKTIVNA KOHORTNA STUDIJA

DOKTORSKI RAD

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

Zagreb, 2022.



University of Zagreb

School of dental medicine

Silvana Jelavić

ASSOCIATION OF PERIDONTITIS WITH THE EFFECT OF THE FIRST PHARMACOTHERAPY OF RECURRENT MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WITH SSRI – PROSPECTIVE COHORT STUDY

DOCTORAL DISERTATION

Supervisors: Andrej Aurer, DMD, PhD

Igor Filipčić, MD, PhD

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“, Zagreb.

Disertacija je učinjena u suradnji Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“ u Zagrebu i Zavoda za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentori:
Izv. prof. dr. sc. Andrej Aurer
Prof. dr. sc. Igor Filipčić

Lektura (hrvatski jezik): Erika Žilić Vincetić, prof.
Lektura (engleski jezik): doc. dr. sc. Danijel Jelaš

Sastav povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskoga rada:

1. Prof.dr.sc. Darije Plančak, predsjednik
2. Izv.prof.dr.sc. Darko Božić, član
3. Prof.dr.sc. Rudolf Gregurek, član
4. Prof.dr.sc. Zoran Zoričić, zamjena

Datum obrane rada: 4. ožujka 2022.
Rad sadrži: 156 stranica
26 tablica
34 slike
2 CD-a

ZAHVALA

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli u izradi disertacije.
Disertaciju posvećujem Ledi.

SAŽETAK

Veza između etiologije, simptoma, biokemijskih procesa i odgovora na liječenje velikog depresijskog poremećaja (VDP) još uvijek nije dovoljno objašnjena. Učinkovitost antidepresiva nije zadovoljavajuća kod gotovo 50% bolesnika. Učinak tih lijekova je slabiji kod osoba s VDP koji su prije liječenja imali povišene razine proupalnih citokina. Više je istraživanja ukazalo da bi parodontitis mogao biti čimbenik terapijske rezistencije putem povišenja razine proupalnih citokina kao što su IL-1b i IL-6, odnosno promjenom djelovanja SIPSS i smanjivanjem serotoninske aktivnosti u mozgu.

Hipoteza našeg istraživanja bila je da su parametri stanja parodonta povezani sa slabijim učinkom farmakoterapije VDP SIPPS nakon tri i šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima. Proveli smo prospektivnu kohortnu studiju u trajanju od šest mjeseci u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu. Glavni ishod bila je promjena u ukupnom rezultatu HAM-D17. Glavna neovisna varijabla bilo je stanje parodonta pri početku liječenja.

Našim istraživanjem djelomično smo potvrdili hipotezu prema kojoj je parodontitis povezan sa slabijim učinkom farmakoterapije VDP SIPPS nakon tri i šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima. Nakon prilagodbe za sve te čimbenike učinak liječenja, mjeren ukupnim rezultatom HAM-D17, rezultatom podljestvice glavnih depresivnih simptoma, dimenzije depresije i anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 bio je statistički značajno nelinearno povezan s CAL. Nepovoljan učinak CAL na liječenje VDP počinjao je približno oko vrijednosti od 4,5 mm. Ta korelacija nije bila posredovana proupalnim citokinima IL-6 i TNFα.

Ovo istraživanje doprinosi boljem razumijevanju patogeneze VDP i parodontitisa kao komorbiditeta koji je povezan sa slabijim učinkom liječenja VDP. Parodontitis može imati prediktivni značaj u liječenju VDP SIPPS-ima.

Ključne riječi: veliki depresivni poremećaj, parodontni status, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SUMMARY

The association between etiology, symptoms, biochemical processes and responses to the treatment of MDD is still not sufficiently explained. The efficacy of antidepressants is not satisfactory in nearly 50% of patients. The effect of these drugs is weaker in patients with MDD who had elevated proinflammatory cytokine levels prior to the treatment. several studies have shown that periodontitis may be a factor in therapeutic resistance by increasing proinflammatory cytokine levels such as IL-1b and IL-6, that is by modifying SIPSS activity and reducing serotonin activity in the brain.

The hypothesis of our study was that periodontal parameters are associated with a weaker effect of pharmacotherapy of MDD with SSRI after three and six months of treatment, independently of other clinical, vital and sociodemographic parameters. We performed a six-month long prospective cohort study at Psychiatric Hospital "Sveti Ivan". The main outcome was the change in the overall score of HAM-D17. The main independent variable was the condition of the periodont.

In our studies, we partially confirmed the hypothesis that periodontitis was made weaker by the performance of VDP SIPPS pharmacotherapy after three and six months of treatment, independent of other clinical, vital, and sociodemographic parameters. After adjusting for all treatment effects, the overall results of HAM-D17 were measured, and the results were subjected to major depressive symptoms, dimensions of depression, and anxiety from the four-factor model HAM-D17 was statistically safe with CAL. The adverse effect of CAL in the treatment of VDP starts at approximately 4.5 mm. This correlation was not mediated by the proinflammatory cytokines IL-6 and TNFα.

This study contributes to a better understanding of the pathogenesis of VDP and periodontitis as a comorbidity associated with a weaker effect of VDP treatment. Periodontitis may have predictive significance in the treatment of VDP SIPPS.

Keywords: major depressive disorder, periodontal status, selective serotonin reuptake inhibitors.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1

1.1. Veliki depresivni poremećaj 2

1.1.1. Etiologija depresije 2
1.1.2. Depresija i medijatori upale 6
1.1.3. Neurotrofna etilogija depresije 8
1.1.4. Klinička slika i dijagnoza depresije 8
1.1.5. Psihofarmakološko liječenje depresije 10
1.1.6. Izostanak terapijskog odgovora i terapijska rezistencija 12

1.2. Parodontna bolest 14

1.2.1. Patogeneza parodontitisa 14
1.2.2. Sistemne bolesti kao čimbenici rizika 14
1.2.3. Klasifikacija parodontitisa 15
1.2.4. Kronični paradontitis 15
1.2.5. Agresivni parodontitis 16

1.3. VDP i parodontna bolest 17

2. HIPOTEZA 19

3. CILJEVI RADA 19

3.1. Opći cilj 19

3.2. Specifični ciljevi 19

4. ISPITANICI I METODE 20

4.1. Ustroj istraživanja 20

4.2. Etika 20

4.3. Ciljana populacija 20

4.3.1. Vrsta uzorka 21
4.3.2. Veličina uzorka 21

4.4. Glavni ishod 21

4.5. Sekundarni ishodi 22

4.6. Neovisne varijable 23

4.7. Mogući medijatori povezanosti parodontitisa i slabljenja remisije 24

4.8. Ostale varijable za opis uzorka iz ciljane populacije 24

4.9. Zbunjujuće varijable 25

4.10. Prikupljanje podataka 25

4.10.1. Plan prikupljanja podataka 26

4.11. Statistička analiza podataka 27

5. REZULTATI 29

5.1. Karakteristike ispitanika pri uključivanju 29

5.1.1. Težina simptoma VDP 32

5.1.2. Kvaliteta života i opće funkcioniranje *35*

5.2. Postojanje i težina parodontitisa na uzorku bolesnika liječenih SIPPS 39

5.2.1. Stanje parodonta *39*

5.2.2. Povezanost parodontnih parametara *41*

5.3. Povezanost postojanja i težine parodontitisa s težinom VDP 43

5.4. Povezanost proupalnih citokina s težinom VDP.....52

5.5. Povezanost proupalnih citokina s težinom parodontitisa.....58

5.6. Ishodi liječenja VDP 60

5.6.1. Nakon tri mjeseca liječenja..... *60*

5.6.2. Nakon šest mjeseci liječenja..... *62*

5.6.3. Ukupni ishodi liječenja *64*

5.7. Povezanost parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP 73

5.7.1. Ukupna težina simptoma VDP *73*

5.7.2. Dimenzije VDP iz četverofaktorskog modela..... *83*

5.8. Povezanost proupalnih citokina s učinkom farmakoterapije VDP.....98

5.9. Medijacijski učinak proupalnih citokina na povezanost parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP 105

5.9.1. Ukupni rezultat HAM-D17..... *107*

6. RASPRAVA 117

6.1. Kratki pregled najvažnijih rezultata 117

6.2. Povezanost VDP i parodontitisa.....117

6.3. Povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s težinom VDP...118

6.4. Povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s postojanjem i težinom parodontitisa 120

6.5. Povezanost postojanja i težine parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP SIPPS-a nakon tri i šest mjeseci liječenja 120

6.6. Medijacijski učinak proupalnih citokina IL-6 i TNFα.....122

6.7. Ograničenja istraživanja 123

7. ZAKLJUČAK 124

8. LITERATURA..... 125

9. PRILOZI 147

9.1. Popis tablica 147

9.2. Popis slika 149

10. ŽIVOTOPIS……...154

Popis oznaka i kratica

ACME	Prosječni kauzalni medijacijski učinak (od engl. *Average Causal Mediated Effect*)
ACTH	Adrenokortikotropni hormon
API	Aproksimalni plak indeks
b	Nestandardizirani koeficijent linearne regresije
C	Koeficijent kvantilne regresije
CFI	Uporedni indeks slaganja (od engl. *Comparative Fit Index*)
CGI	Ljestvica globalne kliničke procjene (od engl. *Clinical Global Impression*)
CRF	Čimbenik oslobađanja kortikotropina (od engl. *corticotropin realising factor)*
CREB protein)	Ekspresijski transkripcijski čimbenik(engl. cAMP response element binding
CRP	C-reaktivni protein
DST	Deksametasonsupresijski test
FDR	Stopa lažnih otkrića (od engl. *False discovery rate*)
GAF	Globalna procjena funkcionalnosti (od engl. Global assessment of functioning)
HAM-D17	Hamiltonova ljestvice depresije-17
HHA	Hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda
IKR	Interkvartilni raspon
IL-6	Interleukin 6
IP	Interval pouzdanosti
IPIP-50	Upitnik crta ličnosti (od engl. *International Personality Item Pool)*
ITM	Indeks tjelesne mase (kg/m^2)
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest

LA	Gubitak pričvrstka (od engl. *Loss of attachment*)
MADRS	Montgomery-Asberg ljestvica depresije
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
n	Veličina uzorka
NF kapa B	Nuklear faktor kapa B
NNFI	Nenormirani indeks slaganja (od engl. *Non-normed fit indeks*)
NPY	Neuropeptid Y
OR	Omjer izgleda (od engl. *Odds ratio*)
p	Statistička značajnost
PBI	Indeks krvareće papile (od engl. *Papilla bleeding index*)
PD	Dubina parodontnih džepova
r	Standardizirana veličina učinka uz Wilcoxonov test
R^2	Koeficijent multiple determinacije
R^2*	Proporcija rezidualne varijance (varijance neobjašnjene modelom) koju objašnjavaju nemjerene zbunjujuće varijable
R^2~	Proporcija ukupne, originalne varijance objašnjene nemjerenim zbunjujućim varijablama
REC	Recesija gingive
RMSEA	Korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (od engl. *Root mean square error of aproximation*)
RSWG	Radna grupa za remisiju shizofrenije (od engl. *Remission in Schizophrenia Working Group*)
SF-36	Kratki oblik generičke ljestvica kvalitete života (od engl. *Short form*)
SIPPS	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SRMR	Standardizirani rezidual korijena srednjeg kvadrata (od engl. *Standardized root mean square residcual*)
ss	Stupnjevi slobode

TLI	Tuckerov i Lewisov indeks
TNFα	Faktor tumorske nekroze α
VAS	Vizualno analogna ljestvica (od engl. *Visual analogue scale*)
$\bar{x}$	Aritmetička sredina
α	Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije
τ_b	Kendallov tau b koeficijent korelacije
φ	Fi koeficijent povezanosti
X^2	Hi-kvadrat
ω	Omega koeficijent pouzdanosti
ω^2	Kvadirana omega dana kao standardizirana mjera veličine učinka

1. UVOD I SVRHA RADA

Učinkovitost liječenja VDP-a nije zadovoljavajuća. Dobro je dokumentirano da sistemska upala može igrati važnu ulogu u ishodima liječenja VDP-a. Parodontna bolest je sistemsko upalno stanje, ali mi kao psihijatri često previdimo ovu medicinsku popratnu bolest. Njegova je prevalencija čak 46% populacije starije od ≥ 30 godina, i njegov potencijal da utječe na ishode liječenja VDP-a se ne treba zanemariti. Postoji bogata literatura o utjecajima VDP-a na parodontalne bolesti, ali studija koje su ispitivale suprotno su malobrojne. Postoji nekoliko teorijskih rukopisa o ovoj "dvosmjernoj" hipotezi, ali empirijske studije su rijetke. Mogući negativni učinak parodontalne bolesti na ishod liječenja VDP-a važan je iz kliničkih razloga. Parodontalna zdravstvena skrb je pristupačna i neinvanzivna mogli bi ju bolje koristiti. Važnost je i s teoretske perspektive. Teška parodontalna bolest, kao i druge kronične tjelesne bolesti, često su kriterij isključenja u studijama na VDP, a posebno u kliničkim ispitivanjima antidepresivne terapije, a to može biti jedan od razlog onoga što prepoznajemo kao kolektivnu prazninu u znanju na učinke kronične tjelesne bolesti i posebno parodontalne bolesti, na ishode liječenja i prognozu VDP-a (takozvana "dvosmjerna" hipoteza).

Temeljna pretpostavka ovog istraživanja je da upalna etiologija oba stanja imaju utjecaj na učinkovitost liječenja depresije SIPPS-ma. U složenim dvosmjernim intereakcijama neurološkog i imunološkog sustava, komorbiditeti koji su povezani s povišenim koncentracijama proupalnih citokina mogu utjecati na težinu i kliničku sliku depresivnog poremećaja, a bihevioralne značajke depresivnog poremećaja mogu biti značajne u etiologiji parodontitisa. Učinak antidepresiva slabiji je kod osoba koje su prije liječenja imale povišene koncentracije proupalnih citokina.

Studije direktne usporedbe učinkovitosti različitih antidepresiva u tretmanu VDP povezane s upalnim stanjima su malobrojne te su potrebna nova istraživanja prilagođena subpopulaciji depresivnih bolesnika koji su zbog upalnih stanja (komorbiditeta) potencijalno rezistentni na antidepresivnu terapiju. Integrirajući monoaminsku i upalnu etiologiju depresije, SIPPS koji u zadovoljavajućoj plazmatskoj koncentraciji direktno smanjuju oslobađanje proupalnih citokina regulirajući serotoninsku transmisiju, mogu pomoći u istraživanju molekularnih mehanizama serotoninske transmisije kod kroničnih upalnih stanja kao što je parodontitis.

1.1. Veliki depresivni poremećaj

Veliki depresivni poremećaj (VDP) je heterogeni mentalni poremećaj velike učestalosti, povezan je s visokim stopom invalidnosti i povećanom smrtnošću. Manifestira se kognitivnim, afektivnim i fizičkim simptomima, karakterizira ga povratni i često kronični tijek (1–3). Procjenjuje se da 350 milijuna ljudi u svijetu boluje od VDP. Globalna prevalencija depresije je od 8 do 12% (4). Prevalencija tijekom života je 10-15% , a učestalost je dva puta veća kod žena nego kod muškaraca (5). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji depresija će 2030. godine biti vodeći uzrok invaliditeta i glavni poremećaj na ljestvici opterećenja svim bolestima (2). Depresivni poremećaj se klasificira prema važećoj psihijatrijskoj klasifikaciji MKB-10 u na blagi, umjereni i teški koji može biti sa ili bez psihotičnih simptoma, a može se manifestirati jednom depresivnom epizodom ili ponavljanim depresivnim epizodama. Glavni simptomi depresivnog poremećaja su: depresivno raspoloženje, gubitak interesa u uobičajenim aktivnostima i smanjena životna energija. Česti, sporedni simptomi su: poremećaj apetita, poremećaj koncentracije, poremećaj pažnje, smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje, ideje krivnje i bezvrijednosti (MKB-10). Dijagnoza depresije opisane od F32 do F33 postavlja se uvijek kada je zadovoljen kriteriji minimalnog broja simptoma potrebnih za postavljanje dijagnoze i kriterij minimalnog trajanja simptoma, od minimum dva tjedna uz procjenu težine epizode (6). Pri postavljanju dijagnoze potrebno je isključiti druga stanja i tjelesne bolesti koje se mogu manifestirati depresivnom simptomatologijom: demencije i druge neurološke bolesti i stanja, infektivne, upalne, endokrine, metaboličke, kardiovaskularne i respiratorne bolesti (7,8). Lijekovi poput kortikosteroida, hormonalne terapije, nekih antihipertenziva i antikonvulziva također mogu izazvati depresiju (9,10). Unipolarni depresivni poremećaj (VDP) treba razlikovati od depresivne epizode kod bipolarnog afektivnog poremećaja (11). Skup povezanih simptoma, njihov intenzitet i trajanje te stupanj funkcionalnog oštećenja koje uzrokuju razlikuje depresivni poremećaj od fizioloških oscilacija raspoloženja u zdravih osoba (12,13).

1.1.1. Etiologija depresije

Depresivni poremećaj je složeni klinički entitet koji bez obzira na rastući broj znanstvenih istraživanja koja uključuju i međuodnos neuroanatomskih, neuroendokrinih, neuroimunoloških i genetskih čimbenika ostaje etiološki nejasan (14,15). Etiopatogeneza uključuje biološke, psihološke, genetske i socijalne faktore koji djeluju na različitim razinama.

1.1.1.1 Biološka etiologija depresije

a) Neurotransmiterska etiologija depresije

Monoaminska hipoteza depresije jedna je od najstarijih biologijskih teorija depresije koja kao uzrok depresije u centar patogeneze stavlja sniženu koncentaciju ili disfunkciju monoaminskih neurotransmitera: serotonina, noradrenalina i dopamina, u SŽS. Na ovoj hipotezi temelji se djelovanje većine danas dostupnih antidepresiva (16,17). Serotonin se stvara u jezgri rafe u moždanom deblu, iz prekusora aminokiseline triptofana. Serotonin sudjeluje u regulaciji brojnih funkcija poput raspoloženja, apetita, spavanja, kognicije ili kontrole impulsa i agresivnosti (18). Nakon oslobađanja iz presinaptičkog neurona veže se na presinaptičke i postsinaptičke receptore, a do danas ih je identificirano više od deset, primjerice 5-HT_{1A}, 5-$HT_{1B/D}$, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_5, 5-HT_6, 5-HT_7. Disfunkcija serotoninskog sustava povezuje se sa simptomima drugih psihičkih poremećaja ovisno o regiji SŽS gdje nastaje a u fenomenologiji depresije povezuje se sa kompulzivnim simptomima (19), poremećajem apetita i anksioznim simptomima. (20). Djelovanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS-a) u liječenju depresije na način da blokiranjem serotoninskog transportera dovodi do povećanja koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini te kaskadnoj reakciji na postsinaptičke i presinaptičke receptore temelj je učinka SIPPS-a (21). Noradrenalin se sintetizira u noradrenergičkim neuronima u locusu ceruelusu u ponsu iz aminokiseline tirozina kao prekursora. Lučenje noradrenalina iz neurona regulirano je aktivacijom presinaptičkog α-2 autoreceptora, dok postsinaptički noradrenalin djeluje na čitav niz adrenergičkih receptora, uključujući α_1, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 i β_3 receptore (22). Disfunkcija noradrenergičke transmisije u depresiji povezuje se sa poremećajem pažnje, gubitkom energije i nemogućnosti uživanja u aktivnostima koje su ranije veselile. Sinteza dopamina odvija se u dopaminergičkim neuronima substancije nigre u strijatumu iz prekursorske aminokiseline tirozina. Dopamin se veže za presinaptički D_2 i postsinaptičke D_1, D_2, D_3, D_4 i D_5 receptore. Dopamin regulira motoričku aktivnost, sustav nagrade, kogniciju, emocije, sekreciju prolaktina, a dopaminergički putevi nalaze se i u regijama SŽS-a u kojima funkcija dopamina još nije istražena (18). Redukcija neurotransmisije dopamina u prefrontalnom korteksu SŽS koja je prisutna kao VDP povezuje se sa simptomima gubitka motivacije, nagrade i osjećaja zadovoljstva (23,24). Aktivacija ili inhibicija neurotransmitera u neuronskoj mreži prefrontalnog korteksa značajno je modulirana monoaminskim projekcijama iz moždanog debla (25). Nekoliko prefrontalnih i limbičkih krugova implicira afektivnu regulaciju

uključujući ventromedijalni prefrontalni korteks, lateralni orbitalni prefrontalni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks, prednji cingularni korteks, ventralni strijatum uključujući i nukleus acumbens, amigdalu i hipokampus. Osim što ove regije reguliraju učenje, misaono pamćenje, izvršne funkcije, emocije i sustav nagrade, njihova disregulacija povezuje se sa razvojem depresivnog poremećaja i učinkom antidepresiva (26). NMR studije su potvrdile smanjen hipokampalni volumen kod oboljelih od VDP (27). Uzroci hipokampalne atrofije, gubitak postojećih neurona, retrakcija dendrita i redukcija neurogeneze nije do kraja razjašnjena (12). Strukturne i stanične promjene hipokampalnih neurona rezultiraju depresivnim raspoloženjem i smetnjama pamćenja (15,28). Hipokampus je jedna od nekoliko regija mozga u kojoj se događa neurogeneza tijekom života, a hipokampalna neurogeneza je preduvjet za terapijski odgovor antidepresivne terapije. Jedna od važećih hipoteza je da je antidepresivni učinak lijekova koji podižu razinu monoamina u ovim regijama mozga osim što dovode do normalizacije razine monoamina, reguliranja neuronskih krugova koji su uključeni djeluju na genetsku ekspresiju, otpuštaju neutrotrofne faktore koji stimuliraju neurogenezu i povećavaju hipokampalni volumen (29).

b) Neuroendokrina etiologija depresije

Neuroendokrina hipoteza depresije u osnovu razmatranja uzroka depresije stavlja poremećaj i disfunkciju endokrinološkog sustava koji je u složenoj interakciji sa neurološkim i imunološkim sustavom. Istraživanja pokazuju da su kod depresivnih pacijenata povišene razine serumskog kortizola, negativne su vrijednosti deksametazon supresijskog testa (DST) i povišene su razine čimbenika oslobađanja kortikotropina (CRF) u cerebrospinalnoj tekućini (30–32). Ovaj neuropeptid je ključan u pokretanju niza endokrinih, imunih i neuroloških reakcija kao odgovor na stres koji može biti definiran kao somatski, poput traume ili infekcije ili psihološki stres koji može biti akutni ili kronični. Stres potiče lučenje čimbenika oslobađanja kortikotropina (CRH) u hipotalamusu (33) što dovodi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) hipofize te konačno do povećanog lučenja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde (34). Povećane razine serumskog kortizola inhibiraju daljnje lučenje CRH i time se uspostavlja mehanizam povratne sprege. U akutnim stresnim stanjima uloga glukokortikoida je adaptivna. Aktivacijom simpatičkog živčanog sustava i akutnih hormona stresa (adrenalin i noradrenalin) nastoji pripremiti i obraniti organizam od posljedica akutne psihičke i fizičke traume i dovodi do aktivacije proupalnih citokina (34) (35). U stanjima kronične traume kao što je dugotrajni stres dolazi do poremećaja u regulaciji izlučivanja kortizola i njegova negativna uloga dolazi

do izražaja. Depresivni poremećaj uzrokuje hipersenzitivnost HHA osi što rezultira dugotrajnim povišenim razinama kortizola i može se definirati kao kronično stresno stanje. Kortizol je povišen u plazmi, slini i mokraći depresivnih ljudi (36). Još u 19. stoljeću Tomas Addison na primjeru pacijenta ukazuje na povezanost glukokortikoida s imunološkim sustavom (37). Besedovsky i suradnici prepoznaju da endogeni glukokortikoidi utječu na prekomjernu aktivaciju imunološkog sustava i tako mehanizmom negativne povratne sprege sprečavaju vlastitu prekomjernu aktivaciju (38). Ta dvosmjerna povezanost između neurohormonalnog i imunosistema istraživanjima Blaloka i suradnika povezuju citokine i glukokortikode ukazujući da u određenim okolnostima imaju ne tako različitu ulogu (39). Daljnja istraživanja pokazala su da imunosistem putem citokina utječe na sekreciju glukokortikoida djelovanjem na HPA os, ali i na hipotalamus (40,41).

U kroničnim stanjima stresa kao što su psihički poremećaji, uključujući depresiju, zbog utjecaja dugotrajno povišenih razina hormona stresa (hiperkortizolemija) i dugotrajnog djelovanja glukokortikoida i kateholamina, aktivacijom makrofaga, dendritičkih stanica, mikroglije, adipocita, endotelnih stanica te sekrecijom pro i antiupalnih citokina (42) (43) dolazi do preusmjeravanja imunoreakcija iz Th1 u Th2 tip (44) i može se zamijetiti supresija nekih funkcija imunosustava (45). Imunosupresivni učinak čini se dovodi do stanja koje se karakterizira kao stanje kronične upale niskog stupnja (46,47). Stanje kronične upale dovodi do promjene senzitivnosti HHA osi i smetnje mehanizma negativne povratne sprege. Time se stanje i održava (48). Aktivacija imunološkog sustava od strane neuroendokrinog i simpatičkog živčanog sustava u mozgu, osim citokinima posredovana je i drugim neuropeptidima (49). Čimbenik oslobađanja kortikotropina (CRH), je centralni neuropeptid koji pokazuje povišene razine u cerebrospinalnoj tekućini depresivnih pacijenata i smatra se endogenim medijatorom u imunološkoj supresiji posredovanoj stresom (44). Povišene razine CRH dovode do pada produkcije specifičnih IgM i IgG globulina djelujući preko različitih skupina limfocita, dovode do porasta IL-1 u mozgu, down regulacije imunološkog sustava i down regulacije CRH1 i CRH2 receptora posebice u području amigdala. Antagonisti CRH1 receptora pokazuju antidepresivni učinak i dovode do normalizacije HHA-osi (50). Aktivacija imunološkog sustava endokrinim promjenama u VDP posredovana je i simpatičkim sustavom aktivacijom β adrenergičkih receptora neuropeptidom Y (NPY) koji se nalazi zajedno sa noradrenalinom u simpatičkom završetku djeluje na supresiju staničnog imunološkog odgovora (51).
Suprotno, kortizol globalno djeluje imunosupresivno i stanja kao što su akutne i kronične infekcije ili druga somatska stanja koja dovode do hiperkoritizolemije kroz etiologiju kroničnih

upalnih promjena povezana su sa razvojem depresije (52,53). Obilježja takvih depresivnih stanja su: slabost, gubitak apetita i gubitak težine, umor, poremećaj spavanja, psihomotorna retardacija, gubitak libida, kognitivne promjene, gubitak interesa za socijalnim odnosima (54). Kortizol i neposrednom djelovanjem na receptore neurona može uzrokovati niz promjena u njegovoj funkciji, primjerice povećati pohranu neurotransmitera u neurone, mijenjati intra i ekstracelularnu koncentraciju natrija u neuronu ili smanjiti transport biogenih amina povećanjem aktivnosti intraneuronalne ATP-aze i drugih enzimskih sustava. U konačnici povišene vrijednosti kortizola dovode do redukcije proliferacije glija stanica, gubitka hipokampalnog volumena i atrofije (55).

c) Upalna etiologija depresije

Monoaminskom, serotoninergičkom hipotezom VDP nije bilo moguće objasniti sve aspekte depresivnog poremećaja. Izostanak terapijske učinkovitosti antidepresiva koji djeluju na koncentaciju monoamina, depresivni pomak pri davanju lijekova koji imaju učinak na imunološki sustav (npr. interferon), porast upalnih parametara u krvi i CSL (cerebrospinalnom likvoru) u depresivnim stanjima unatoč ostalom zdravlju (56). Pojava simptoma depresije kod infektivnih bolesti u centar interesa dovodi upalnu etiologiju depresije (57). Kroz upalnu etiologiju i aktivaciju imunološkog sustava VDP se dovodi u vezu s različitim čimbenicima, kao što su: stres, debljina (58) ili socijalna izolacija. Čest je komorbiditet različitim upalnim i autoimunim bolestima (59,60), kardiovaskularnim bolestima (61), diabetesom (62), astmom (63), Huntingtonovom bolesti (64) i malignim bolestima (65), a može biti povezana i s progresijom kroničnih upalnih bolesti i stanja (66). Akitivacija imunološkog sustava kod VDP uključuje porast cirkulirajućih stanica upale (limfociti i fagociti), porast proteina akutne faze upale kao što je C-reaktivni protein (CRP) i porast proupalnih citokina: TNF α; IL-6 i IL-1β (5). Uloga citokina u etiopatogenezi VDP je dobro poznata, ali točan mehanizam kojim je imunološki sustav povezan s depresivnim simptomima nije dovoljno razjašnjen (67).

1.1.2. Depresija i medijatori upale

Citokini su različita skupina polipeptidnih molekula koji imaju važnu ulogu u komunikaciji između neurološkog i imunološkog sustava, a u SŽS imaju ulogu u aktivaciji, diferencijaciji preživljavanju neurona tijekom neuralnog razvoja. Dijele se na proupalne (IL-1, IL-6 i TNF a), protuupalne (IL-4, IL-10 i IL-3) i hematopoetske citokine koji sudjeluju u diferencijaciji krvnih

stanica. Nastaju u makrofagima i T1 i T2 limfocitima. Th1 posreduju u staničnoj imunosti i produciraju citokine IL-1αi IL-1β, IL-2, interferon-γ(IFN-γ) te TNF- βi IL-12, dok Th2 posreduju u humoralnoj imunosti te produciraju citokine poput IL-4, IL-6 i IL-10 (68). Brojna su istraživanja promatrala različite citokine i danas se VDP najviše povezuje s proupalnim citokinima: IL-1β,IL-6 i TNF-α (69). Akutne stresne reakcije dovode do porasta IL-6 i IL-1β koji imaju adaptivnu ulogu u aktivaciji imunološkog sustava (prirođeni i stečeni imunitet) u obrani organizma. VDP čini se dovodi do stanja kronične upale aktivacijom makrofaga, dendritičnih stanica, mikroglije, adipocita i endotelnih stanica na otpuštanje citokina. Citokini koji su najsnažnije povezani sa stanjem kronične upale su IL-1β; IL-6 i TNF α i taj je proces posredovan nuklearnim faktorom kapa B (NF-κB) koji ima značajnu ulogu u ekspresiji gena bitnih za stvaranje urođenog i adaptivnog imunološkog odgovora. Uobičajeni put aktivacije citokina je da patogen zauzme receptor na sekrecijskim stanicama za citokine i daljnjim kaskadnim reakcijama proizvodi se patogen-specifičan proupalni citokin.

Alarmini su endogene molekule koje signaliziraju molekularna oštećenja (npr. aneksini, defenzini) izlučuju stimulirani leukociti i epitelne stanice i bez oštećenja tkiva ili infekcije i nakon što su otpušteni u međustanični prostor djeluju kao citokini i aktiviraju stanice prirođene imunosti te regrutiraju antigen-prezentirajuće stanice. Ključna je njihova sposobnost da povećanjem prirođenog imunološkog odgovora posredno djeluju na stečenu imunost. Alarmini regrutiraju nezrele dendritične stanice (mikroglije i astrocita) i prezentiraju ih nezrelim T-imfocitima dovodeći do nekontrolirane proliferacije potičući kroničnu upalu i autoimune reakcije (69). U alarmine se ubrajaju uz HMBG1; HSPs protein toplinskog šoka, neki citokini npr IL-1 α i IL-33. Alarminima potaknuta imunološka reakcija bez potencirajućeg patogena zove se i sterilna i čini se da upalnu etiologiju ne samo depresije nego i drugih psihičkih poremećaja mogući mehanizam djelovanja (44).

Drugi način aktiviranja ekspresije citokina u VDP je aktivacija HHA osi i aktivacija α i β adrenergičkih receptora koji utječu na povećanje IL-1β i TNFα genskom ekspresijom preko nuklearnog faktora-κB i mitogenom-aktiviranom protein kinazom. Oba puta djeluju na ekspresiju i produkciju proupalnih IL-1β i TNFα. Aktivacijom simpatičkog živčanog sustava (SŽS) na periferiji dolazi do smanjenja djelovanja parasimpatikusa i njegovog antinflamatornog učinka (utjecaj na makrofage i smanjenje ekspresije IL-12 i TNF) te se neurovegetativnim dizbalansom mogu objasniti somatski simptmi depresije, ali i povezanost brojnih komorbiditetnih stanja. Aktivacija glukokortikoidnih receptora (GR) koji su nuklerani receptori

dovodi do inhibicije transkripcije i smanjenjenja izlučivanja proupalnih citokina (44) (70). Smanjenje broja, rezistencija i smanjenje osjetljivosti GR kao posljedica peristirajuće hiperkortizolemije dovodi do narušavanja mehanizma povratne sprege, perzistira stanje kronične upale i raste osjetljivost vulnerabilnih tkiva za druga oštećenja (16,17). Stanje neprekidne upale i dugotrajne izloženosti proupalnim citokinima povezano je sa poremećenom neurotransmisijom, oštećenjem neurogeneze i neuroplastičnosti i atrofijom hipokampusa i prefrontalnog korteksa (44,71).

1.1.3. Neurotrofna etilogija depresije

Neurotrofna etiologija depresije razmatra nalaze istraživanja da je moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) snižen kod osoba s neliječenom depresijom u poredbi sa zdravim osobama i onima koji su uzimali antidepresivnu terapiju (72). BDNF regulira neuroplastičnost u nekoliko moždanih regija uključujući hipokampus i prefrontalni korteks. Proupalni citokini i kortizol smanjuju koncentraciju neurotrofnih faktora smanjujući ekspresiju gena za sintezu BDNF i nerv-growth factor (53,73). Citokina etiologija dovodi se u vezu s neurotransmiterskom etiologijom, a serotoninergička neurotrasmisija je u centru istaživanja jer proupalni citokini IL-6 i TNFα aktiviraju enzim indolamin 2,3 dehidrogenazu (IDO) koja sudjeluje u razgradnji triptofana i ometa sintezu serotonina što dovodi do smanjenja koncentracije serotonina u mozgu i oksidativnog stresa sa neurotoksičnim učinkom i neurodegeneracijom. Paralelno s tim kortizol aktivira triptofan 2,3-dioksigenazu (TDO) koja potiče razgradnju triptofana i oksidativni stres. Koncept depresije kao neuroprogresivne bolesti koji uključuje neuroinflamaciju, oksidativni stres, metabolički disbalans, nedostatak neuroprotektivnih elemenata, oštećenje neuroplastičnosti i gubitak sinaptičke plastičnosti u konačnici ima povratni i progresivni tijek kroz etiologiju kronične upalne bolesti (73).

1.1.4. Klinička slika i dijagnoza depresije

Prema važećoj klasifikaciji MKB-10, depresivni poremećaj se definira kao depresivna epizoda (F32) i povratni depresivni poremećaj (F33), često se koristi naziv unipolarna depresija (74). Manifestira se: a) psihološkim i kognitivnim simptomima: sniženo raspoloženje, nedostatak interesa i motivacije, nesposobnost uživanja i anhedonija, apatija, oslabljena koncentracija i pažnja, poteškoće pamćenja, ambivalencija, osjećaj krivnje i pesimistična razmišljanja, osjećaj manje vrijednosti, razmišljanja o suicidu; b) bihevioralnim simptomima: socijalno povlačenje,

kompulzivno prejedanje, zlouporaba psihoaktivnih tvari, samozljeđivanje, iritabilnost; c) tjelesnim simptomima: opća slabost, osjećaj težine u rukama i nogama, promijene apetita, glavobolja, mišićna napetost, somatizacijske smetnje (75). Kada su psihomotorni simptomi izrazito naglašeni govorimo o agitiranoj ili inhibiranoj depresiji koja može dosegnuti katatonu sliku depresije. Atipična slika depresije karakterizirana je obrnutim vegetativnim simptomima praćenim hipersomnijom i hiperfagijom. Tu se locira i sezonska depresija kada se simptomi javljaju u jesen, a nestaju početkom proljeća. Kada su vodeći simptomi iz kruga neurovegetativnog disbalansa (poremećaj srčanog ritma i krvnog tlaka, cijanoza ekstremiteta, opstipacija, parastezije), a afektivno stanje je u pozadini govorima o maskiranoj depresiji. Pseudodementna klinička slika depresije prisutna je kada su naglašeni kognitivni simptomi u depresiji. Za razliku od demencije kod pseudodepresije simptomi su u pravilu naglo nastali i osoba je indiferentna prema njima. Ovu kliničku sliku ne treba zamijeniti sa depresijom u starijoj životnoj dobi kada su naglašene pritužbe na tjelesne simptome i hipohondrijske misli. Suicidalni rizik kod starijih osoba sa depresijom je viši nego u općoj populaciji i liječenjem se poboljšava socijalna prilagođenost (76). Postpartalna depresija manifestira se često atipičnim i miješanim simptomima kao što su anksioznost, iritabilnost i fobične smetnje dominiraju u odnosu nad depresivnim raspoloženjem. „Kontekstualna“ depresija označava depresivni poremećaj koji se događa u sklopu neke tjelesne bolesti ili nekog drugog psihijatrijskog poremećaja (77). Dijagnoza depresije sa psihotičnim simptomima postavlja se kada su prisutni osnovni simptomi depresije kojima su pridruže sumanutosti (najčešće krivnje i beznađa), halucinacije ili depresivni stupor.

Dijagnoza depresije postavlja se na temelju kliničke slike i važećih dijagnostičkih kriterija (MKB-10). Nove spoznaje o etiologiji bolesti dovele su promjena u klasifikaciji depresivnog poremećaja. DSM V u odnosu na DSM IV. Žalovanje se ne isključuje kao dijagnostički kriterij za depresivni poremećaj već se uvrštava kao jedan od stresnih faktora za razvoj depresije. Također su u skupinu depresivnih poremećaja uvršteni: poremećaj regulacije raspoloženja, perzistirajući depresivni poremećaj koji obuhvaća distimiju i kronični depresivni poremećaj i predmenstrualni depresivni poremećaj. Dodana su i dva nova obilježja raspoloženja: miješani i anksiozni a termin postpartalna depresija mijenja se u peripartalna jer se smatra da poremećaj raspoloženja počinje tijekom trudnoće a dijagnosticira se nakon poroda (DSM-V).

U kliničkoj praksi za kvantifikaciju težine depresije koristimo dijagnostičke skale. Jedna od najčešće upotrebljavanih i jedna od najpopularnijih skala za depresiju je Hamiltonova ocjenska skala za depresiju (HAM-D). Sastoji se od 21 i od 17 čestica a HAM-D17 je u mnogo češćoj upotrebi. Prema HAM-D17 smatra se da se radi o blagoj depresiji ako ukupan zbroj bodova ne

prelazi 18, umjereno teška depresija kvantificira se ako je zbroj bodova između 18 i 25, a o teškoj depresiji ako zbroj bodova prelazi 25 (78).

1.1.5. Psihofarmakološko liječenje depresije

Prema općim principima farmakološkog liječenja (postavljanje dijagnoze, laboratorijsko monitoriranje, prilagođenost antidepresiva pacijentu, redovitom kliničkom praćenju, individualizirani izbor antidepresiva) antidepresivi druge generacije zbog svoje učinkovitosti i podnošljivosti predstavljaju prvi izbor u liječenju depresije (79).

Iako su antidepresivi prve generacije: inhibitori monoaminooksidaze (IMAO) i triciklički i tetraciklički antidepresivi (TCA) bili podjednako učinkoviti u liječenju depresije, profil podnošljivosti i sigurnosti je značajno bolji kod antidepresiva koji djeluju preko monoamnskog sustava uključujući serotonin (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, SIPPS-i), noradrenalin (selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, IPPN), dopamin (npr. bupropion) i melatonin (npr. agomelatin). Tu su i dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRS-i), modulatori serotonina: antagonisti 5-HT2-receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina zatim inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, noradrenergički i specifični serotoninski antidepresivi i pojačivači ponovne pohrane serotonina (80). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPSI) antidepresivi su dobre učinkovitosti i dobre podnošljivosti čiji osnovni farmakološki mehanizam djelovanja je inhibicija ponovne pohrane serotonina vezivanjem za 5-HT transporter (SERT) i time koče ponovnu pohranu 5-HT u vezikule, povećavajući njegovu koncentraciju i na presinapsnim i na postsinapsnim receptorima. Na SERT-u postoji primarno i alosteričko mjesto vezivanja, a vezivanje lijeka na alosteričko mjesto pojačava vezivanje lijeka na primarnom mjestu što rezultira dugotrajnom inhibicijom pohrane 5-HT. Vezivanje lijeka na SERT u početku dovodi samo do porasta 5-HT u sinaptičkoj pukotini, a vremenom dolazi do desenzitacije i down regulacije 5-HT somatodendritičkih i presinapsnih inhibitornih autoreceptora s posljedičnim porastom aktivnosti raphe neurona, povećanjem sinteze 5-HT i njegova oslobađanja (81). Navedene promjene događaju se u različitim dijelovima središnjega živčanog sustava u kojima završavaju serotoninergički neuroni. U frontalnom korteksu povećavaju ekstracelularnu koncentraciju serotonina što se smatra važnim u liječenju depresije, u bazalnim ganglijima povećana koncentracija 5-HT djeluje na opsesivno kompulzivnu sliku, u limbičkom sustavu regulira i smanjuje anksioznost, a preko hipotalamusa na simptome poremećaja hranjenja (82). SIPPS-i povećavaju broj mineralokortikalnih i glukokortikoidnih receptora u hipokampusu i

uspostavljaju homeostazu HHA-osi što se smatra preduvjetom za djelovanje antidepresiva. Uspostava negativne povratne sprege HHA-osi povezuje se s normalizacijom imunoloških funkcija odnosno smirivanjem akutne upalne reakcije. SIPPS-i imaju imunomodulatorni učinak, dovode do porasta antinflamatornog citokina IL-10 a smanjuju oslobađanje proupalnih citokina IL-1 i IL-6 te smanjuju sintezu γ-interferona (83). Nakon nekoliko tjedana primjene SIPPS-i povećavaju neurogenezu u hipokampusu odraslih osoba, pospješuju oslobađanje neutrotrofnih čimbenika (BDNF engl. brain-derived neurotrophic factor) umanjujući učinke kortizola i sprečavajući odumiranje neurona. Regulacijom funkcije i ekspresije transkripcijskog čimbenika CREB-a (engl. cAMP respose element binding protein) s posljedičnim oslobađanjem neutrotrofnih čimbenika kao što je BDNF, SIPPS-i mogu utjecati na morfologiju, preživljavanje pa čak i na broj neurona u mozgu (84). Hipokampalna neurogeneza je jedan od osnovnih preduvjeta terapijskog odgovora i odgovorna je za normalizaciju HHA osi (85). SIPPS-i su prva terapija izbora u liječenju depresivnog poremećaja, ali i depresija u sklopu drugih poremećaja prvenstveno radi malih intereakcija sa drugim lijekovima (86). Povezanost depresije i kardiovaskularnih poremećaja lako je razumljiva jer već smanjena tjelesna aktivnost, pušenje i slabija suradljivost depresivnih pacijenata povećava rizik za kardiovaskularne bolesti. Oba stanja su povezana upalnim parametrima (IL-6,CRP), a stanje dodatno komplicira utjecaj antidepresivne terapije na kardiovaskularnu funkciju (produženi QT interval, povećana mogućnost malignih aritmija) (87). Učinkovitost SIPPS-a kod ove skupine bolesnika je jednaka, a zbog dobrog sigurnosnog profila i terapija su izbora kod ovih pacijenata (88). SIPPS-i su terapija izbora kod komorbiditeta depresivnog poremećaja i dijabetesa. Medioventralni hipotalamus ima važnu ulogu u regulaciji tjelesne težine i pod kontrolom je 5-HA sustava koji kontrolira osjećaj sitosti i tako regulira uzimanje hrane, olakšava kontrolu glukoze u krvi i blago smanjuju tjelesnu težinu (89). Uočene su povećane stope depresivnog poremećaja u bolesnika s endokrinim poremećajima u kojima je povišena razina kortizola. Hiperkortizolemija u subkliničkom obliku prisutna je u depresiji, a koncentracija kortizola u krvi se ne suprimira egzogenim unošenjem deksametazona (negativan DST-test). Depresivni poremećaj u Cushingovom sidromu povezan sa hiperkortizolemijom, a liječenjem primarne bolesti dolazi i do poboljšanja depresivnih simptoma. Ako se to ne dogodi treba uvesti antidepresivnu terapiju. Zanimljivo je da triciklički antidepresivi u takvih bolesnika dovode do pogoršanja simptoma, a terapija izbora su SIPPS-i (90).

Zajednička karakteristika svih SIPPS-a je inhibicija ponovne pohrane serotonina, ali se razlikuju u pogledu stupnja selektivnosti, sposobnosti vezanja za neurotransmitorske receptore i farmakokonetskim svojstvima (91). Pojedini SIPPS-i imaju različite učinke na ponovnu

pohranu dopmina i noradrenalina što ima određene implikacije u kliničkoj praksi. Fluoxetin osim što primarno djeluje kao SIPPS, inhibira ponovnu pohranu noradrenalina, ima učinak na serotoninske 5-HTc receptore, blokira sintetazu dušičnog oksida (14). Paroxetin se izdvaja po izraženijoj blokadi acetil-kolinskih receptora, sertralin značajnije inhibira ponovnu pohranu dopamina i ima učinak na sigma receptore. Citalopram i escitalopram imaju najmanji učinak na inhibiciju pohrane noradrenalina i dopamina, ali su dvostruko potentniji inhibitori pohrane serotonina (92). Fluvoxamin radi izraženije blokade CYP1A2 može utjecati na terapijske koncentracije drugih lijekova.

Ove farmakodinamske razlike definiraju izbor SIPPS-a u liječenju VDP. Terapijski učinak SIPPS-a očekuje se za dva do tri tjedna ovisno o težini depresivnog poremećaja odnosno pridruženog psihijatrijskog stanja i prisutnosti somatske bolesti (komorbiditeta).

1.1.6. Izostanak terapijskog odgovora i terapijska rezistencija

Učinkovitost antidepresivne terapije (mjereno HAM-D ili nekom drugom skalom za depresiju) definiramo kao remisiju kada je terapijski odgovor smanjenje depresivnih simptoma za više od 75%. Kada je prisutno poboljšanje simptoma između 50-75% govorimo o djelomičnom terapijskom odgovoru dok kod poboljšanja simptoma između 25 i 50% govorimo o minimalnom terapijskom odgovoru. O izostanku terapijskog odgovora govorimo kada je poboljšanje depresivnih simptoma manje od 25% (93).

Kada na dva antidepresiva, koja su data u odgovarajućoj dozi i dovoljno dugo vremena, ne dolazi do zadovoljavajućeg terapijskog odgovora govorimo o terapijskoj rezistenciji (94). Brojna istraživanja uključujući i STAR D studiju (95) dovela su sličnih zaključaka: 1/3 pacijenata na antidepresivnoj terapiji SIPPS-ima ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor definiran kao remisija za poboljšanje HAM-D veće od 50% u trajanju od dva tjedna.

Klinički korelati terapijske rezistencije (osim metodoloških) povezuju terapijsku rezistenciju i stariju dob gdje su učestalija komorbitetna stanja posebno kardiološke bolesti (96) cerebrovaskularne (97) i neurodegenerativne bolesti (98).

Depresivni poremećaj s psihijatrijskim komorbiditetima kao što su bolesti ovisnosti ili demencije mogu biti u podlozi terapijske rezistencije (99).

Pušenje, indukcijom citokroma CYP1A2 mijenjajući farmakokinetiku lijeka smanjuje terapijsku koncentraciju SIPPS-a u krvi (100).

Antihipertenzivi i mnogi drugi lijekovi kroz intereakcije preko CYP 450 mogu utjecati na koncentraciju SIPPS-a u krvi, njihovu bioraspoloživost i terapijski odgovor u liječenju depresije (101).

Istraživanja koja su promatrala terapijsku suradljivost i odgovor na liječenje pokazala su da 20% pacijenata propusti uzeti lijek četiri uzastopna dana tijekom devet tjedana (102), a 29.3% pacijenata odustane od SIPSS-a (103). Slabija terapijska suradljivost povezuje se sa nižim socioekonomskim statusom, mlađom dobi i težinom depresije. Kod pacijenata koji su odgovorili minimalnim poboljšanjem nakon 4 tjedna liječenja SIPPS-a, povećanje doze lijeka dovelo je do remisije dok kod pacijenata koji nisu zadovoljavajuće odgovorili nakon 4 tjedna, povećanje doze SIPPS-a nije imalo učinka na poboljšanje simptoma depresije (104). Novija istraživanja kao adekvatan terapijski pokušaj sugeriraju 12 tjedana liječenja SIPPS-ima (95). Težina depresije ili dužina trajanja depresivne epizode ne utječe na učinkovitost monoterapije SIPPS-ima (105).

1.2. Parodontna bolest

Parodontitis je kronična upala koja nastaje kao posljedica akutne upale (gingivitisa) izazvanog bakterijama plaka. Zahvaća dublje slojeve parodonta, alveolarnu kost, cement i parodontni ligament (106). Smatra se da je 47% odraslih zahvaćeno ovom bolešću no razlikuju se po obliku i težini destrukcije tkiva (107).

1.2.1. Patogeneza parodontitisa

Parodontitis je multifaktorijalna bolest, a bakterije plaka osnovni inicijator za razvitak parodontitisa. Periodontalnim patogenima smatraju se one bakterije koje pokazuju značajna biokemijska svojstva za patogenezu upalnih parodontnih bolesti kao naseljavanje (kolonizaciju) i koagregaciju (s jednom ili više bakterija stvaraju mješovite agregate i komplekse). Te bakterije kod slabe obrambene sposobnosti domaćina prodiru u gingivalni sulkus i tamo privremeno preživljavaju. Zajednica mikroba povezanih s ostalim organskim i anorganskim materijalima u polisaharidni matriks dovodi do stvaranja biofilma. Sazrijevanje i razmnožavanje bakterija u biofilmu dovodi do stvaranja bakterijskog plaka. U plaku mikroorganizmi izmjenjuju metaboličke produkte te faktore otpornosti i virulencije. Bakterijski plak nije dovoljan za destrukciju zubnog tkiva koju vidimo kod parodontitisa (108). Primarni uzrok parodontitisa jesu virulentne bakterije iz zubnog plaka i usne šupljine, ali imunološki sustav domaćina ima važnu ulogu u daljnjem razvoju bolesti. Prirođena imunost aktivira fagocite i prirodno ubilačke stanice te različite izvršne molekule kao što je C-reaktivni protein i komponente komplementa. Daljnjim slijedom dolazi do aktivacije polimorfonuklearnih leukocita, a u vezivnom tkivu aktiviraju se makrofagi koji produciraju proinflamatorne citokine i druge medijatore upale koji signaliziraju endotelnim stanicama da počnu stvarati specifične imunoglobuline. Razvija se stečena (specifična) imunost. Proupalni citokini sa kojima je paradontitis povezan: su IL-1, IL-6, IL- 8 i TNFα (109,110). Proupalni citokini putem matriksnih metaloproteinaza potiču kataboličke procese koji uzrokuju daljnju progresiju parodontitisa (111).

1.2.2. Sistemne bolesti kao čimbenici rizika

Čimbenici rizika putem citokina povezuju parodontitis s drugim sistemnim bolestima i stanjima. Aterosklerotske kardiovaskularne bolesti povezane su sa parodontitisom neovisno o drugim zajedničkim rizičnim faktorima kao što je debljina ili pušenje (112). Kod pacijenta s

teškim oblicima parodontitisa, parodontitis uzrokuje lokalni porast proupalnih citokina (IL-1β, IL-6 i TNFα) koji ulaze u sistemnu cirkulaciju, u jetri aktiviraju kaskadnu upalnu reakciju koja u konačnici pogoršava aterogenezu.

Oralne manifestacije šećerne bolesti uključuju smanjenu salivaciju i posljedičnu kandidiazu koja potiče i prolongira upalu vodeći u povećanje koncentracije proupalnih citokina kako kod DM tip 1 tako i diabetesa melitusa neovisnog o inzulinu (113). Loše regulirana glikemija čimbenik je rizika za nastanak i progresiju parodontitisa (114).

Druge sistemne bolesti: metabolički sindrom, opstruktivna plućna bolest, alergijske respiratorne bolesti, reumatoidni artritis, endokrini poremećaji, autoimune bolesti, osteoporoza i stanja: menopauza i pretilost (115) posredovanjem imunosustava stvaraju permisivne uvjete za progresiju parodontitisa (116). Odnos između ovih bolesti i stanja i parodontitisa može biti dvostran budući i parodontitis izaziva lokalni i sistemni upalni odgovor domaćina (117).

Stres na različite načine može utjecati na parodontitis i povezan je s povećanim rizikom za parodontnu bolest kroz promjene u ponašanju (povećano pušenje ili zanemarivanje oralne higijene), ali i imunosupresivni učinak stresa je čimbenik rizika za razvoj parodontitisa (118).

1.2.3. Klasifikacija parodontitisa

Parodontitis ima nekoliko različitih kliničkih manifestacija, javlja se u različitoj životnoj dobi i različite je stope progresije. Na osnovi ovih karakteristika 1989. klasificiran je kao predpubertentni, juvenilni (lokalizirani i generalirani) adultni i brzo progredirajući parodontitis (119).

Godine 1999. parodontitis je klasificiran kao kronični (120), agresivni (lokalizirani ili generalizirani, nekrotizirajući i parodontitis kao manifestacija sistemne bolesti (121).

Od 2017. paradontitis se klasificira kao: nekrotizirajući, parodontotis kao manifestacija sistemne bolesti i kronični i agresivni parodontitis (122).

1.2.4. Kronični paradontitis

Prema definiciji Američke akademije za parodentologiju težina bolesti se klasificira s obzirom na gubitak kliničkog pričvrstka (CAL) kao blaga (1-2mm CAL), srednja (3-4mm CAL) i teška

(≥5mm CAL). Kada se upala širi unutar potpornih tkiva zuba uz gubitak pričvrstka i alveolarne kosti, i posljedičnim stvaranjem džepova i/ili recesijom gingive govorimo o kroničnom parodontitisu koji je ireverzibilan (123). Podržavan je mikrobnim plakom i parodontno-patogenom florom, ali mehanizmi obrane domaćina kao i nasljedna podložnost pacijenta za razvoj bolesti igraju značajnu ulogu (124). Nerijetko prisutan je nalaz loše oralne higijene, a subgingivalni kamenac je prisutan na većini zahvaćenih mjesta. Tijek bolesti je spor, ali kontinuirane progresije, sa periodima akutnih egzacerbacija koje vode daljnjoj destrukciji i gubitku pričvrstka. Kliničke karakteristike kroničnog parodontitisa su upala gingive i njene marginalne promjene, stvaranje parodontnih džepova, krvarenje pri sondiranju iz gingivalnih džepova, smanjena otpornost paradontnog tkiva na sondiranje, gubitak pričvrstka, odnosno recesija gingive i gubitak alveolarne kosti, povećana pomičnost zubi i moguće ispadanje zuba (125).

1.2.5. Agresivni parodontitis

Agresivni parodontitis se može pojaviti u svim dobnim skupinama, a sastoji se od skupine rijetkih, često teških oblika koji brzo napreduju i često imaju svoju manifestaciju u ranoj životnoj dobi. Kao karakteristika agresivnog parodontitisa primijećena je tendencija javljanja bolesti unutar obitelji (126). Glavne značajke agresivnog parodontitisa su uz pojavnost u obitelj još da je medicinska anamneza bez osobitosti, brz gubitak pričvrstka i brz gubitak kosti, brz razvoj bolesti u odsutnosti prethodno razvijenog plaka (mala količina plaka koja nije u skladu s težinom mjerljive destrukcije) dovodi do toga da u relativno kratkom vremenu bolest postane klinički mjerljiva, a to ukazuje na infekciju visoko virulentnom mikroflorom, ali i *actinomycetemcomitans* je nađena u mnogim istraživanjima i smatra se da taj mikroorganizam ima ključnu ulogu poglavito u lokaliziranom agresivnom parodontitisu (127). Uklanjanje A.a. povezuje se s uspješnom terapijom i često uključuje dodatnu antibiotsku terapiju (128). Sekundarne osobine koje se još javljaju uključuju abnormalnosti fagocita, makrofaga helper reaktivnog fenotipa, uključujući povišenu razinu stvaranja PGE2, interleukina 1, IL-1β i TNFα kao odgovor domaćina na bakterijske endotoksine. Zanimljiva je karakteristika agresivnog parodontitisa da napredovanje gubitka pričvrstka i gubitka kosti može spontano prestati. Tijekom dijagnosticiranja agresivnog parodontitisa potrebno je isključiti prisutnost sistemne bolesti koja može oslabiti obranu domaćina i dovesti do destrukcije parodontnog tkiva.

1.3. VDP i parodontna bolest

Klinička opažanja i epidemiološke studije pokazuju da su stres (129), depresivnost i anksioznost potencijalni čimbenici (130) koji mogu utjecati na razvoj parodontne bolesti, štoviše da prisustvo depresivnog poremećaja utječe na ishod liječenja parodontitisa (131). Prevalencija i težina parodontitisa i VDP povezane su starijom životnom dobi (132,133), nižim socioekonomskim statusom (134,135), nižim stupnjem obrazovanja (136), pušenjem (137,138), i konzumacijom alkohola (139). Povećana stopa poremećaja raspoloženja prisutna je u mnogim sistemnim bolestima koje su poznati faktori rizika za paradontitis kao što je HIV infekcija, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, respiratorne bolesti, debljina i osteoporoza (140). Drugi faktori rizika kao što su loša prehrana, izostanak kretanja i tjelovježbe uz bihevioralne simptome depresije kao što je loša oralna higijena povećavaju podložnost organizma za razvoj mnogih komorbitetnih bolesti i stanja koja su povezana sa depresivnim poremećajem i utječu na razvoj i progresiju parodontitisa. S druge strane parodontitis može povećati rizik za depresiju kroz psihosocijalne učinke kao što su: sram, socijalna izolacija ili neugodni zadah (141).

Istraživanja koja povezuju stres i psihološke faktore s etiologijom depresije i parodontitisa nalaze da je stres povezan sa lošijim parodontnim satusom imunosupresivnim djelovanjem stresa (32). Stres potpomaže reaktivaciju latentne herpes virus infekcije koja je značajno povezana sa kroničnim parodontitisom (142), povezan je sa infekcijom Epstein-Barr virusom i citomegalovirusom koji su faktor rizika za agresivni parodontitis (143). Kronični stres aktivacijom adrenergičkog sustava i utjecajem na HHA os dovodi do stanja kronične upale i porasta proupalnih citokina i depresije (56). Depresija dovodi do disregulacije HHA-osi, hiperkortizolemije i porasta proupalnih citokina, podržavajući stanje kronične upale i na taj način utječe na pojavu i progresiju parodontitisa kod osoba koje su podložne za razvoj bolesti (144). Depresija je loš prognostički čimbenik za oporavak mukoze nakon traume ili liječenja parodontitisa. Bosch i suradnici (2007.) pronalaze da stanja poput depresije, smanjuju sposobnost cijeljenja i oporavka i utječu na ishod liječenja parodontitisa (145). Veći gubitak broja zubi u anamnezi bolesnika s depresijom može biti odraz podložnosti bolesnika za destruktivniji oblik parodontitisa tijekom depresivne epizode (146).

SIPPS-i, za razliku od drugih antidepresiva, reduciraju razinu proupalnih citokina, IL-1β, IL-6 i TNFα u serumu a stanja koja su povezana sa povišenim razinama proupalnih citokina kao što je pretilost i parodontitis utječu na težinu depresije. SIPPS-a su pokazali da imaju učinak na

upalne procese, a fluoxetin je pokazao supresivni učinak na upalni proces parodontitisa (147). U istraživanjima na miševima klomipramin, snažni serotoniski antidepresiv prve generacije nije pokazao učinak na paradontne strukture u animalnim studijama (148) dok tianeptin serotoninski blokator nove generacije značajno smanjuje gubitak alveolarne kosti u miševa (149). Downllati i sur (2010.) navode da tričiklički antidepresivi kojima pripada i klomipramin nemaju učinak na proinflamatorne citokine u usporedbi sa SIPPS-a (150).

Parodontni klinički parametri, razina stresa i markeri stresa kao što je kortizol, α amilaze i β endorfini značajno su povećani u slini oboljelih od parodontitisa (151). Stres i depresija su značajni indikatori težine parodontitisa (152), pacijenti s rapidno progresivnim parodontitisom imaju težu depresiju u poredbi sa pacijentima s kroničnim parodontitisom i bez parodontitisa (153). Žene na dugotrajnom bolovanju radi depresije imaju teže oblike parodontitisa i povišene razine IL-6 u cervikalnoj slini (154). Psihosocijalne značajke stresa npr. financijska nesigurnost i načini suočavanja sa stresom značajni su neovisni indikator rizika za teže oblike parodontitisa u odrasloj dobi (118). Stres, depresija i razine kortizola u slini bile su značajno povišene u pacijenata sa težim oblicima parodontitisa i većim brojem izgubljenih zubi kada su kontrolirani drugi čimbenici rizika kao što su dob, pozitivna obiteljska anamneza i oralna higijena (155). Konačno, uspješnost liječenja parodontisa slabija je kod pacijenata sa depresijom (131).

2. HIPOTEZA

Parodontitis je povezan sa slabijim učinkom SIPPS-a u VDP nakon šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Glavni cilj je ispitati povezanost parodontitisa s učinkom SIPPS-a u liječenju VDP.

3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi su:

1) Ispitati postojanje i težinu parodontitisa na uzorku bolesnika liječenih SIPPS;
2) Ispitati povezanost postojanja i težine parodontitisa s težinom VDP;
3) Ispitati povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s težinom VDP;
4) Ispitati povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s postojanjem i težinom parodontitisa;
5) Ispitati povezanost postojanja i težine parodontitisa s učinkom SIPPS-a na liječenje VDP nakon tri i šest mjeseci nakon prilagodbe za sve predviđene potencijalno zbunjujuće kliničke, vitalne i sociodemografske varijable;

6) Ispitati povezanost koncentracije proupalnih citokina IL-6 i TNFα s učinkom SIPPS-a na liječenje VDP nakon tri i šest mjeseci nakon prilagodbe za sve predviđene potencijalno zbunjujuće kliničke, vitalne i sociodemografske variable.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj istraživanja

Provedena je prospektivna kohortna studija. Nulto vrijeme početka praćenja bilo je određeno kao datum početka liječenja trenutne epizode VDP pomoću SIPPS-a. Nakon tri mjeseca liječenja napravljeno je prvo mjerenje ishoda. Ukupno trajanje praćenja bilo je šest mjeseci. Ispitivanje je provedeno u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu. Probir i uključivanje ispitanika provedeni su tijekom listopada i studenog 2018. godine. Završetak praćenja bio je u svibnju 2019. godine.

4.2. Etika

Plan ispitivanja odobrila su etička povjerenstva PB „Sveti Ivan“ i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nakon pruženih objašnjenja i pročitane obavijesti o ispitivanju, svi ispitanici potpisom su ovjerili dokument informiranog pristanka na sudjelovanje. Identitet uključenih ispitanika bio je poznat samo voditeljici ispitivanja. Svim drugim sudionicima ispitivanja identitet ispitanika bio je zakriven. To zakrivanje je provedeno tako što je prilikom uključivanja svakom ispitaniku voditeljica ispitivanja dodijelila brojčanu šifru na koju su se referirali svi drugi sudionici ispitivanja. Potpisani dokumenti informiranog pristanka koji sadrže osobne podatke ispitanika pohranjeni su i čuvani odvojeno od ispunjenih instrumenata za prikupljanje podataka. Ispitivanje je provedeno u skladu s doradom Helsinške deklaracije Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine (156) i načelima dobre kliničke prakse. Ispitanici kod kojih je bio utvrđen parodontitis bili su upućeni svom liječniku dentalne medicine radi liječenja.

4.3. Ciljana populacija

Ciljanu ispitivanu populaciju činili su bolesnici s dijagnosticiranim VDP u dobi od 30 do 65 godina liječeni SIPPS-a. Kriteriji uključivanja bili su: dijagnosticiran VDP (MKB-10:F32, F33), dob od 30 do 65 godina, oba spola, započeta terapija SIPPS. Kriteriji neuključivanja bili su: aktualna suicidalnost, psihijatrijski komorbiditet iz shizofrenog spektra (MKB-10: F-20 do F29), alkoholizam, autoimune bolesti, kronične bolesti poznatog utjecaja na etiopatogenezu

parodontitisa: dijabetes, kardiovaskularne i bubrežne bolesti. Kriteriji isključivanja bili su jednaki kriterijima neuključivanja.

4.3.1. Vrsta uzorka

Biran je susljedni (engl. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu započinjanja terapije SIPPS. Probir i uključivanje ispitanika obavila je pristupnica.

4.3.2. Veličina uzorka

Potrebna veličina uzorka procijenjena je prije početka prikupljanja podataka. Ciljana razina statističke značajnosti određena je na $p<0,05$, a statistička snaga na 80%. Minimalnu klinički relevantnu razinu povezanosti parodontitisa s učinkom terapije VDP odredili smo kao parcijalni koeficijent determinacije od $R^2=0,30$ nakon kontrole 18 potencijalno zbunjujućih varijabli. Pod tim uvjetima završno je potrebna veličina uzorka od n=41 ispitanika. Uz očekivanih najviše 10% izgubljenih za praćenje, inicijalno potrebna veličina uzorka procijenjena je na n=46. 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.

4.4. Glavni ishod

Glavni ishod bila je promjena u ukupnom rezultatu Hamiltonove ljestvice depresije-17 (HAM-D17) (78) nakon tri mjeseca liječenja. HAM-D17 sadrži 21 česticu, ali se samo njih 17 koristi u analizi. Namijenjen je primjeni u polustrukturiranom kliničkom intervjuu u kojem educirani psihijatar označava težine pojedinih simptoma. Osam čestica ima pet ordinalnih kategorija odgovora u rasponu od „nije prisutno“ do najvećeg intenziteta, odnosno težine pojedinog simptoma. Devet čestica ima po tri kategorije odgovora u rasponu od „nije prisutno“, preko „umjereno“, do „jako izraženo“. Ljestvica izrijekom ne razlikuje učestalost od težine simptoma već je ocjenjivaču prepušteno da procijeni kakva je ukupna težina simptoma s obzirom na učestalost i izraženost. Ljestvica nije jednodimenzionalna. Već je pri konstrukciji, Hamilton razlikovao tri dimenzije: i) težina glavnih depresivnih simptoma, ii) agitacija u odnosu na retardaciju i iii) insomniju (78,157). Kasnije je u različitim studijama opaženo od dvije do osam dimenzija, zajedničkih faktora ili glavnih komponenata. (158–160) Osim višedimenzionalnosti, slabosti HAM-D17 su i razmjerno slaba pouzdanost procjena između različitih ocjenjivača,

pouzdanost ponovljenog mjerenja te slabija sadržajna valjanost. Procjene pouzdanosti rezultata kreću se u različitim primjenama na različitim populacijama od 0,46 do 0,97. (158). Na koncu, slabost HAM-D17 primijenjenog u longitudinalnom istraživanju jest i razmjeno slaba invarijantnost mjerenja tijekom vremena. (161) Međutim, HAM-D17 je jedna od najčešće upotrebljavanih ljestvica za procjenu težine simptoma VDP čije slabosti dijele i druge ljestvice. Zato smo, usprkos opisanim slabostima, a radi zadržavanja usporedivosti s drugim istraživanjima, kao glavni ishod odredili ukupni rezultat HAM-D17. Da bismo povećali valjanost, generabilnost i reproducibilnost ishoda, dodatno smo kao ishod koristili i podljestvicu glavnih depresivnih simptoma. Ona je određena kao suma sljedećih čestica HAM-D17: 1. depresivno raspoloženje, 2. osjećaj krivnje, 7. rad i aktivnost, 8. psihomotorna inhibicija, 10.psihička anksioznost, 13. opći tjelesni simptomi (162). Da bismo povećali valjanost analize upotrijebili smo i Shaferovu četverofaktorsku strukturu HAM-D17. Četiri faktora bila su: 1) depresija (čestice: 1. depresivno raspoloženje, 2. osjećaj krivnje, 3. samoubilački porivi, 7. rad i aktivnost, 8. usporenost, psihomotorna inhibicija), 2) anksioznost (čestice: 9. agitacija, 10. psihička anksioznost, 11. somatska anksioznost), 3) insomnia (čestice: 4. smetnje usnivanja, 5. smetnje spavanja (prosnivanja), 6. jutarnje smetnje spavanja) i 4) somatski simptomi (čestice: 12. gastrointestinalni problemi, 13. opći tjelesni simptomi, 14. genitalni simptomi, 16. gubitak tjelesne težine) (159).

4.5. Sekundarni ishodi

1) Promjena u ukupnom rezultatu Hamiltonove ljestvice depresije (HAM-D17) (78) nakon šest mjeseci liječenja,
2) Proporcija ispitanika koji su doživjeli remisiju određenu kao rezultat na HAM-D17 ≤ 7 nakon tri i nakon šest mjeseci liječenja,
3) Proporcija ispitanika s odgovorom na terapiju određenim kao smanjenje rezultata HAM-D17 $\geq 50\%$ nakon tri i nakon šest mjeseci liječenja,
4) Subjektivna procjena sa zdravljem povezane kvalitete života mjerena dvjema dimenzijama SF-36 (163–165). SF-36 generički je upitnik za samostalnu procjenu zadovoljstva zdravstvenim statusom i kvalitetom života povezanom sa zdravljem. Sastoji se od 36 čestica s referentnim vremenskim okvirom od četiri tjedna. Ispituje devet različitih domena: 1) tjelesno funkcioniranje (10 čestica), 2) ograničenja zbog tjelesnih poteškoća (4 čestice), 3) ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (3 čestice), 4) socijalno funkcioniranje (2 čestice), 5) tjelesno zdravlje (5 čestica), 6) vitalnost i

energija (4 čestice), 7) tjelesni bolovi (2 čestice), 8) opće zdravlje (5 čestica), 9) percipirana promjena općeg zdravlja u odnosu na prethodnu godinu (1 čestica). SF-36 mjeri dvije latentne dimenzije: i) tjelesno zdravlje, ii) mentalno zdravlje. Sastoji se od četiri konceptualno različite mjere zdravlja: i) funkcioniranje na ponašajnoj razini, ii) percipirana dobrobit, iii) ograničenja vezana uz socijalni život i ostvarivanje različitih životnih uloga, iv) percepciju ukupnog zdravlja. Rezultat SF-36 standardizira se na raspon od 0 do 100 za svaku dimenziju pri čemu visoki rezultat ukazuje na dobro zdravlje, izostanak boli i funkcionalnih ograničenja. U hrvatskoj validacijskoj studiji, SF-36 pokazao se dobrih metrijskih karakteristika. (164)

4.6. Neovisne varijable

Postojanje parodontne bolesti i težina parodontne bolesti određene su na temelju sljedećih parodontnih indeksa:

1) Aproksimalni plak indeks (API). Bili su pregledavani: 1) kvadrant vestibularno, 2) kvadrant oralno, 3) kvadrant vestibularno i 4) kvadrant oralno. Indeks je izračunat tako što je broj plak pozitivnih zuba biti podijeljen brojem ukupno pregledanih zubi te tako dobiveni rezultat pomnožen sa 100.

2) 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, procjenjivali smo intenzitet krvarenja: 0. nema krvarenja, 1. nakon podražaja pojavljuje se samo jedna točka krvi, 2. vidi se tanka linija 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 te slijedeći silu težu krv se prelijeva preko zuba ili gingive. PBI je izražen kao zbroj vrijednosti krvarenja podijeljen bojem pregledanih papila.

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

4) Recesija gingive (RE) određena kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do slobodnog ruba gingive, u milimetrima. Mjerenje dubine sondiranja i recesije gingive provedena su pomoću Williams PCP 12 (PCP 10-SE, Hu-Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA) na četiri mjesta na zubu. Dubina sondiranjaje zaokružena je na najbliži cijeli milimetar.

5) Gubitak kliničkog pričvrstka (CAL) CAL izračunali smo kao zbroj PD i RE.

4.7. Mogući medijatori povezanosti parodontitisa i slabljenja remisije

Kao moguće medijatore povezanosti parodontitisa i slabljenja remisije analizirali smo koncentracije proupalnih citokina pri otpustu iz bolnice: TNFα i IL-6. Koncentracije proupalnih citokina određene su enzim-imunokemijskom analizom (ELISA) pomoću gotovog kompleta za reagense (Demeditec, Njemačka) prema uputama proizvođača (Elisys Uno, Human, Germany) odmah nakon uključivanja ispitanika. Određivanje proupalnih citokina provedeno je u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“. Ti su podaci izravno poslani statističaru kako bi uključeni doktori dentalne medicine i psihijatri ostali zaslijepljeni za njihove vrijednosti.

4.8. Ostale varijable za opis uzorka iz ciljane populacije

Ostale varijable koje smo mjerili radi opisa uzorka iz ciljane populacije bile su: dob ispitanika u godinama, spol, obrazovanje određeno kao najviša završena škola te podijeljeno u tri kategorije: i) osnovna škola, ii) srednja škola, iii) viša ili visoka škola, bračni status i broj članova kućanstva, socioekonomski status kućanstva indiciran samoprijavljenim ukupnim mjesečnim prihodima svih članova kućanstva u pitanju s deset ponuđenih razreda: 1 - nitko nema stalne mjesečne prihode, 2 - do 2000 kuna, 3 - do 4000 kuna, 4 - do 6000 kuna, 5 - do 8.000 kuna, 6 - do 10.000 kuna, 7 - do 12.000 kuna, 8 - do 14.000 kuna, 9 - do 16.000 kuna, 10 - više od 16.000 kuna kojima su prvi izračunate teorijske sredine, pa su ti iznosi podijeljeni brojem članova kućanstva, indeks tjelesne mase izračunat kao kg/m^2, samoprijavljeni radni status u trenutku uključivanja u istraživanje mjeren kao: i) zaposleni, ii) nezaposleni, iii) na bolovanju, iv) učenici ili studenti, v) voditelji/ce kućanstva, rad u i oko kuće bez plaće, vi) mirovina, trenutno pušenje duhana, pušenje ikada u životu duže od mjesec dana, prosječan broj popušenih cigareta dnevno, trajanje pušenja u godinama, trajanje razdoblja od prestanka

pušenja do uključivanja u ispitivanje, psihijatrijski komorbiditeti zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“, doza SIPPS prikupljene iz medicinske dokumentacije pa standardizirane na temelju jedinične doze fluoksetina množenjem doza escitaloprama s 2,22, sertralina s 0,41, paroksetina s 1,18, fluvoksamina s 0,28, maprotilina s 0,34, mirtazapina s 0,79 i venlafaksinom s 0,27 (166), trajanje VDP u godinama, broj drugih kroničnih tjelesnih bolesti tijekom 12 mjeseci prije uključivanja koje su ispitanici sami prijavili u dijelu upitnika usklađenog s Europskom zdravstvenom anketom (66), liječenje antipsihoticima i benzodiazepinima prikupljeno iz medicinske dokumentacije, uzimanje nepsihijatrijskih lijekova koje su ispitanici sami prijavili i dentalna higijena određena na temelju upitnika za samostalno ispunjavanje, redovitost stomatoloških pregleda i posljednji pregled kod doktora dentalne medicine, tjelesna aktivnost mjerena pomoću kratke inačice Međunarodnog upitnika za mjerenje tjelesne aktivnosti (*International physical activity questionnaire - short form*) (167) te navike prehrane mjerene upitnikom za samostalno ispunjavanje.

4.9. Zbunjujuće varijable

Završni izbor varijabli čiji smo mogući zbunjujući (engl. *confounding*) učinak kontrolirali multivarijabilnom statističkom analizom učinjen je nakon analize minimalno dovoljne prilagodbe pomoću direktnih acikličkih grafikona kako je implementirana u DAGitty verzija 3.0 (68): težina simptoma depresije pri uključivanju u istraživanje mjerena pomoću HAM-D17, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupni mjesečni prihodi po glavi člana kućanstva, dijagnoza (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupna doza antidepresiva izražena u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

4.10. Prikupljanje podataka

Zakriveno mjerenje glavnog ishoda

Mjerenje glavnog ishoda napravili su liječnici kod kojih se uključeni bolesnici liječe. Voditeljica ispitivanja nije procjenjivala glavni ishod. Liječnici koji su procjenjivati glavni ishod nisu bili upoznati s parodontnim statusom ispitanika niti s parametrima liječenja. Radi manjka resursa mjerenje glavnog ishoda nije bilo neovisno provjereno niti validirano.

Zakriveno mjerenje neovisne varijable

Samo je voditeljica ispitivanja znala psihijatrijski status ispitanika. Doktorima dentalne medicine koji su provodili parodontološke preglede on nije bio poznat. Parodontološki pregledi provedeni su u ambulanti PB „Sveti Ivan“.

Zakriveno mjerenje potencijalno zbunjujućih varijabli

Voditeljici ispitivanja koja je prikupljala podatke o potencijalno zbunjujućim varijablama, nije bio poznat parodontni status ispitanika. Dakle i prikupljanje podataka o potencijalno zbunjujućim varijablama bilo je zakriveno.

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 najapikalnijeg dijela džepa do kojeg sonda doseže.

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.

Nakon stomatološkog kliničkog pregleda, svi ispitanici samostalno su ispunili upitnike o sociodemografskim, vitalnim i kliničkim parametrima. Voditeljica ispitivanja je iz medicinske dokumentacije provjerila podatke prikupljene upitnicima te unijela dodatne podatke o kliničkim parametrima.

4.10.1. Plan prikupljanja podataka

Tablica 1. Prikupljanje podataka

	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Nakon šest mjeseci
Parodontološki pregled	X		

Sociodemografski, vitalni i parametri životnog stila	X		
Zbunjujući klinički parametri	X	x	x
Koncentracije IL-6 i TNF-alfa u serumu	X		
Suradljivost		x	x
HAM-D17	X	x	x
Socijalno funkcioniranje (SF-36, GAF)	X	x	x
Kvaliteta života (SF-36)	X	x	x

4.11. Statistička analiza podataka

Kategorizaciju izvorno kontinuiranih varijabli učinili smo isključivo za potrebe opisa stanja u uzorku, primjerice dob, ITM ili trajanje VDP u opisu vrijednosti parodontnih indeksa u pojedinim sociodemografskim i kliničkim skupinama ispitanika. Takve, kategorizirane, izvorno kontinuirane, varijable nikada nisu korištene u analizama. U analizama su sve varijable korištene isključivo u svom izvornom obliku. Normalnost raspodjela numeričkih varijabli testirali smo Shapiro-Wilkovim testom, a postojanje podataka koji izrazito odstupaju od prosjeka (engl. *outliers*) prema Tukeyevom kriteriju: 1,5 interkvartilnih raspona ispod donjeg, odnosno iznad gornjeg kvartila svih rezultata. Raspodjele smo opisali medijanom i interkvartilnim rasponom (IKR) te prikazali histogramima s krivuljama normalnih raspodjela i dijagramima pravokutnika (eng. Box-and-whisker plot). U opisu povezanosti vrijednosti parodontoloških indeksa u različitim sociodemografskim i kliničkim skupinama ispitanika kod izvornih kontinuiranih varijabli kao što su dob ili dob u vrijeme prve dijagnoze, broj članova kućanstva, mjesečni prihodi po članu kućanstva, trajanje VDP u godinama ili trajanje trenutne epizode u mjesecima kao mjeru povezanosti s parodontološkim indeksima izračunali smo i prikazali koeficijente determinacije (r^2) neprilagođene za broj prediktora, a u opisu povezanosti parodontoloških indeksa s kategorijalnim varijablama kao što su spol, obrazovanje, radni status, dijagnoza ili liječenje pojedinim antidepresivom, izračunali smo i prikazali kvadrirani eta koeficijent (η^2). Prikazali smo te η^2, a ne kvadrirani omega koeficijent (ω^2) ili Steigerov psi koeficijent (ψ) zato jer je jedini cilj tih prikaza bio opis, a ne zaključivanje na populaciju. Uz te standardizirane mjere veličine povezanosti prikazali smo i razliku aritmetičkih sredina parodontnog indeksa između kategorija nominalnih varijabli u odnosu na prvu kategoriju svake nominalne varijable (primjerice, razliku u PD žena i muškaraca) ili promjena aritmetičke

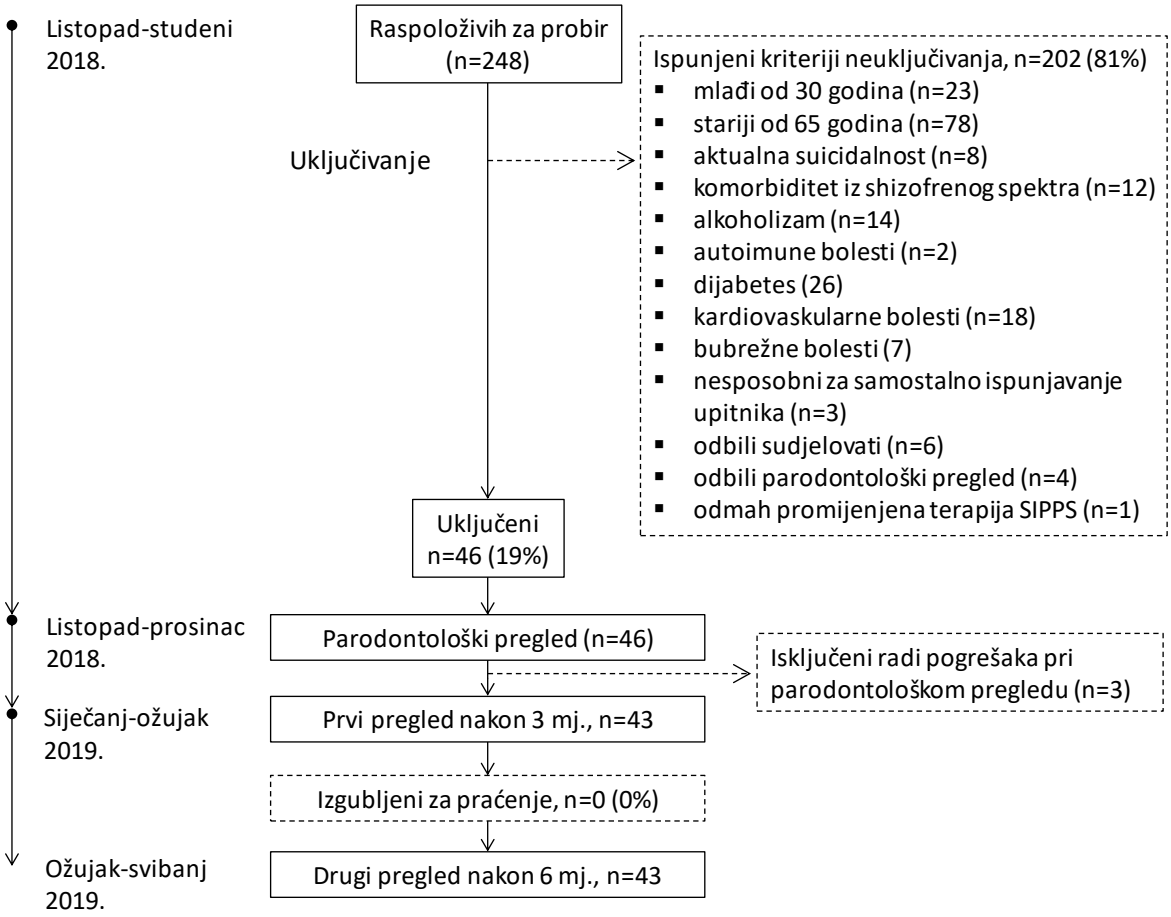
sredine parodontnog indeksa kod jedinične promjene kontinuirane varijable (primjerice promjenu aritmetičke sredine PD kod promjene dobi od jedne godine).

U uvodnoj analizi promjene težine depresije tijekom tri i šest mjeseci liječenja SIPPS prikazali smo aritmetičke sredine apsolutnih razlika između inicijalnog te mjerenja nakon tri i šest mjeseci, aritmetičke sredine relativnih razlika izračunatih kao apsolutna razlika podijeljena inicijalnom vrijednošću, dRMMorrisa i DeShona kao standardiziranu mjeru veličine učinaka izračunat na zajedničkoj standardnoj devijaciji i statističku značajnost razlika Studentovim t-testom za korelirane uzorke. Glavnu smo analizu učinili multivarijabilnom, hijerarhijskom kvadratnom regresijom. Multivarijatnu normalnost procijenili smo vizualnom inspekcijom histograma reziduala i P-P dijagrama te pomoću Shapiro-Wilk testa na rezidualima, a homoscedastičnost analizom točkastih dijagrama korelacija standardiziranih reziduala i predviđenih vrijednosti ljestvice HAM-D17 nakon tri i šest mjeseci liječenja SIPPS. U prvom koraku hijerarhijske regresije uveli smo inicijalni rezultat na HAM-D17. U drugom koraku uključili smo kovarijate čije smo zbunjujuće učinke željeli kontrolirati. U trećem koraku uključili smo linearni učinak CALcentriran oduzimanjem aritmetičke sredine svih rezultata od svakog pojedinog rezultata te kvadratni CAL učinak, također centriran na opisani način. Za svaki korak prikazali smo sirovi (R^2) i koeficijent determinacije prilagođen za broj prediktora (R^2_{adj}), sirove promjene R^2 iz prethodnog hijerarhijskog koraka i statističku značajnost njegove razlike od nule. Za posljednji korak prikazali smo nestandardizirane regresijske koeficijente (b) s 95%-tnim intervalima pouzdanosti (IP od engl. *confidence interval*), standardiziranim regresijskim koeficijentima (β), semi-parcijalnim korelacijama i statističkim značajnostima regresijskih koeficijenata. Korigirali smo p-vrijednosti za višestruko testiranje pomoću sekvencijalne Holm-Bonferroni metode. Proveli smo jednostavnu analizu medijacije koristeći regresijski pristup iz modela 4 makroa "PROCES", inačica 2.16.2 Andrewa F. Hayesa. Kao i u glavnoj analizi, proveli smo i sirovu i analizu prilagođenu za navedene kovarijate. Da bismo izračunali koeficijente i testirali značajnosti izravnih i neizravnih učinaka izračunali smo 10.000 *bootstrap* uzoraka iz izvornog uzorka sa zamjenom već izabranih i s IP korigiranima za pogrešku. U analizi sekundarnih ishoda, učinak inflacije lažno pozitivnih nalaza radi višestrukih testiranja kontrolirali smo Benjamini-Hochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića (engl. *False discovery rate*) određenu na SLO<10%. Razina statističke značajnosti, uvijek u dvosmjernim testovima, bila je određena na razini $p<0,05$ i sve intervale pouzdanosti smo dali na 95%-tnoj razini. Statističku analiza napravili smo pomoću StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitanika pri uključivanju

Tijekom razdoblja uključivanja ispitanika od listopada do studenog 2018. godine, u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ bilo je 248 raspoloživih za probir (Slika 1). Nakon provjere kriterija uključivanja i neuključivanja utvrđeno je da njih 188 nije članom ciljane populacije, troje je isključeno radi nesposobnosti za samostalno ispunjavanje upitnika, njih deset je odbilo sudjelovati ili su odbili parodontološki pregled, a kod jednog ispitanika je terapija SIPPS promijenjena odmah nakon uvođenja. Tako je u istraživanje s uspjehom uključeno 46 ispitanika. Kod troje ispitanika učinjene su pogreške prilikom parodontološkog pregleda, pa je u inicijalnom mjerenju težine depresivnih simptoma ostalo njih 43. Do kontrolnih pregleda u trećem i šestom mjesecu niti jedan ispitanik nije bio izgubljen za praćenje pa je završna analiza učinjena na cijelom uzorku.



Slika 1. Tijek istraživanja; prikazani su samo prvi razlozi neuključivanja, ostali razlozi nisu bilježeni

U trenutku uključivanja medijan (IKR) dobi ispitanika iznosio je 50 (41-56) godina, a 34 (79%) ispitanika bilo je ženskog roda (Tablica 2). Žene su bile u prosjeku deset godina starije od muškaraca s medijanom (IKR) dobi od 52 (46-56) u odnosu na 41 (32-54). Oko jedne trećine ispitanika imalo je dijagnosticiranu depresivnu epizodu (MKB-10: F32), a njih 30 (70%) ponavljajući depresivni poremećaj (MKB-10: F33). Kod 3 (7%) ispitanika radilo se o prvoj epizodi VDP, kod njih 9 (21%) o drugoj, 11 (26%) trećoj, a kod 20 (46%) o četvrtoj ili kasnijoj epizodi. Najveći broj prethodnih epizoda VDP bio je šest, zabilježen kod troje (7%) ispitanika. Trajanje trenutne epizode bilo je od jednog do šest mjeseci s jednim ispitanikom kojem je trenutna epizoda prije uključivanja u istraživanje trajala 12 mjeseci. Uzorak je bio izrazito heterogen s obzirom na ukupno trajanje VDP od prve dijagnoze do trenutka uključivanja u istraživanje. Kod četvoro ispitanika (9%) VDP je prvi puta dijagnosticiran nekoliko mjeseci prije uključivanja, a najduže zabilježeno trajanje VDP iznosilo je 29 godina.

Tablica 2. Karakteristike ispitanika pri uključivanju (n=43)

	n	(%)
Sociodemografske i kliničke karakteristike		
Spol		
muški	9	(21)
ženski	34	(79)
Dob (godine), medijan (IKR)	50	(41-56)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	31	(72)
visoka ili viša škola	12	(28)
U stabilnoj partnerskoj vezi	25	(58)
Broj članova kućanstva, medijan (IKR)	3	(2-4)
Radni status		
nezaposleni, umirovljenici ili na dugotrajnom bolovanju	22	(51)
zaposleni	21	(49)
Mjesečni prihodi po članu kućanstva (HRK), medijan (IKR)	2333	(1400-3500)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2), medijan (IKR)	25	(23-28)
Dovoljna tjelesna aktivnost	27	(63)
Trenutno pušenje duhana	23	(54)
Kliničke karakteristike		
Dijagnoza		
depresivna epizoda (MKB-10 F32)	13	(30)
ponavljajuće epizode depresije (MKB-10 F33)	30	(70)
Dob u vrijeme prve dijagnoze VDP (godine), medijan (IKR)	44	(33-49)
Trajanje VDP (godine), medijan (IKR)	5	(1-11)
Broj prethodnih epizoda VDP, medijan (IKR)	2	(1-4)
Trajanje trenutne epizode (mjeseci), medijan (IKR)	3	(2-4)
Ukupna procjena funkcioniranja, medijan (IKR)	57	(54-64)
Postojanje druge kronične tjelesne bolesti	21	(46.7)
Antidepresivi		
escitalopram	15	(35)
sertralin	12	(28)
paroksetin	9	(21)
fluoksetin	5	(12)
ostali antidepresivi*	5	(12)

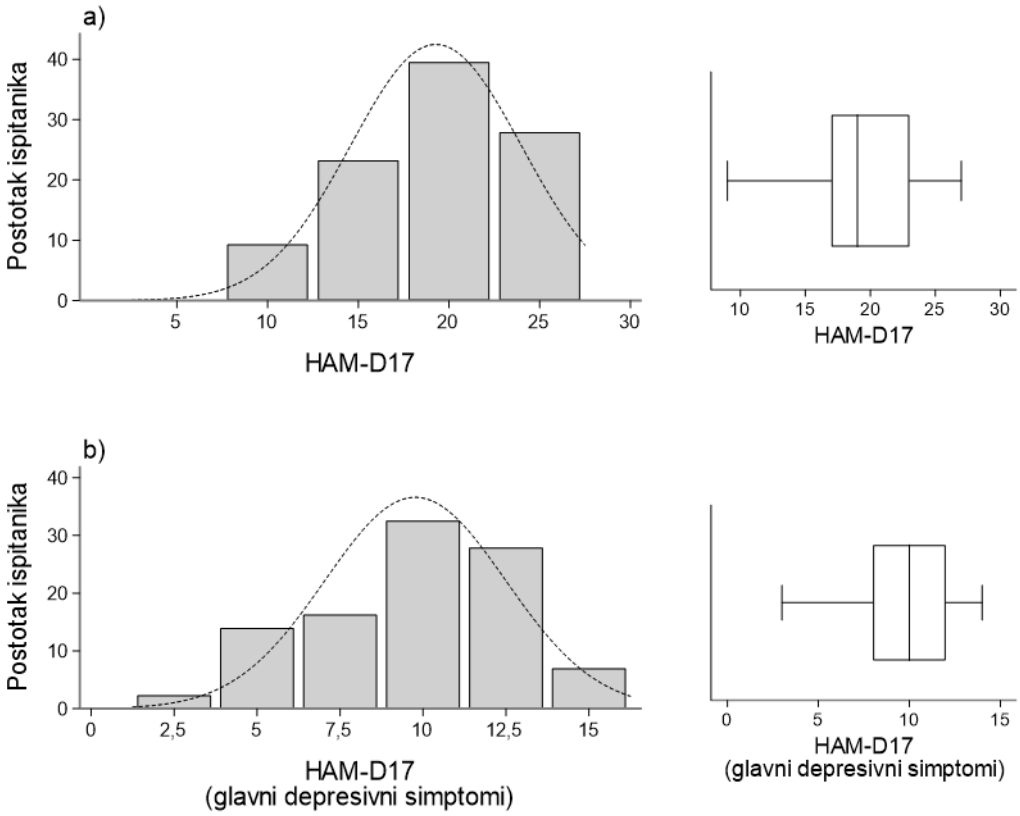
Dnevna doza (fluoksetine ekvivalenti), medijan (IKR)	22 (20-35)
Ostala psihijatrijska terapija	
benzodiazepini	34 (79)
psihoterapija	19 (44)

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

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; VDP = veliki depresivni poremećaj; HRK = Hrvatska Kuna; MKB = Međunarodna klasifikacija bolesti; TNF = faktor tumorske nekroze; IL = interleukin

5.1.1. Težina simptoma VDP

Raspodjela ukupnog rezultata HAM-D17 pri uključivanju u istraživanje nije statistički značajno odstupala od normalne (Shapiro-Wilk test, W=0,98; V=0,80; z=-0,48; p=0,685) (Slika 2). Prema Tukeyevom kriteriju nismo uočili rezultate koji bi od 25. ili 75. centila odstupali za više od 1,5 interkvartilnog raspona. Aritmetička sredina (SD) rezultata HAM-D17 iznosila je 19 (4,7) (Tablica 3). Ispitanika s blagim simptomima VDP (HAM-D17 8-16) bilo je 10 (23%), onih s umjerenom težinom simptoma (HAM-D17 17-23) 24 (56%), a onih s teškim simptomima (HAM-D17 ≥24) 9 (21%). Konfirmatornom faktorskom analizom testirali smo jednodimenzionalnost HAM-D18. Slaganje jednofaktorskog modela s empirijskim podacima bilo je loše: CFI=0,32, TLI=0,22, NNFI=0,22, RMSEA=0,101; 95% IP 0,065-0,133, SRMR=0,142. Cronhbachov koeficijent unutarnje konzistencije cijele ljestvice također je bio ispod minimalno prihvatljive razine, α=0,64. Hullovom paralelnom analizom utvrdili smo postojanje samo jednog zajedničkog faktora podljestvice glavnih depresivnih simptoma i jednofaktorski model izvrsno je odgovarao empirijskim podacima: CFI=1,00, TLI=2,81, NNFI=2,81, RMSEA<0,000; 95% IP 0,000-0,066, SRMR=0,056, no objašnjavao je svega 18% ukupne varijance tih čestica. Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije bio je nezadovoljavajući, α=0,56. Naše istraživanje nije imalo dovoljnu statističku snagu da bismo prihvatljivo pouzdano komfirmatornom faktorskom analizom provjerili slaganje Shaferova četverofakorskog modela s empirijskim podacima.

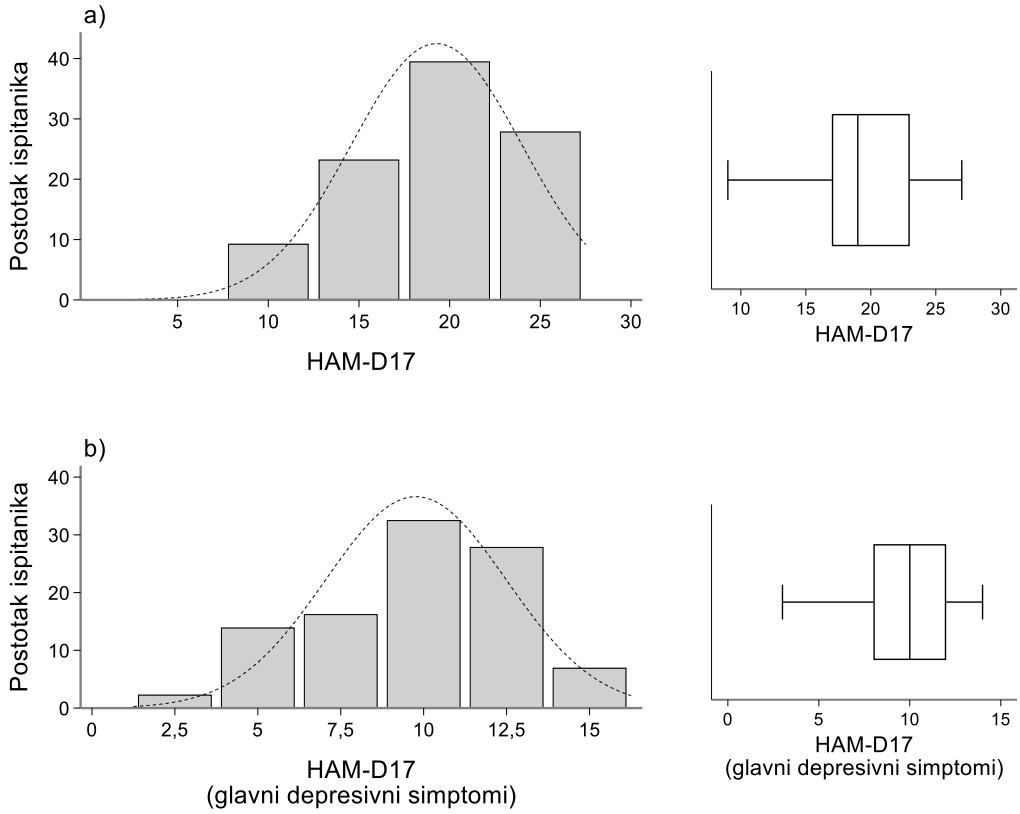


Tablica 3. Težina VDP (n=43)

	n	(%)	(95% IP)
HAM-D17	19	(4,7)	(18-21)
HAM-D17, kategorizirano, n (%)			
bez depresije (<7)	0	(0)	(0-0)
blaga (7-16)	10	(23)	(13-39)
umjerena (17-23)	24	(56)	(40-70)
teška	9	(21)	(11-36)
HAM-D17 glavni depresivni simptomi	10	(2,7)	(9-11)
Četverofaktorski model HAM-D17			
depresija	7	(2,3)	(7-8)
anksioznost	5	(1,8)	(4-5)
insomnija	3	(1,7)	(3-4)
somatski simptomi	2	(1,5)	(2-3)

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija), ako nije drukčije naznačeno.

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17



Slika 2. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma pri uključivanju u istraživanje; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43).

5.1.2. Kvaliteta života i opće funkcioniranje

Hullovom paralelnom analizom utvrdili smo postojanje dva faktora SF-36. Nakon ekstrakcije metodom glavnih osi (engl. *Principal axis factoring*) i promax rotacije prvim faktorom bile su visoko (≥0,70) saturirane sljedeće čestice dimenzije tjelesnog zdravlja: 3d. Uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova); 4a. Skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima; 3f. Saginjanje, pregibanje, klečanje; 1. Općenito biste li rekli da je Vaše zdravlje odlično, vrlo dobro, dobro, zadovoljavajuće, loše; 3b. Umjereno naporne aktivnosti kao što su usisavanje, kuglanje; 7. Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna; 8. U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla četiri tjedna ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući kućanske poslove i rad izvan kuće); 3g. Hodanje više od jednog kilometra. Taj je faktor približno odgovarao dimenziji SF-36 kvalitete tjelesnog zdravlja i njime je objašnjeno 41% varijance. Drugim faktorom bile su visoko saturirane sljedeće čestice: 9d. Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali spokojnima i mirnima; 9f. Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali malodušnima i tužnima; 9h. Koliko ste vremena u protekla četiri tjedna bili sretni; 9c. Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali tako potištenima da Vas ništa nije moglo razvedriti; 6. U kojoj su mjeri, u protekla četiri tjedna, Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima; 10. Koliko su Vas vremena tijekom protekla četiri tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini, itd.); 9a. Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali puni života; 9b. Koliko ste se vremena u protekla četiri tjedna osjećali umornima. Dakle, primarno česticama iz dimenzije mentalnog zdravlja. Tim je faktorom objašnjeno 9% varijance. Dva zajednička faktora ukupno su objašnjavala 50% varijance manifestnih čestica. Raspodjela rezultata dimenzije SF-36 mentalnog zdravlja bila je prihvatljivo slična normalnoj raspodjeli (Shapiro-Wilk test, W=0,95; V=2,08; z=1,53; p=0,063) (Slika 3), ali je raspodjela rezultata dimenzije tjelesnog zdravlja pri uključivanju u istraživanje statistički je značajno odstupala od teorijske normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,03; V=2,84; z=2,19; p=0,014) (Slika 3). Prema Tukeyevom kriteriju nismo uočili rezultate koji bi izrazito odstupali od prosjeka niti jedne od dvije dimenzije SF-36. Aritmetička sredina (SD) dimenzije mentalnog zdravlja iznosila je 33 (20,0) i bila niža od aritmetičke sredine (SD) dimenzije tjelesnog zdravlja koja je iznosila 48 (25,2). Ta razlika od 15 bodova bila je statistički značajna (Studentov t-test za korelirane uzorke, t=-4,55; ss=37; p<0,001; SLO<10%). Svi indikatori kvalitete života na našem uzorku bili su osjetno niži od rezultata na općoj populaciji građana Republike Hrvatske 2003. godine (164). Od 10% lošije ocijenjenog tjelesnog

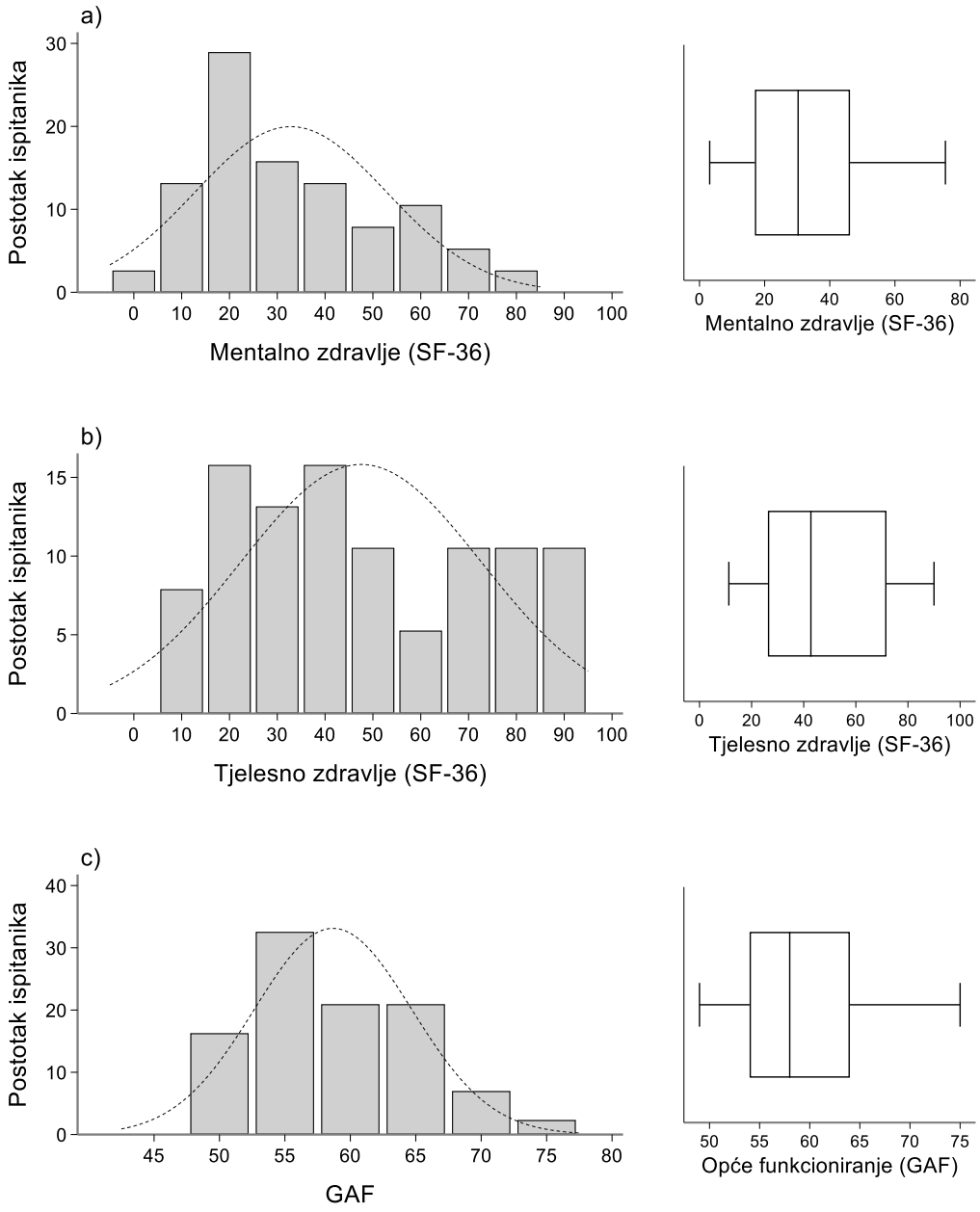
funkcioniranja (podljestvica PF) do 68% većih ograničenja radi emocionalnih poteškoća (podljestvica RE) (Tablica 4). Koeficijenti unutarnje konzistencije svih osam podljestvica SF-36 bili su prihvatljivi, u rasponu od α=0,67 kod podljestvice ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (RE) do α=0,94 kod podljestvice tjelesnih bolova (P).

Raspodjela rezultata ljestvice općeg funkcioniranja (GAF) statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,95; V=2,25; z=1,72; p=0,04) (Slika 3). Aritmetička sredina (SD) rezultata iznosila je 59 (6,0). Na temelju Tukeyevog kriterija nismo uočili rezultate koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata.

Tablica 4. Kvaliteta života pri uključivanju mjerena pomoću SF-36 (n=43)

	Broj čestica	Norma $\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	95% IP	Δ	α
Tjelesno funkcioniranje (PF)	10	69 (30,0)	62 (26,1)	(53-70)	-10%	0,90
Ograničenja zbog tjelesnih poteškoća (RP)	4	62 (44,8)	38 (39,7)	(24-51)	-39%	0,84
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (RE)	3	69 (43,7)	22 (32,2)	(11-33)	-68%	0,67
Socijalno funkcioniranje (SF)	2	74 (27,8)	41 (24,0	(34-49)	-45%	0,86
Duševno zdravlje (MH)	5	62 (21,4)	38 (18,7)	(32-44)	-39%	0,87
Vitalnost i energija (EV)	4	53 (22,7)	30 (17,0)	(24-35)	-43%	0,78
Tjelesni bolovi (P)	2	65 (30,5)	48 (26,9)	(39-57)	-26%	0,94
Percepcija općeg zdravlja (GH)	5	55 (22,6)	43 (22,3)	(36-50)	-22%	0,80
Dimenzije						
Mentalno zdravlje	14	-	33 (20,0)	(26-39)		
Tjelesno zdravlje	21	-	48 (25,2)	(39-56)		

Kratice: $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; IP = interval pouzdanosti; Δ razlika u odnosu na opću populaciju 2003; α = Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije



Slika 3. Lijevo: histogram raspodjele rezultata: a) podljestvice SF-36 kvalitete mentalnog zdravlja, b) podljestvice SF-36 kvalitete tjelesnog zdravlja, c) općeg funkcioniranja mjerenog GAF ljestvicom pri uključivanju u istraživanje; točkasta krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43)

5.2. Postojanje i težina parodontitisa na uzorku bolesnika liječenih SIPPS

5.2.1. Stanje parodonta

Čak 21 (49%) ispitanik imao je vrijednost API=100, 15 (35%) ispitanika prijavilo je krvarenje desni tijekom šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje, a njih 12 (28%) imalo je teški CAL (≥5 mm) (Tablica 5). Samo su raspodjele PD i API statistički značajno odstupale od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test; PD: W=0,93; V=2,98; z=2,31; p=0,011; API: W=0,92; V=3,36; z=2,49; p=0,006; PBI: W=0,98; V=0,82; z=-0,42; p=0,662; REC: W=0,96; V=1,52; z=0,88; p=0,1889; CAL: W=0,97; V=1,33; z=0,60; p=0,274) (Slika 4). Prema Tukeyevom kriteriju ni kod jednog indeksa nismo uočili rezultate koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata.

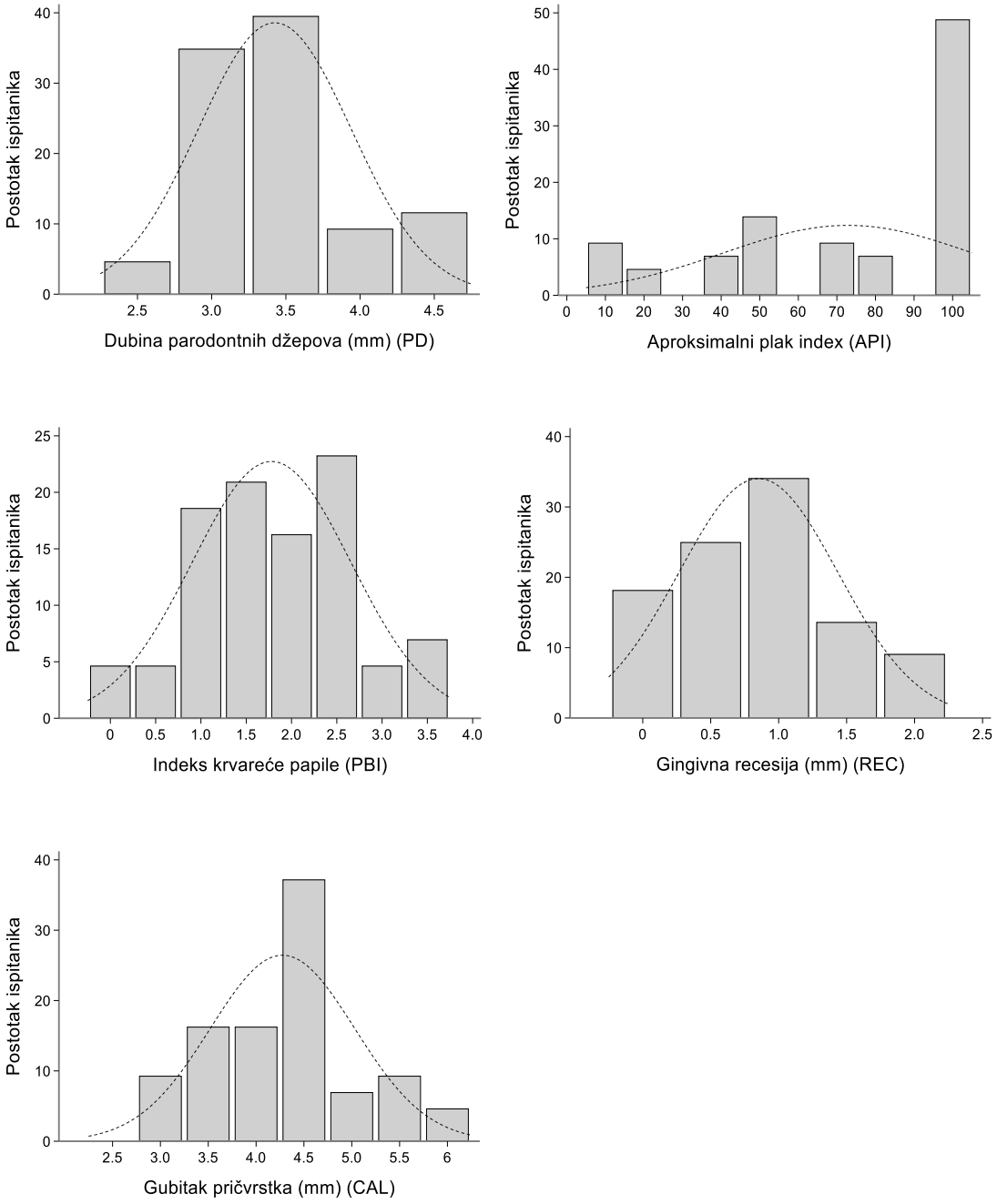
Tablica 5. Parodontološki indeksi pri otpustu iz bolnice (n=43)

	Pri otpustu	(95% IP)
Dubina parodontnih džepova (PD) (mm)	3.4 (0,52)	(3,3-3,6)
Aproksimalni plak indeks (API)	73 (32,2)	(63-83)
Aproksimalni plak indeks=100 (API), n (%)	21 (49)	(32-63)
Gingivna recesija (REC) (mm)	0.9 (0,59)	(0,67-1,03)
Gubitak pričvrstka (CAL)	4.3 (0,75)	(4,0-4,5)
Indeks krvareće papile (PBI)	1.8 (0,88)	(1,5-2,0)
Indeks krvareće papile (PBI), n (%)		
nema krvarenja	0 (0)	(0-8)
nakon podražaja pojavljuje se samo jedna točka krvi	24 (56)	(40-70)
vidi se tanka linija krvi ili više krvarećih točaka na gingivalnom rubu	11 (26)	(15-41)
interdentalni trokut se više ili manje ispunjava krvlju	8 (19)	(9-34)
profuzno krvarenje: odmah nakon sondiranja interdentalnim prostorom te slijedeći silu težu krv se prelijeva preko zuba ili gingive	0 (0)	(0-8)
Samoprijavljeno krvarenje desni tijekom	15 (35)	(20-49)

šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje, n (%)

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) ako nije drukčije navedeno.

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; IP = interval pouzdanosti; n = broj ispitanika



Slika 4. Histogrami raspodjela parodontoloških indeksa (n=43)

5.2.2. Povezanost parodontnih parametara

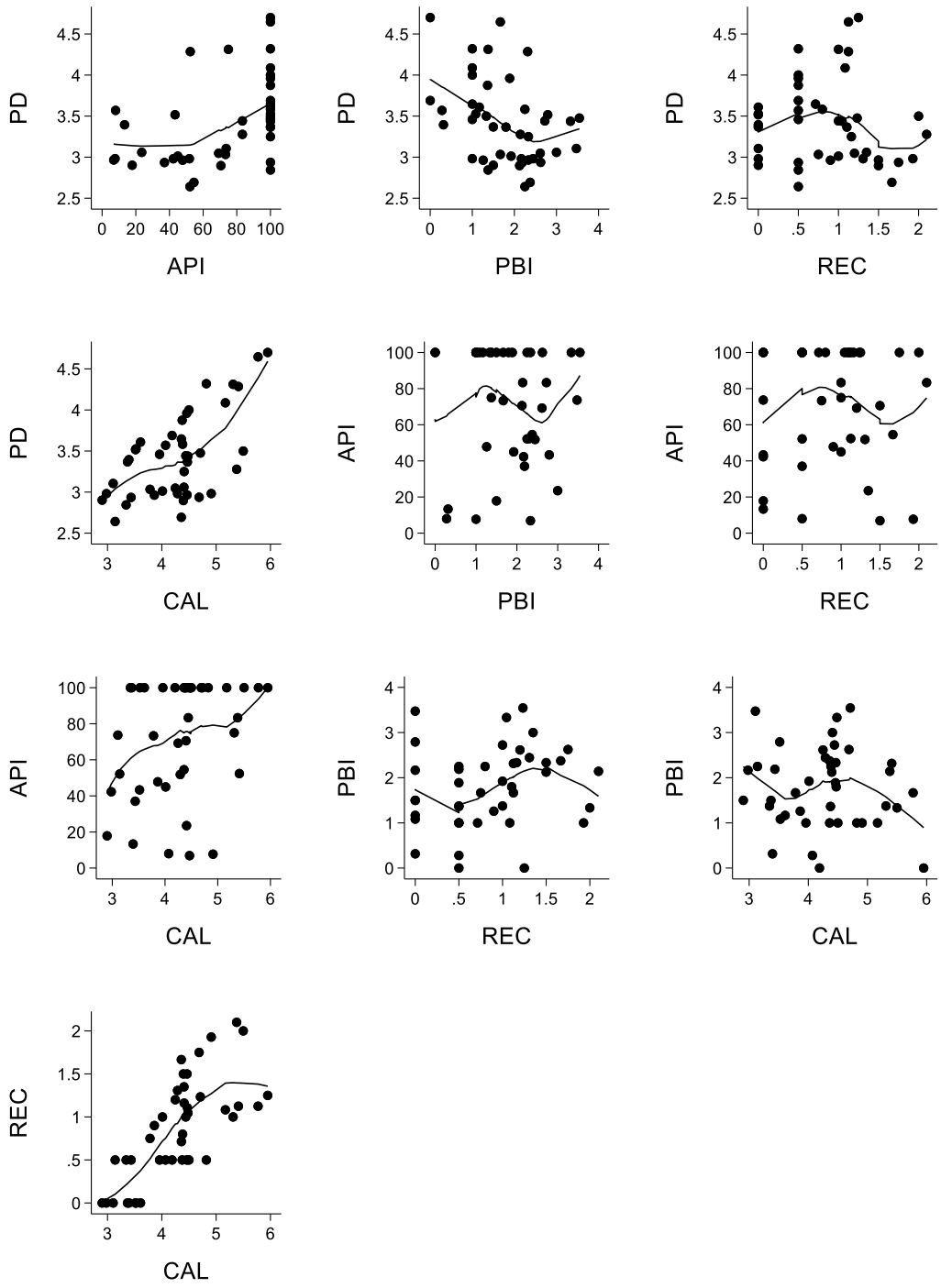
Pri uključivanju u istraživanje, statistički su značajno bili povezani PD i API, PBI, CAL te API i CAL (Tablica 6). U tablici su prikazane i korelacije s CAL, ali s obzirom da je CAL konstruiran zbrajanjem PD i REC njegove korelacije s ta dva parodontološka parametra imaju drukčiji smisao od ostalih prikazanih korelacija. Korelacije svih praćenih parodontnih indeksa bile su nelinearne (Slika 5). Korelacija PD i API najbolje je bila opisana kubnom funkcijom (R^2=0.25; F(2,40)=6,49; p=0,001). Korelacija PD i PBI najbolje je bila opisana linearnom funkcijom (R^2=0.16; F(1,41)=7,93; p=0,007), ali usporedivo dobro i kvadratnom i kubnom (R^2=0.16; F(2,40)=3,87; p=0,029). Korelacija PD i CAL najbolje je bila opisana kubnom funkcijom (R^2=0.42; F(2,40)=14,69; p<0,001). Korelacija API i CAL najbolje je bila opisana kubnom funkcijom, ali ona nije bila statistički značajna (R^2=0.18; F(3,39)=2,79; p=0,053).

Tablica 6. Spearmanove korelacije ranga parodontnih indeksa pri uključivanju u istraživanje (n=43)

	PD		API		PBI		REC	
	ρ	(95% IP)	ρ	(95% IP)	ρ	(95% IP)	ρ	(95% IP)
PD	1,00							
API	0,53*	(0,30, 0,75)	1.00					
PBI	-0,42*	(-0,65, -0,18)	-0,20	(-0,55, 0,15)	1.00			
REC	-0,15	(-0,44, 0,14)	-0,03	(-0,36, 0,30)	0,28	(-0,03, 0,59)	1.00	
CAL	-0,51*	(0,25, 0,77)	-0,34*	(0,06, 0,62)	-0,04	(-0,33, 0,26)	0,72*	(0,56, 0,88)

Kratice: PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka; ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga rho; IP = interval pouzdanosti

* statistički značajni uz stopu lažnih otkrića <10%



Slika 5. Točkasti dijagrami korelacija parodontnih indeksa pri uključivanju u istraživanje; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

5.3. Povezanost postojanja i težine parodontitisa s težinom VDP

Vrijednosti niti jednog praćenog parodontnog parametra nisu bile statistički značajno bivarijabilno linearno povezane s ukupnim rezultatom HAM-D17 (Tablica 7, Slika 6) s rezultatom podljestvice glavnih depresivnih simptoma (Tablica 7) niti s rezultatima dimenzija iz četverofaktorskog modela (Tablica 7). Vizualnom inspekcijom točkastih dijagrama činilo se da su korelacije PD, PBI, REC i CAL s rezultatom HAM-D17 bile na sličan način nelinearne, odnosno da se do neke vrijednosti svakog od ta tri izvorna i jednog kompozitnog parodontnog indeksa s povećanjem njihovih vrijednosti blago smanjivao ukupni rezultat HAM-D17, a zatim, kod sudionika razmjeno najviših vrijednosti parodontnih indeksa, dakle, najslabijega stanja parodonta, rezultat HAM-D17 izrazitije povećavao indicirajući veću težinu simptoma VDP. Međutim, niti jedna od tih kvadratnih regresija nije bila statistički značajna ni bivarijabilno (Tablica 7) niti nakon prilagodbe za sve mjerene zbunjujuće čimbenike (Tablica 8). Slični obrasci bili su vidljivi kod povezanosti podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma s API i REC, a polinomijalna regresija drugog reda ukazala je na njihovu statističku značajnost (Tablica 7). Nakon prilagodbe za sve planirane moguće zbunjujuće čimbenike, kvadratna funkcija API statistički je značajno opisivala korelaciju s podljestvicom HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma. Verteks te parabole bio je kod vrijednosti API=69. Dakle, ispod vrijednosti API od 69, povećavanje API bilo je povezano s blažim glavnim simptomima VDP, a nakon te vrijednosti povećavanje API bilo je povezano sa sve težim glavnim simptomima VDP. Na temelju vrijednosti API bilo je moguće objasniti 11% varijance rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma. Od četiri dimenzije iz četverofaktorskog modela HAM-D17, nakon prilagodbe za sve mjerenje zbunjujuće čimbenike, API je i linearno i kvadratno bio statistički značajno povezan s težinom anksioznih simptoma, a REC samo kvadratno (Tablica 8). Verteks API u predikciji rezultata dimenzije anksioznih simptoma iznosio je 80, a REC 0,90 mm.

Tablica 7. Bivarijabilne linearnei polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43)

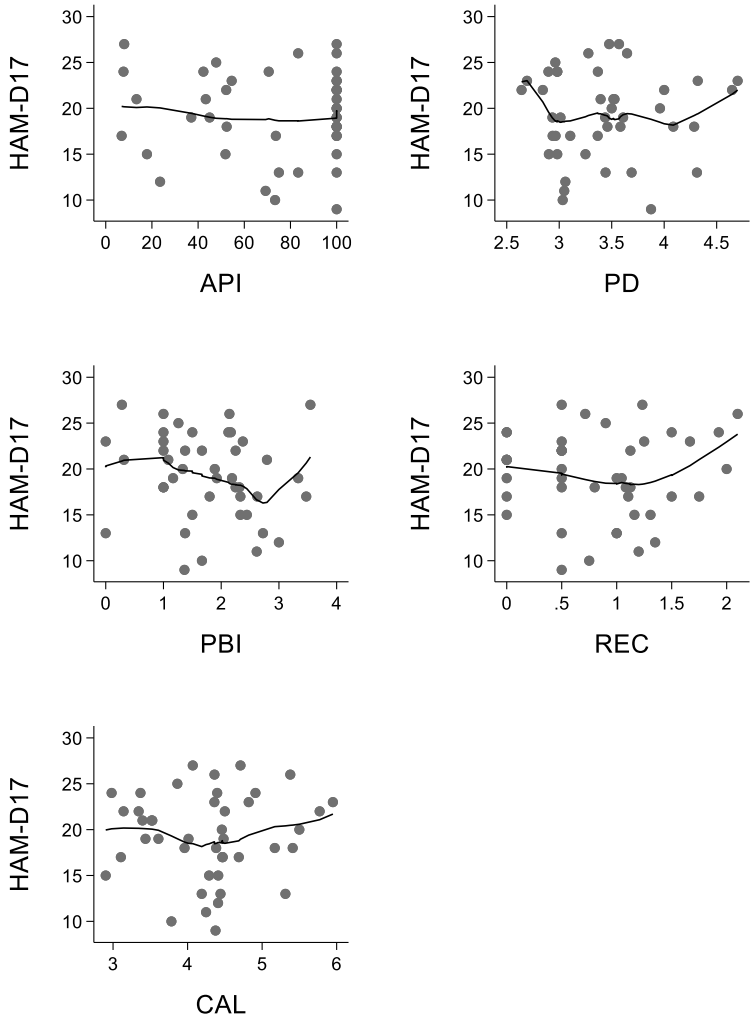
		Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	ρ	b	r^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks

Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17								
PD	-0,01	0,27	-0,0	0,850	1,72	0,01	0,485	
API	-0,01	-0,01	-0,00	0,787	0,00	0,03	0,299	
PBI	-0,27	-0,94	0,03	0,258	0,41	0,01	0,600	
REC	-0,02	0,14	0,00	0,911	3,43	0,08	0,070	
CAL	0,03	0,21	0,00	0,828	1,37	0,04	0,197	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma								
PD	-0,08	-0,22	0,00	0,794	1,72	0,00	0,485	
API	-0,08	-0,01	0,01	0,477	0,00	0,12	0,024	65
PBI	-0,24	-0,61	0,04	0,207	0,15	0,00	0,732	
REC	-0,08	-0,12	0,00	0,868	2,74	0,15	0,011	0,93
CAL	-0,03	-0,18	0,00	0,757	0,44	0,01	0,484	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17								
Depresija								
PD	-0,12	-0,29	0,00	0,680	0,77	0,01	0,520	
API	0,06	-0,00	0,00	0,959	0,00	0,08	0,070	
PBI	-0,,25	-0,66	0,06	0,100	0,19	0,01	0,610	
REC	-0,20	-0,57	0,02	0,346	1,94	0,11	0,033	1,05
CAL	-0,14	-0,49	0,03	0,305	0,52	0,03	0,311	
Anksioznost								
PD	-0,09	-0,45	0,02	0,402	-0,56	0,01	0,547	
API	-0,22	-0,02	0,09	0,051	0,00	0,06	0,093	
PBI	-0,07	-0,12	0,00	0,704	0,14	0,01	0,634	
REC	0,01	0,03	0,00	0,950	1,38	0,09	0,056	
CAL	-0,09	-0,19	0,01	0,600	-0,08	0,00	0,839	
Insomnija								
PD	0,14	0,39	0,01	0,452	0,03	0,00	0,975	
API	0,23	0,01	0,05	0,159	-0,00	0,01	0,587	
PBI	0,00	0,07	0,00	0,829	-0,07	0,00	0,812	
REC	-0,02	-0,09	0,00	0,842	-0,55	0,02	0,427	
CAL	0,08	0,13	0,00	0,721	0,13	0,00	0,742	

Somatski simptomi							
PD	0,09	030	0,01	0,505	0,68	0,02	0,376
API	-0,18	-0,01	0,02	0,393	-0,00	0,00	0,966
PBI	-0,31	-0,40	0,06	0,123	-0,15	0,01	0,530
REC	0,10	0,44	0,03	0,253	0,59	0,02	0,324
CAL	0,18	0,42	0,04	0,173	0,52	0,06	0,113

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2 = koeficijent determinacije; p = statistička značajnost; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%



Slika 6. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksima pri uključivanju u istraživanje; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

Tablica 8. Multivarijabilne linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike† (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
PD	-0,98	0,01	0,584	1,20	0,00	0,715	
API	-0,05	0,06	0,127	0,00	0,05	0,158	
PBI	-0,48	0,01	0,663	0,40	0,01	0,661	
REC	-0,52	0,00	0,735	2,47	0,03	0,308	
CAL	-0,78	0,01	0,519	0,85	0,01	0,540	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
PD	-0,02	0,00	0,982	-0,30	0,00	0,870	
API	-0,02	0,03	0,257	0,00	0,11	0,022	69
PBI	-0,65	0,03	0,277	0,28	0,01	0,571	
REC	-0,42	0,01	0,623	2,13	0,06	0,106	
CAL	-0,27	0,00	0,685	0,26	0,00	0,741	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
PD	-0,20	0,00	0,818	1,40	0,02	0,372	
API	-0,01	0,01	0,505	0,00	0,04	0,211	
PBI	-0,73	0,05	0,156	0,22	0,01	0,607	
REC	-0,52	0,01	0,477	1,74	0,06	0,124	
CAL	-0,42	0,01	0,469	0,59	0,02	0,363	
Anksioznost							
PD	-1,02	0,06	0,101	-1,64	0,05	0,136	
API	-0,03	0,18	0,003	0,00	0,08	0,021	80
PBI	0,10	0,00	0,794	0,20	0,01	0,548	

REC	-0,07	0,00	0,892	1,79	0,10	0,033	0,90
CAL	-0,53	0,03	0,223	-0,17	0,00	0,732	
Insomnija							
PD	-0,23	0,00	0,694	0,35	0,00	0,750	
API	-0,00	0,00	0,816	0,00	0,00	0,781	
PBI	0,25	0,01	0,480	-0,24	0,01	0,414	
REC	-0,34	0,01	0,507	-1,20	0,05	0,125	
CAL	-0,32	0,01	0,424	-0,17	0,00	0,710	
Somatski simptomi							
PD	0,06	0,00	0,915	0,18	0,00	0,860	
API	-0,00	0,00	0,775	0,00	0,01	0,626	
PBI	-0,32	0,02	0,328	-0,17	0,01	0,542	
REC	0,27	0,01	0,562	0,41	0,01	0,578	
CAL	0,20	0,01	0,593	0,27	0,01	0,522	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

Dvije dimenzije kvalitete života mjerene pomoću SF-36: kvaliteta mentalnog i kvaliteta tjelesnog zdravlja te opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF pri uključivanju u istraživanje nisu bile statistički značajno (osim u slučaju bivarijabilne linearne korelacije API i dimenzije mentalnog zdravlja) korelirane s parodontnim indeksima ni u bivarijabilnim analizama niti nakon prilagodbe za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP,

trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima (Tablica 9).

Tablica 9. Bivarijabilne i multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda dimenzija SF-36 kvalitete mentalnog i tjelesnog zdravlja te općeg funkcioniranja mjerenog pomoću GAF na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43)

	ρ	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
		b	$r^{2/}$ r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Bivarijabilne analize								
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete mentalnog zdravlja								
PD	0,14	4,01	0,01	0,569	-14,57	0,04	0,236	
API	0,18	0,15	0,06	0,137	-0,00	0,01	0,506	
PBI	-0,03	-1,00	0,00	0,795	-1,18	0,00	0,754	
REC	0,17	6,42	0,04	0,245	-4,04	0,01	0,633	
CAL	0,18	6,22	0,05	0,176	1,88	0,00	0,726	
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete tjelesnog zdravlja								
PD	-0,05	-3,00	0,00	0,736	-13,64	0,02	0,383	
API	-0,01	-0,01	0,00	0,907	-0,00	0,00	0,747	
PBI	0,10	1,87	0,00	0,699	-0,65	0,00	0,891	
REC	0,03	-0,47	0,00	0,946	-18,69	0,09	0,079	
CAL	-0,07	-1,63	0,00	0,781	-7,09	0,03	0,304	
Ishod: opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF								
PD	-0,10	-1,43	0,02	0,433	-2,23	0,01	0,478	
API	-0,26	-0,03	0,03	0,286	0,00	0,01	0,624	
PBI	-0,11	-1,08	0,02	0,314	-0,82	0,02	0,409	
REC	-0,14	1,07	0,01	0,502	-2,63	0,03	0,284	
CAL	-0,03	-0,11	0,00	0,993	-2,17	0,06	0,111	
Multivarijabilne analize†								
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete mentalnog zdravlja								
PD		5,12	0,01	0,592	-2,20	0,00	0,887	
API		0,31	0,14	0,011	-0,00	0,02	0,268	
PBI		-2,48	0,01	0,574	-2,34	0,01	0,555	

REC	8,06	0,04	0,220	-0,76	0,00	0,941
CAL	8,16	0,05	0,156	7,77	0,03	0,282
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete tjelesnog zdravlja						
PD	-5,01	0,00	0,596	5,96	0,00	0,698
API	0,14	0,02	0,264	-0,00	0,01	0,332
PBI	3,56	0,01	0,413	-2,29	0,01	0,556
REC	9,01	0,03	0,165	-14,58	0,03	0,135
CAL	5,08	0,01	0,379	-4,31	0,01	0,562
Ishod: opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF						
PD	-1,59	0,01	0,481	-0,68	0,00	0,865
API	0,01	0,00	0,758	0,00	0,01	0,519
PBI	-1,52	0,03	0,252	-1,06	0,02	0,326
REC	1,72	0,02	0,390	-2,90	0,02	0,336
CAL	0,30	0,00	0,854	-2,34	0,04	0,197

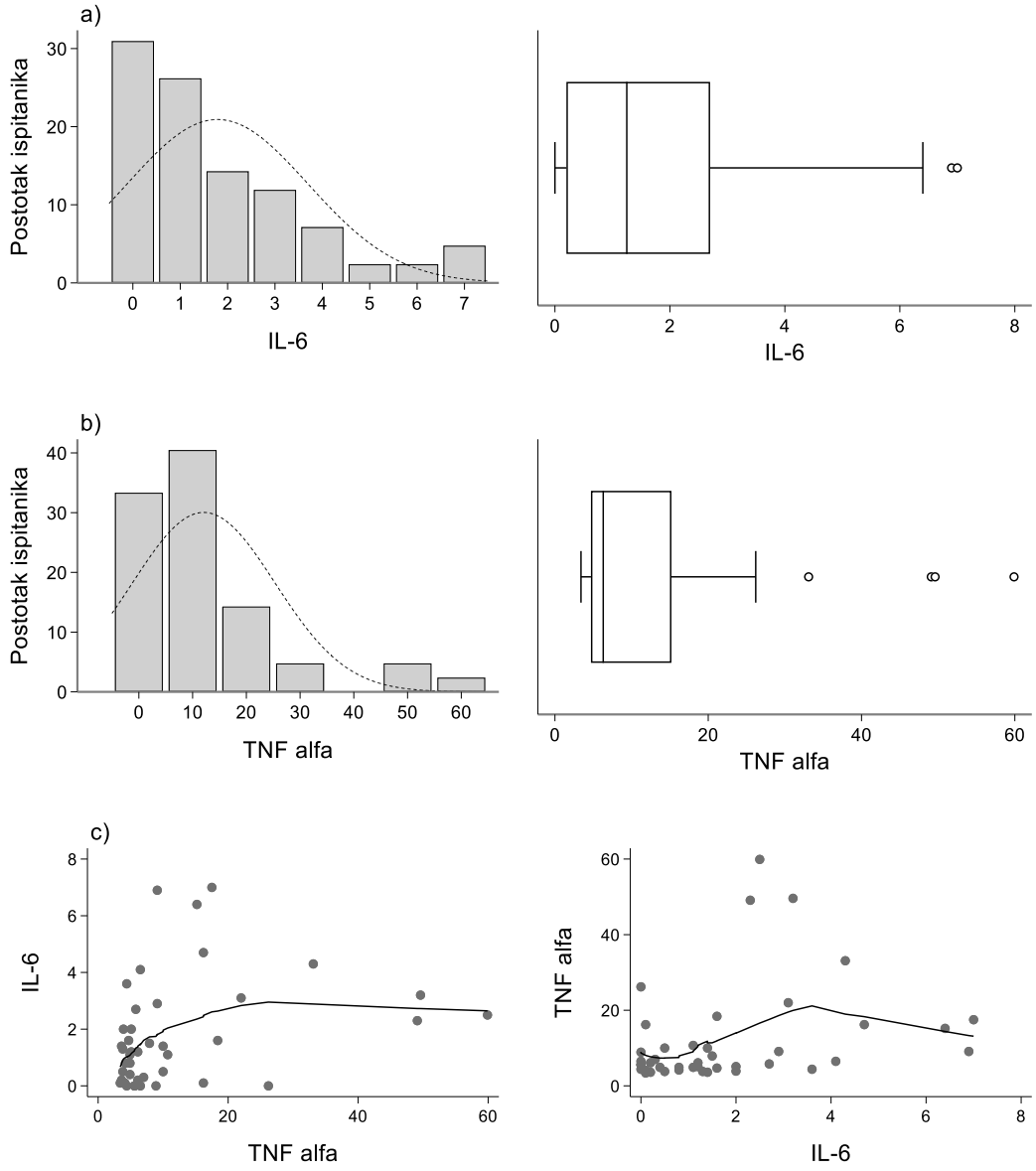
Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2 = koeficijent determinacije u bivarijabilnim linearnim regresijama; p = statistička značajnost; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije u multivarijabilnim linearnim i svim polinomijalnim regresijama; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

5.4. Povezanost proupalnih citokina s težinom VDP

Shapiro-Wilkovim testom utvrdili smo statistički značajno odstupanje raspodjele koncentracije IL-6 od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,83; V=6,82; z=4,05; p<0,001) (Slika 7). Uočili smo dva rezultata koji su odstupali za više od 1,5 IKR od medijana svih rezultata. Medijan (IKR) koncentracije IL-6 iznosio je 1.3 (0.2-2.7) s 95% IP medijana 0,5-2,0. I raspodjela koncentracije TNFα statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,65; V=14,54; z=5,64; p<0,001), a četiri su rezultata odstupala od medijana za više od 1,5 IKR (Slika 7). Medijan (IKR) koncentracije TNFα iznosio je 6,3 (4,7-15,2), s 95% IP 4,4-8,2. Koncentracije dva proupalna citokina bile su nisko do umjereno, statistički značajno korelirane (Spearmanov koeficijent korelacije ranga, ρ=0,38; p=0,013) (Slika 7). Njihova korelacija statistički je značajno odstupala od linearne (Box-Tidwell test, p1=-0,84; p=0,036). Homoscedastičnost nije bila statistički značajno narušena (Whiteov test, X^2=5,36; p=0,069). Vertex kvadratne funkcije IL-6 na TNFα iznosio je 4.26, a TNFα na IL-6 34,4. Do tih vrijednosti dva proupalna citokina njihove su povezanosti bile pozitivne, a nakon tih vrijednosti postale su negativne.



Slika 7. Lijevo: histogram raspodjele koncentracije: a) IL-6 i b) TNFα pri uključivanju u istraživanje; točkasta krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; desno: dijagram pravokutnika koncentracije dva proupalna citokinapri uključivanju u istraživanje; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli; na dnu: točkasti dijagrami korelacije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje; crta predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; c) dva dijagrama na dnu, prikazuju korelaciju između istih citokina, samo što je njihov raspored na osima digrama promijenjen radi veće čitljivosti (n=43)

Jedina statistički značajna korelacija dva mjerena proupalna citokina s težinom simptoma VDP mjerenih ukupnim rezultatom HAM-D17, podljestvicom HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma te četiri dimenzije iz četverofaktorskog modela HAM-D17 bila je polinomijalna regresija drugog reda rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na IL-6 (Tablica 10).

Tablica 10. Bivarijabilne linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43)

	ρ	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
		b	r^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17								
IL-6	0,01	0,15	0,00	0,708	0,30	0,07	0,100	
TNFα	0,06	-0,03	0,01	0,547	-0,01	0,07	0,088	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma								
IL-6	-0,17	-0,03	0,00	0,894	0,23	0,12	0,025	3,09
TNFα	-0,01	-0,02	0,01	0,522	-0,00	0,04	0,230	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17								
Depresija								
IL-6	-0,02	0,05	0,00	0,784	0,12	0,04	0,187	
TNFα	-0,05	-0,03	0,04	0,197	-0,00	0,02	0,395	
Anksioznost								
IL-6	-0,12	0,02	0,00	0,906	0,12	0,09	0,061	
TNFα	-0,19	-0,04	0,08	0,068	-0,00	0,02	0,392	
Insomnija								
IL-6	0,00	-0,09	0,01	0,526	-0,03	0,00	0,689	
TNFα	0,12	0,01	0,00	0737	-0,00	0,02	0,336	
Somatski simptomi								
IL-6	-0,06	0,10	0,02	0,438	0,07	0,03	0,243	
TNFα	0,16	0,03	0,06	0,124	-0,00	0,04	0,362	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2 = koeficijent determinacije; p = statistička značajnost; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivalna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

Nakon prilagodbe za planirane potencijalno zbunjujuće čimbenike ukupni rezultat HAM-D17 bio je statistički značajno koreliran s kvadratnom koncentracijom TNFα (Slika 7). Na temelju vrijednosti tog proupalnog citokina bilo je moguće objasniti 11% varijance ukupnog rezultata HAM-D17 pri uključivanju u istraživanje. Korelacija koncentracije TNFα s rezultatom podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma pri uključivanju u istraživanje također je bila statistički značajna i odgovorna za 9% varijance te mjere težine simptoma VDP. Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike dva mjerena proupalna citokina nisu bili statistički značajno korelirani s niti jednim drugim upotrijebljenim indikatorom težine VDP.

Tablica 11. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na proupalne citokine IL-6 i TNFα pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
IL-6	-0,33	0,01	0,493	0,20	0,01	0,383	
TNFα	-0,02	0,00	0,779	-0,01	0,11	0,043	25
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
IL-6	0,11	0,00	0,672	-0,12	0,02	0,323	
TNFα	-0,00	0,00	0,944	-0,01	0,09	0,042	26
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
IL-6	0,22	0,03	0,298	0,06	0,01	0,558	
TNFα	-0,01	0,00	0,740	-0,00	0,06	0,095	
Anksioznost							
IL-6	0,02	0,00	0,889	0,09	0,03	0,250	
TNFα	-0,03	0,04	0,187	-0,00	0,01	0,466	
Insomnija							
IL-6	-0,15	0,02	0,311	-0,06	0,00	0,433	
TNFα	0,00	0,00	0,925	-0,00	0,00	0,868	

Somatski simptomi						
IL-6	0,11	0,01	0,443	0,08	0,03	0,233
TNFα	0,03	0,03	0,228	-0,00	0,08	0,121

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2 = koeficijent determinacije; p = statistička značajnost; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

5.5. Povezanost proupalnih citokina s težinom parodontitisa

Koncentracije proupalnih citokina IL-6 i TNFα pri uključivanju u istraživanje nisu bivarijabilno bile statistički značajno povezane s niti jednim praćenim parodontnim parametrom (Tablica 12). Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike, koncentracija IL-6 bila je statistički značajno korelirana s kvadratom PBI uz verteks PBI 2,29 (Tablica 12).

Tablica 12. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda proupalnih citokina IL-6 i TNFα na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Bivarijabilna analiza							
Ishod: IL-6							
PD	0,40	0,01	0,495	-0,91	0,02	0,360	
API	0,00	0,00	0,747	0,00	0,00	0,704	
PBI	-0,52	0,06	0,122	0,59	0,09	0,054	
REC	-0,40	0,02	0,424	0,97	0,04	0,210	
CAL	-0,07	0,00	0,870	0,30	0,01	0,502	
Multivarijabilna analiza†							
Ishod: IL-6							
PD	-0,62	0,02	0,413	-0,47	0,00	0,725	
API	0,00	0,00	0,978	0,00	0,01	0,508	
PBI	-0,81	0,09	0,066	0,74	0,11	0,033	2,29
REC	-0,39	0,01	0,560	1,36	0,05	0,177	
CAL	0,06	0,00	0,915	0,64	0,03	0,295	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2 = koeficijent determinacije; p = statistička značajnost; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

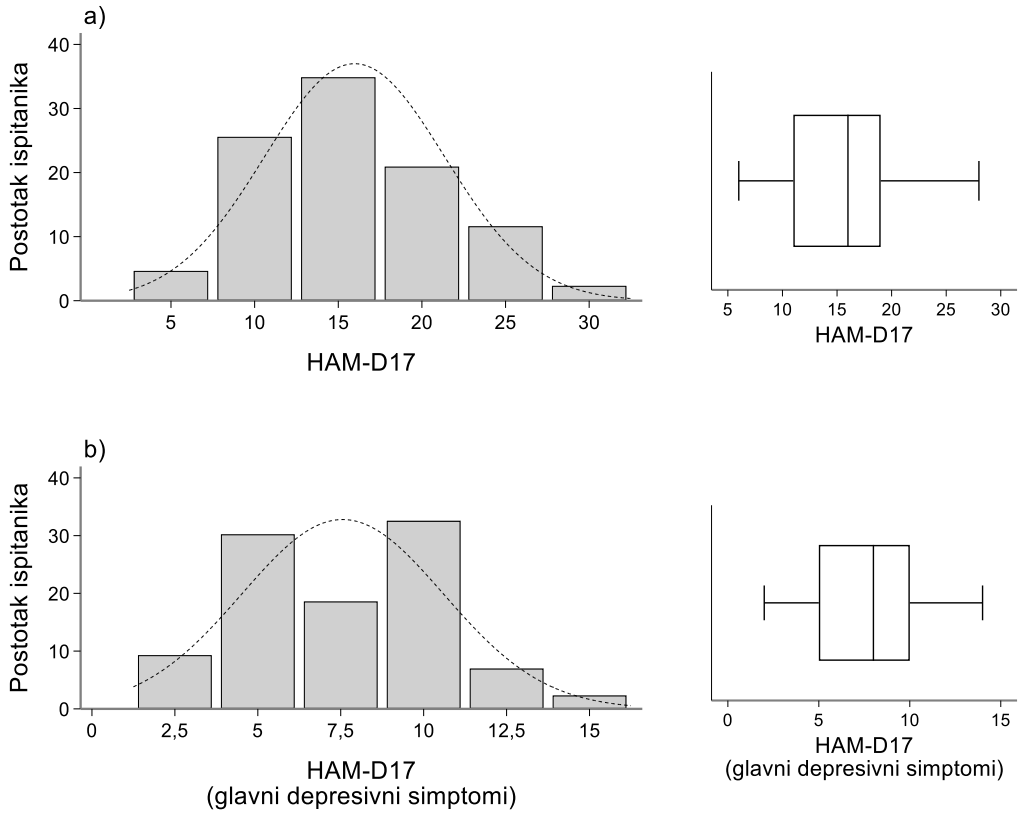
* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

5.6. Ishodi liječenja VDP

5.6.1. Nakon tri mjeseca liječenja

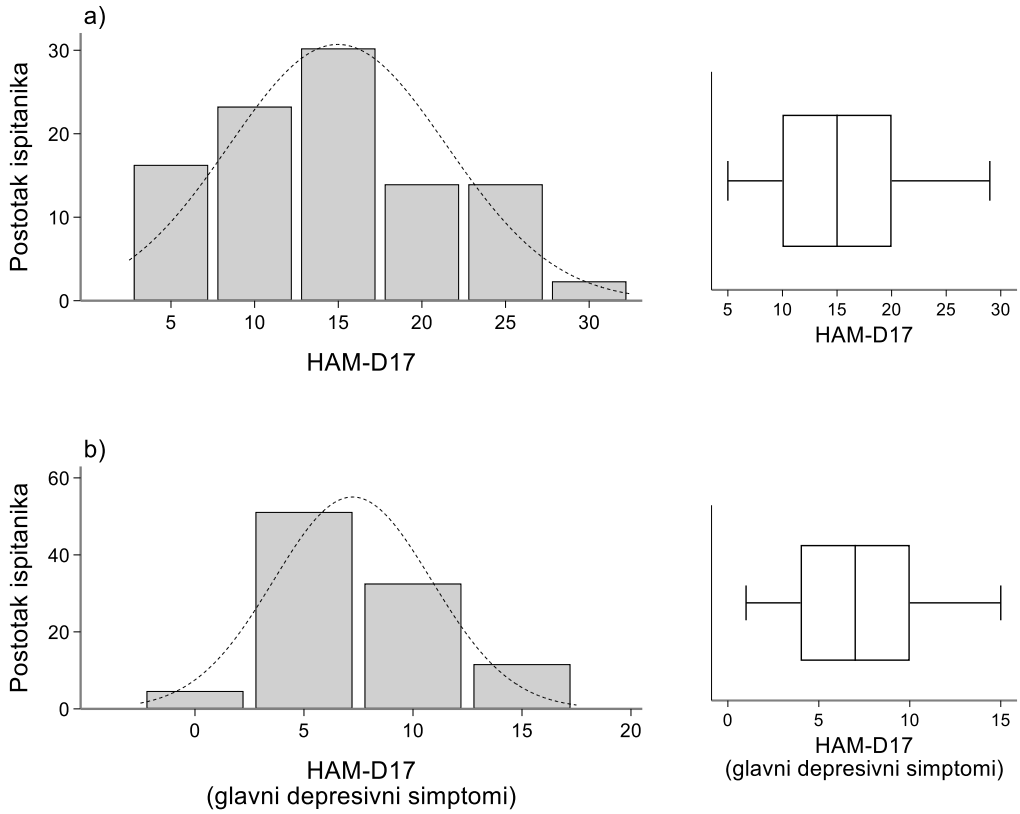
Raspodjele ukupnog rezultata HAM-D17 te rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja nisu statistički značajno odstupale od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,97; V=1,16; z=0,32; p=0,376; W=0,98; V=0,66; z=-0,88; p=0,811 prema redoslijedu navođenja), a prema Tukeyovom kriteriju nismo uočili rezultate koji bi odstupali od medijana svih rezultata za više od 1,5 IKR (Slika 8). Raspodjela rezultata dimenzije SF-36 kvalitete mentalnog zdravlja nakon tri mjeseca liječenja statistički je značajno odstupala od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,91; V=3,33; z=2,53; p=0,006). Do toga je vjerojatno dijelom došlo radi nastanka bimodalnosti, odnosno postojanja skupine bolesnika čija se samoprocjena kvaliteta mentalnog zdravlja nakon tri mjeseca liječenja vidljivo počela razlikovati od samoprocijenjene kvalitete mentalnog zdravlja ostalih ispitanika. Uvjetno rečeno, populacija bolesnika razdvojila se u dvije subpopulacije: jednu veću (približno 86% ispitanika) te jednu manju (približno 14% ispitanika) kod kojih je percepcija uspjeha liječenja bila izrazito dobra. Iako raspodjela rezultata dimenzije SF-36 kvalitete tjelesnog zdravlja nije nakon tri mjeseca statistički značajno odstupala od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,95; V=1,86; z=1,30; p=0,100) i kod nje su vidljivi tragovi bimodalnosti koja pri uključivanju u istraživanje nije postojala. Raspodjela rezultata ljestvice općeg funkcioniranja (GAF) nije nakon tri mjeseca statistički značajno odstupala od normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,97; V=1,40; z=0,72; p=0,237).



Slika 8. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptomanakon tri mjeseca liječenja; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43)

5.6.2. Nakon šest mjeseci liječenja

Nakon šest mjeseci liječenja VDP pomoću SIPPS, samo je raspodjela ljestvice općeg funkcioniranja (GAF) statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, W=0,91; V=3,94; z=2,90; p=0,002). Također, samo smo kod te ljestvice opazili rezultat koji je od medijana svih rezultata odstupao za više od 1,5 IKR. Bimodalnost samoprocijenjene kvalitete mentalnog zdravlja koju smo uočili pri mjerenju nakon tri mjeseca liječenja, dodatno je pojačana nakon šest mjeseci liječenja, ali se kod kvalitete tjelesnog zdravlja izgubila. Raspodjele glavnog ishoda, ukupnog rezultata HAM-D17 i rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma, nakon šest mjeseci nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele (Shaprio-Wilk test, W=0,97; V=1,40; z=0,71; p=0,240 (Slika 9); W=0,97; V=1,12; z=0,23; p=0,408 (Slika 9) prema redoslijedu navođenja) niti su uočeni rezultati koji bi izrazito odstupali od medijana svih rezultata.



Slika 9. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptomanakon šest mjeseci liječenja; desno: dijagram pravokutnika; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43)

5.6.3. Ukupni ishodi liječenja

Nakon tri mjeseca liječenja aritmetička sredina promjene ukupnog rezultata HAM-D17 iznosila je -3 (95% IP -5, -2), dakle upravo na granici kliničke relevantnosti (Tablica 13) i bila je statistički značajna (Studentov test za korelirane uzorke, n=43, t=4,02; ss=42; p<0,001; SLO<10%). Ta promjena predstavljala je snižavanje ukupnog rezultata HAM-D17 za 15% (95%IP 7%, 23%). Rezultat podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma također je statistički značajno snižen, za 19% (95% IP-8%, 30%). Snižavanje ukupnog rezultata HAM-D17 primarno se moglo objasniti snižavanjem bodova na dimenziji depresivnih simptoma, manjim, ali i dalje statistički značajnim snižavanjem anksioznih simptoma te poremećaja spavanja (Tablica 13). Tijekom prva tri mjeseca liječenja, somatski simptomi VDP nisu bili statistički značajno smanjeni. Dobar odgovor na terapiju određen kao snižavanje ukupnog rezultata HAM-D17 ≥50%, nakon tri mjeseca liječenja imalo je 4/43 (9%) sudionika, a njih 2 (5%) doživjelo je remisiju, odnosno ukupni rezultat HAM-D17 <7 i tako bilo bez klinički relevantnih simptoma VDP. Tijekom prva tri mjeseca liječenja statistički su značajno poboljšane i samoprocijenjena kvaliteta mentalnog zdravljate opće funkcioniranje, dok u samoprocijenjenoj kvaliteti tjelesnog zdravlja nije bilo statistički značajnih, niti klinički relevantnih promjena (Slika 10).

Od trećeg do šestog mjeseca liječenja ukupni rezultat HAM-D17 nije statistički značajno niti klinički relevantno promijenjen (Tablica 15). Na razini ovog konkretnog uzorka aritmetička sredina ukupnog rezultata HAM-D17 smanjena je samo za jedan bod (-1 (95% IP -2, 0; p=0,075; SLO>10%). Kod dvoje ispitanika koji su u trećem mjesecu od uključivanja bili u remisiji, u šestom mjesecu simptomi VDP ponovo su postali klinički relevantni, odnosno >7 bodova HAM-D17 i to je pogoršanje od 5% bilo statistički značajno. U rezultatu podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma, kao ni depresije, anksioznosti i somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela također nije uočena daljnja statistički značajna i/ili klinički relevantna promjena. Jednako tako do statistički značajne i/ili klinički relevantne promjene nije došlo između trećeg i šestog mjeseca liječenja ni u slučaju samoprocijenjene kvalitete mentalnog ili tjelesnog zdravlja te općeg funkcioniranja mjerenog pomoću GAF ljestvice (Slika 10). Jedine povoljne, statistički značajne, promjene dogodile su se u rezultatu ljestvice insomnije iz četverofaktorskog modela i u broju ispitanika s odgovorom na terapiju određenom kao snižavanje ukupnog rezultata HAM-D17 ≥50% (Tablica 15). U šestom mjesecu liječenja

ukupno je, prema tom kriteriju, na terapiju odgovorilo 9 (21%) ispitanika, a insomnija je smanjena za 20% (95% IP 3%, 37%) (Tablica 14).

Tablica 13. Ishodi nakon tri mjeseca liječenja VDP u odnosu na stanje pri uključivanju (n=43)

	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Δ (95% IP)	Δ% (95% IP)	p
Primarni ishod					
HAM-D17, $\bar{x}$ (SD)	19 (4,7)	16 (5,4)	-3 (-5, -2)	-15 (-23, -7)	<0.001*
HAM-D17, kategorizirano,n (%)					
bez depresije (<7)	0 (0)	2 (5)	5† (1, 16)		
blaga (7-16)	10 (23)	22 (51)	28† (15, 44)		
umjerena (17-23)	24 (56)	15 (35)	-21† (-36, -10)		
teška	9 (21)	4 (9)	-12† (-25, -4)		
HAM-D17 glavni depresivni simptomi,$\bar{x}$ (SD)	10 (2,7)	8 (3,0)	-2 (-3, -1)	-19 (-30, -8)	<0.001*
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17					
depresija	7 (2,3)	6 (2,5)	-2 (-3, -1)	-21 (-34, -8)	<0,001*
anksioznost	5 (1,8)	4 (1,8)	-1 (-1, -1)	-10 (-21, -1)	0,029*
insomnija	3 (1,7)	2 (1,4)	-1 (-1, 0)	-8 (-32, 16)	0,0173*
somatski simptomi	2 (1,5)	2 (1,2)	0 (-1, 0)	-1 (-19, 0)	0,2639
Sekundarni ishodi					
Odgovor na terapiju (≥50% snižavanjaHAM-D17, n (%)	0 (0)	4 (9)	9† (3, 22)		<0.001*
Remisija, (HAM-D17 ≤7), n (%)	0 (0)	2 (5)	5† (1, 16)		<0.001*
Kvaliteta života, $\bar{x}$ (SD)					
Mentalno zdravlje	33 (20,0)	45 (20,5)	13 (4, 21)	79 (30, 127)	0,006*
Tjelesno zdravlje	48 (25,2)	51 (23,7)	4 (-3, 12)	34 (-1, 73)	0,215
Opće funkcioniranje (GAF)	59 (6,0)	61 (7,0)	2 (1, 4)	4 (1, 8)	0,012*

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije - 17; $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; IP = interval pouzdanosti; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika u odnosu na stanje pri uključivanju; Δ% = aritmetička sredina postotaka razlike u odnosu na stanje pri uključivanju; p = statistička značajnost izračunata za primarni ishod, kvalitetu

života i GAF Studentovim t-testom za korelirane uzorke i McNemarovim testom za odgovor i remisiju

* SLO <10%

† Postotni bodovi

Tablica 14. Ishodi nakon šest mjeseci liječenja VDP u odnosu na stanje pri uključivanju (n=43)

	Pri uključivanju	Nakon šest mjeseci	Δ (95% IP)	Δ% (95% IP)	p
Primarni ishod					
HAM-D17, $\bar{x}$ (SD)	19 (4,7)	15 (6,5)	-4 (-6, -2)	-21 (-31, -11)	<0,001*
HAM-D17, kategorizirano, n (%)					
bez depresije (<7)	0 (0)	0 (0)	0† (0, 8)		
blaga (7-16)	10 (23)	27 (63)	40† (25, 56)		
umjerena (17-23)	24 (56)	10 (23)	33† (19, 49)		
teška	9 (21)	6 (14)	7† (1, 19)		
HAM-D17 glavni depresivni simptomi, $\bar{x}$ (SD)	10 (2,7)	7 (3,6)	-3 (-4, -1)	-23 (-36, -10)	<0,001*
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17					
depresija	7 (2,3)	5 (2,9)	-2 (-3, -1)	-23 (-40, -6)	<0,001
anksioznost	5 (1,8)	4 (2,0))	-1 (-2, -0)	-14 (-28, -0)	0,007
insomnija	3 (1,7)	2 (1,5)	-1 (-2, -1)	-27 (-54, -1)	<0,001
somatski simptomi	2 (1,5)	2 (1,7)	-0 (-1, 1)	-15 (-15, 45)	0,766
Sekundarni ishodi					
Odgovor na terapiju (≥50% snižavanjaHAM-D17, n (%)	0 (0)	9 (21)	21† (10, 36)		<0,001*
Remisija, (HAM-D17 ≤7), n (%)	0 (0)	0 (0)	0† (0-8)		>0,999
Kvaliteta života, $\bar{x}$ (SD)					
Mentalno zdravlje	33 (20,0)	49 (20,6)	17 (8, 25)	107 (44, 171)	<0,001*
Tjelesno zdravlje	48 (25,2)	52 (23,3)	4 (-3, 11)	27 (0-53)	0,259
Opće funkcioniranje (GAF)	59 (6,0)	62 (11,0)	4 (1-7)	7 (1-12)	0,0146*

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije - 17; $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; IP = interval pouzdanosti; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika u odnosu na stanje pri uključivanju; Δ% = aritmetička sredina postotaka razlike u odnosu na stanje pri uključivanju; p = statistička značajnost izračunata za primarni ishod, kvalitetu

života i GAF Studentovim t-testom za korelirane uzorke i McNemarovim testom za odgovor i remisiju

* SLO <10%

† Postotni bodovi

Tablica 15. Razlika u ishodima između trećeg i šestog mjeseca liječenja VDP (n=43)

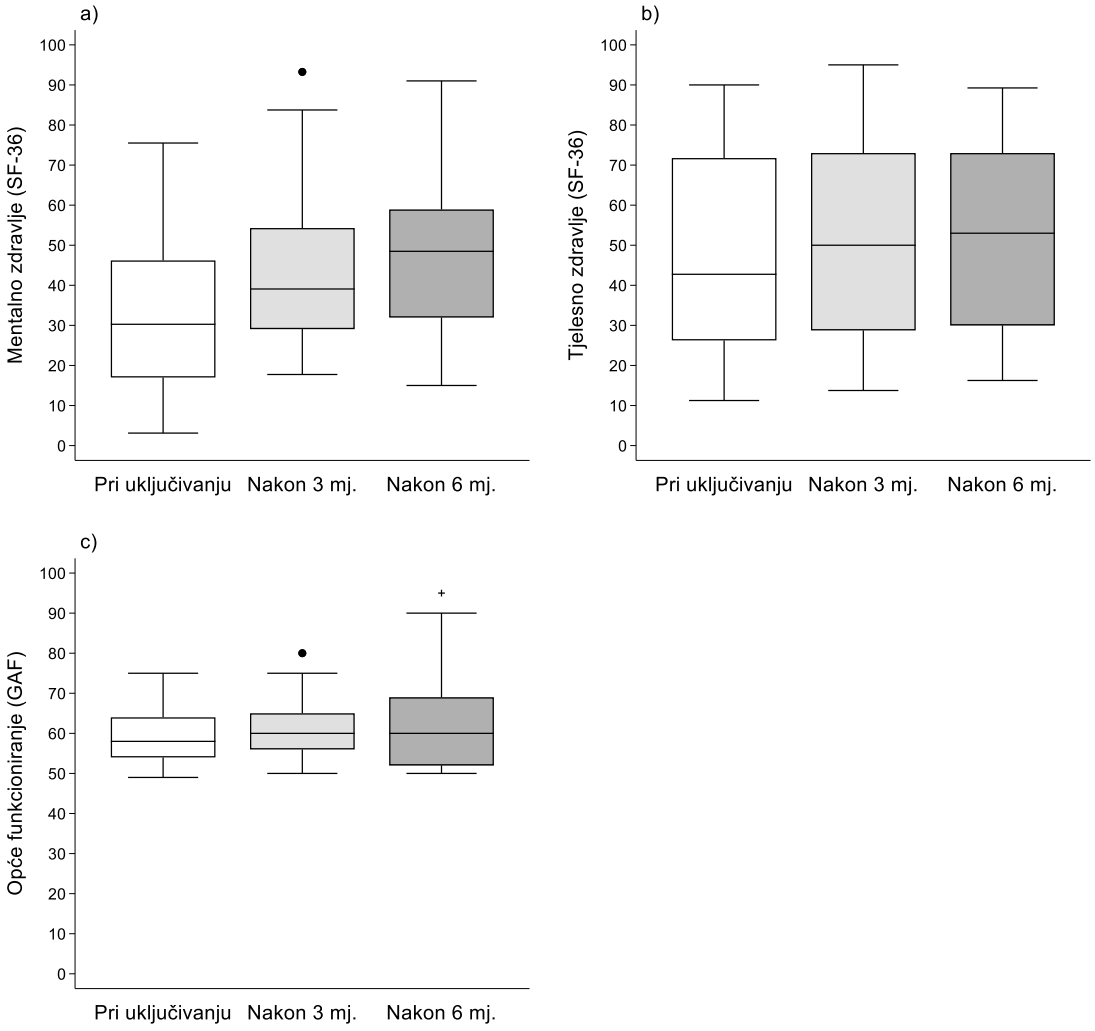
	Nakon tri mjeseca	Nakon šest mjeseci	Δ (95% IP)	Δ% (95% IP)	p
Primarni ishod					
HAM-D17, $\bar{x}$ (SD)	16 (5,4)	15 (6,5)	-1 (-2, 0)	-7 (-15, 2)	0,075
HAM-D17, kategorizirano, n (%)					
bez depresije (<7)	2 (5)	0 (0)	0† (0, 8)		
blaga (7-16)	22 (51)	27 (63)	12† (4, 25)		
umjerena (17-23)	15 (35)	10 (23)	-12† (-25, 4)		
teška	4 (9)	6 (14)	5† (1-16)		
HAM-D17 glavni depresivni simptomi,$\bar{x}$ (SD)	8 (3,0)	7 (3,6)	0 (-1, 0)	-2 (-1, 1)	0,399
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17					
depresija	6 (2,5)	5 (2,9)	-0 (-1, 0)	-0 (-15, 14)	0,342
anksioznost	4 (1,8)	4 (2,0))	-0 (-1, 0)	-3 (-18, 11)	0,305
insomnija	2 (1,4)	2 (1,5)	-1 (-1, -0)	-20 (-37, -3)	0,003
somatski simptomi	2 (1,2)	2 (1,7)	0 (-0, 1)	20 (-8, 48)	0,443
Sekundarni ishodi					
Odgovor na terapiju (≥50% snižavanjaHAM-D17, n (%)	4 (9)	9 (21)	12† (4-25)		<0,001*
Remisija, (HAM-D17 ≤7), n (%)	2 (5)	0 (0)	-5† (-16, -1)		<0,001*
Kvaliteta života, $\bar{x}$ (SD)					
Mentalno zdravlje	45 (20,5)	49 (20,6)	5 (-1, 10)	16 (2-31)	0,088
Tjelesno zdravlje	51 (23,7)	52 (23,3)	5 (-1, 10)	7 (-6, 20)	0,964
Opće funkcioniranje (GAF)	61 (7,0)	62 (11,0)	1 (-1, 4)	2 (-1, 6)	0,222

Kratice: HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije - 17; $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; IP = interval pouzdanosti; Δ = aritmetička sredina apsolutnih razlika u odnosu na stanje pri uključivanju; Δ% = aritmetička sredina postotaka razlike u odnosu na stanje pri uključivanju; p = statistička značajnost izračunata za primarni ishod, kvalitetu

života i GAF Studentovim t-testom za korelirane uzorke i McNemarovim testom za odgovor i remisiju

* SLO <10%

† Postotni bodovi



Slika 10. Dijagram pravokutnika: a) dimenzije SF-36 kvaliteta mentalnog zdravlja, b) kvaliteta tjelesnog zdravlja, c) opće funkcioniranje(GAF) pri uključivanju te nakon tri i šest mjeseci liječenja; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana (n=43)

5.7. Povezanost parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP

5.7.1. Ukupna težina simptoma VDP

Vrijednost kompozitnog parodontnog indeksa CAL pri uključivanju u istraživanje bila je statistički značajno korelirana s ukupnim rezultatom HAM-D17 te podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja i prilagodbe za ukupni rezultat HAM-D17, odnosno rezultat podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma pri uključivanju u istraživanje (Tablica 16, Slika 11, Slika 13). Ta je korelacija bila najbolje opisana kvadratnom funkcijom s verteksom parabole kod vrijednosti CAL od 4,5 mm, što znači da se povezanost CAL s ukupnom težinom VDP mijenjala s obzirom na vrijednost CAL. Tijekom prva tri mjeseca liječenja HAM-D17 je učinkovito snižavan kod ispitanika čiji je CAL bio manji od 4,44 mm, ali je kod ispitanika s CAL većim od te vrijednosti, tijekom prva tri mjeseca liječenja došlo do statistički značajnog pogoršanja svih, odnosno glavnih depresivnih simptoma VDP. Na temelju vrijednosti kvadratne funkcije CAL pri uključivanju u istraživanje bilo je moguće objasniti 11% varijance ukupnog rezultata HAM-D17, odnosno 12% varijance rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja i prilagodbe za inicijalnu težinu simptoma (Tablica 16). Vrijednost PBI bila je linearno, statistički značajno, negativno povezana s rezultatom podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja. Pomoću podatka o PBI u vrijeme uključivanja, bilo je moguće objasniti 9% varijance težine glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca. Ostali parodontni indeksi, mjereni u trenutku uključivanja, nisu bili statistički značajno povezani s ukupnim rezultatom HAM-D17 niti s rezultatom podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja i prilagodbu za inicijalnu težinu simptoma VDP. Težinu simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja nije bilo moguće statistički značajno predvidjeti na temelju niti jednog praćenog parodontnog parametra (Tablica 16).

Nakon prilagodbe za sve predviđene potencijalno zbunjujuće varijable, dakle za težinu simptoma depresije pri uključivanju u istraživanje mjerene pomoću HAM-D17, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima, s ukupnim rezultatom HAM-D17 statistički su značajno, linearno i negativno bili povezani API i REC, a kvadratnom

funkcijom i CAL (Tablica 17). Uz prilagodbu za sve navedene kovarijate, s podljestvicom HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma linearno je, statistički značajno, bio koreliran API, a kvadratnom funkcijom CAL. Time smo djelomično potvrdili hipotezu ovog istraživanja koja je glasila: „Parodontitis je povezan sa slabijim učinkom farmakoterapije VDP SIPPS nakon šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima.“ Potvrdili smo je, naime, u mjeri u kojoj je stanje parodonta indicirano kompozitnim indeksom CAL, dok su povezanosti API i REC bile smjera suprotnog od onoga pretpostavljenog našom hipotezom.

Tablica 16. Linearna i polinomijalna regresijadrugog reda ukupnog rezultata HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17pri uključivanju (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Nakon tri mjeseca liječenja							
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
PD	1,10	0,01	0,458	2,62	0,02	0,308	
API	-0,04	0,05	0,128	0,00	0,03	0,185	
PBI	-1,58	0,06	0,070	0,43	0,01	0,588	
REC	-2,05	0,05	0,109	2,93	0,04	0,145	
CAL	-0,75	0,01	0,462	2,62	0,11	0,018	4,5
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
PD	0,78	0,02	0,385	1,61	0,02	0,283	
API	-0,02	0,03	0,294	0,00	0,04	0,392	
PBI	-1,04	0,09	0,048	0,36	0,01	0,437	
REC	-1,19	0,05	0,124	1,29	0,04	0,303	
CAL	-0,37	0,00	0,549	1,56	0,12	0,016	4,4
Nakon šest mjeseci liječenja							
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
PD	0,48	0,00	0,790	2,64	0,01	0,403	
API	-0,02	0,01	0,523	0,00	0,00	0,810	
PBI	-0,24	0,00	0,826	0,97	0,02	0,332	
REC	-0,44	0,00	0,783	2,42	0,02	0,343	
CAL	-0,04	0,00	0,972	2,55	0,07	0,064	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
PD	0,43	0,00	0,674	1,46	0,01	0,426	
API	-0,00	0,00	0,95	-0,00	0,00	0,898	

PBI	-0,19	0,00	0,754	0,82	0,04	0,158
REC	-0,58	0,01	0,519	0,78	0,01	0,617
CAL	-0,15	0,00	0,827	1,42	0,05	0,073

Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

Tablica 17. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda ukupnog rezultata HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju i sve ostale mjerene rizične čimbenike† (n=43)

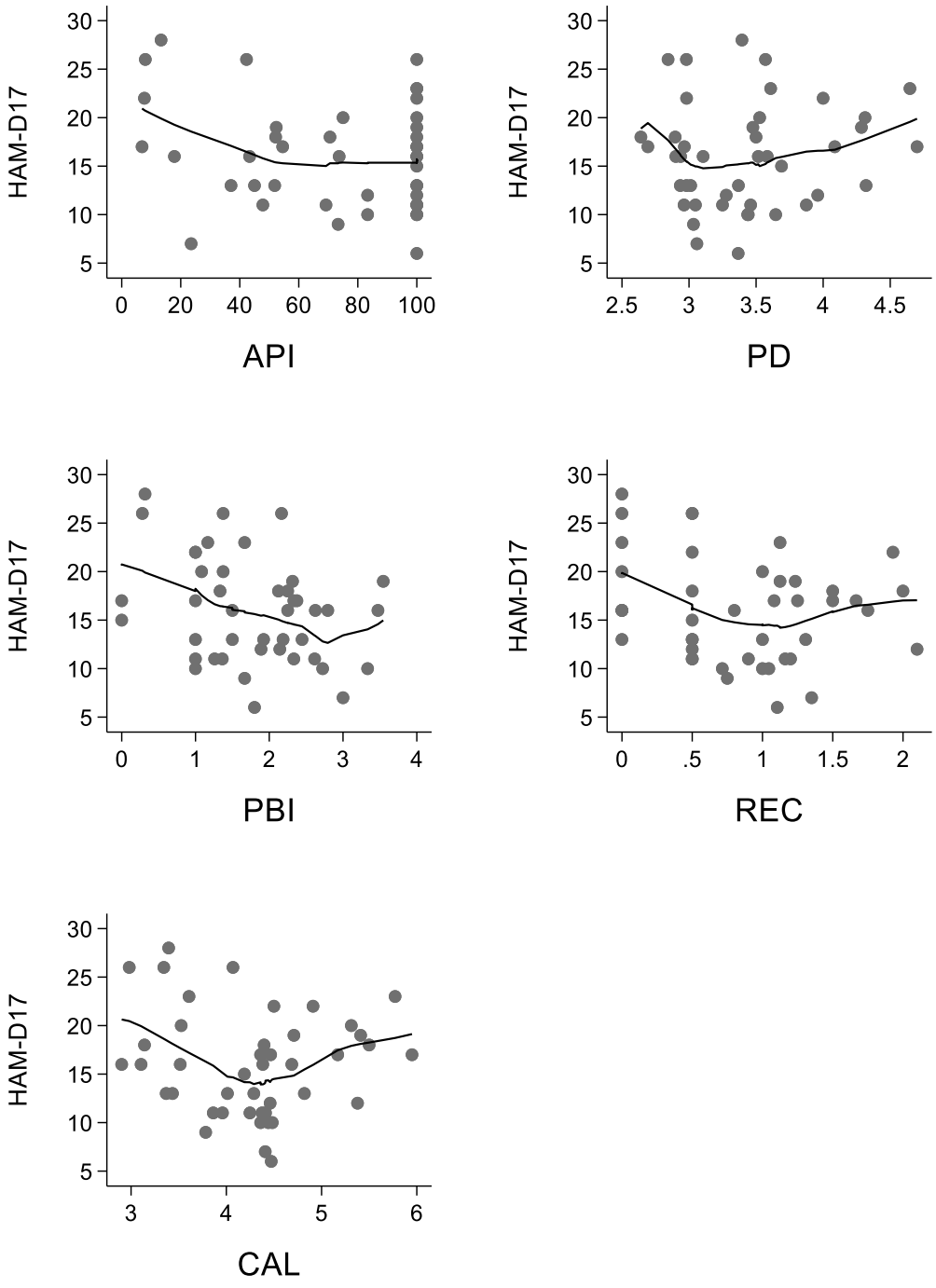
	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Nakon tri mjeseca liječenja							
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
PD	0,68	0,00	0,711	1,60	0,01	0,624	
API	-0,08	0,11	0,017	0,00	0,00	0,716	
PBI	-0,72	0,01	0,509	0,36	0,00	0,070	
REC	-3,39	0,09	0,031	1,47	0,01	0,530	
CAL	-1,84	0,04	0,157	3,05	0,09	0028	4,6

Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
PD	0,75	0,01	0,535	1,63	0,01	0,423	
API	-0,04	0,11	0,040	0,00	0,01	0,919	
PBI	-0,88	0,04	0,212	0,32	0,01	0,572	
REC	-1,83	0,08	0,080	1,14	0,03	0,457	
CAL	-0,80	0,02	0,353	1,98	0,12	0,023	4,5
Nakon šest mjeseci liječenja							
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
PD	-0,51	0,00	0,817	0,52	0,00	0,893	
API	-0,06	0,06	0,095	-0,00	0,00	0,758	
PBI	1,08	0,01	0,407	0,92	0,02	0,390	
REC	-2,77	0,04	0,151	0,76	0,00	0,796	
CAL	-2,05	0,04	0,188	2,65	0,05	0,120	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
PD	-0,08	0,00	0,950	0,31	0,00	0,884	
API	-0,03	0,04	0,148	-0,00	0,00	0,436	
PBI	0,27	0,00	0,713	0,65	0,03	0,268	
REC	-2,04	0,07	0,053	-0,17	0,00	0,915	
CAL	-1,35	0,05	0,114	1,49	0,04	0,097	

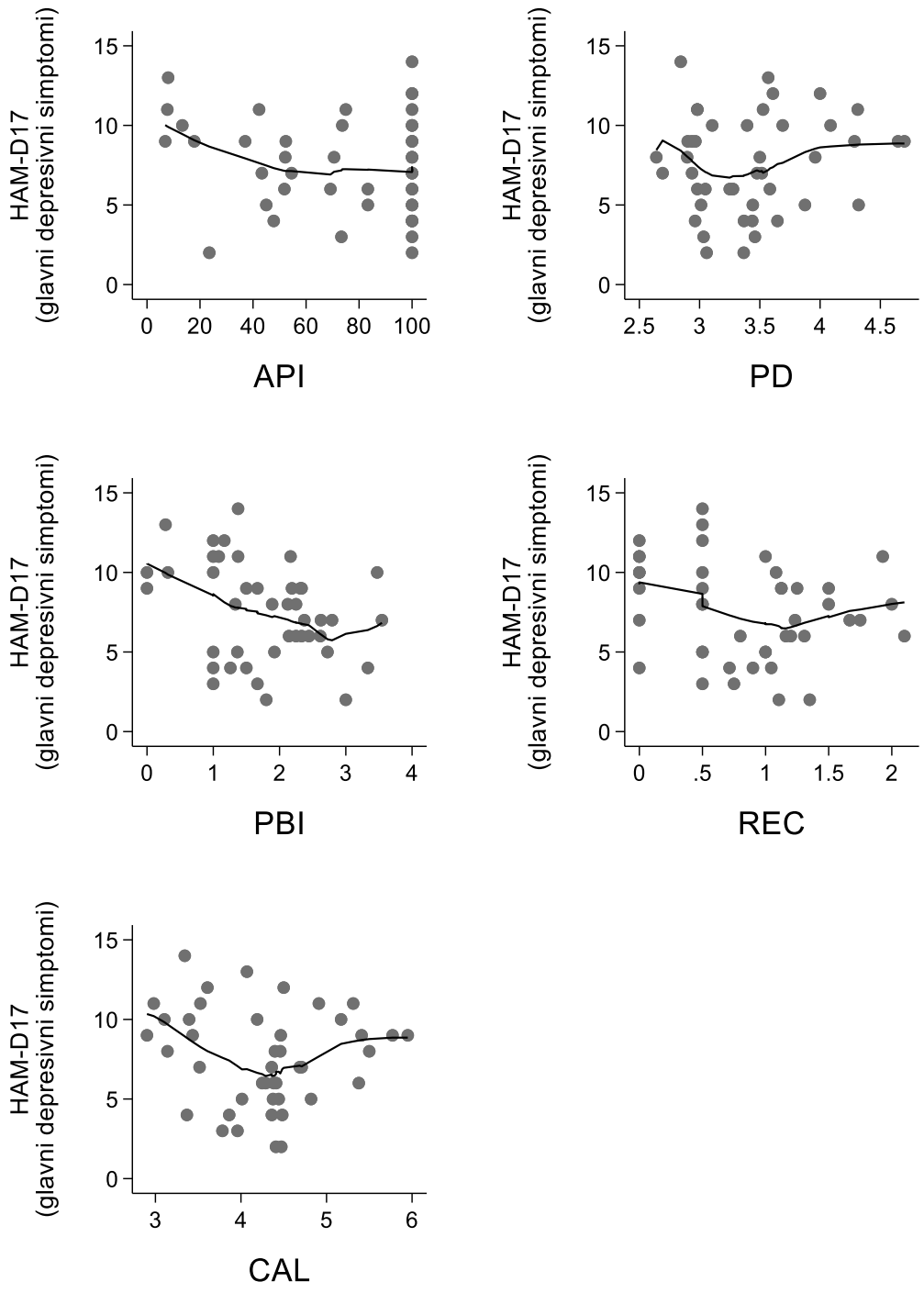
Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

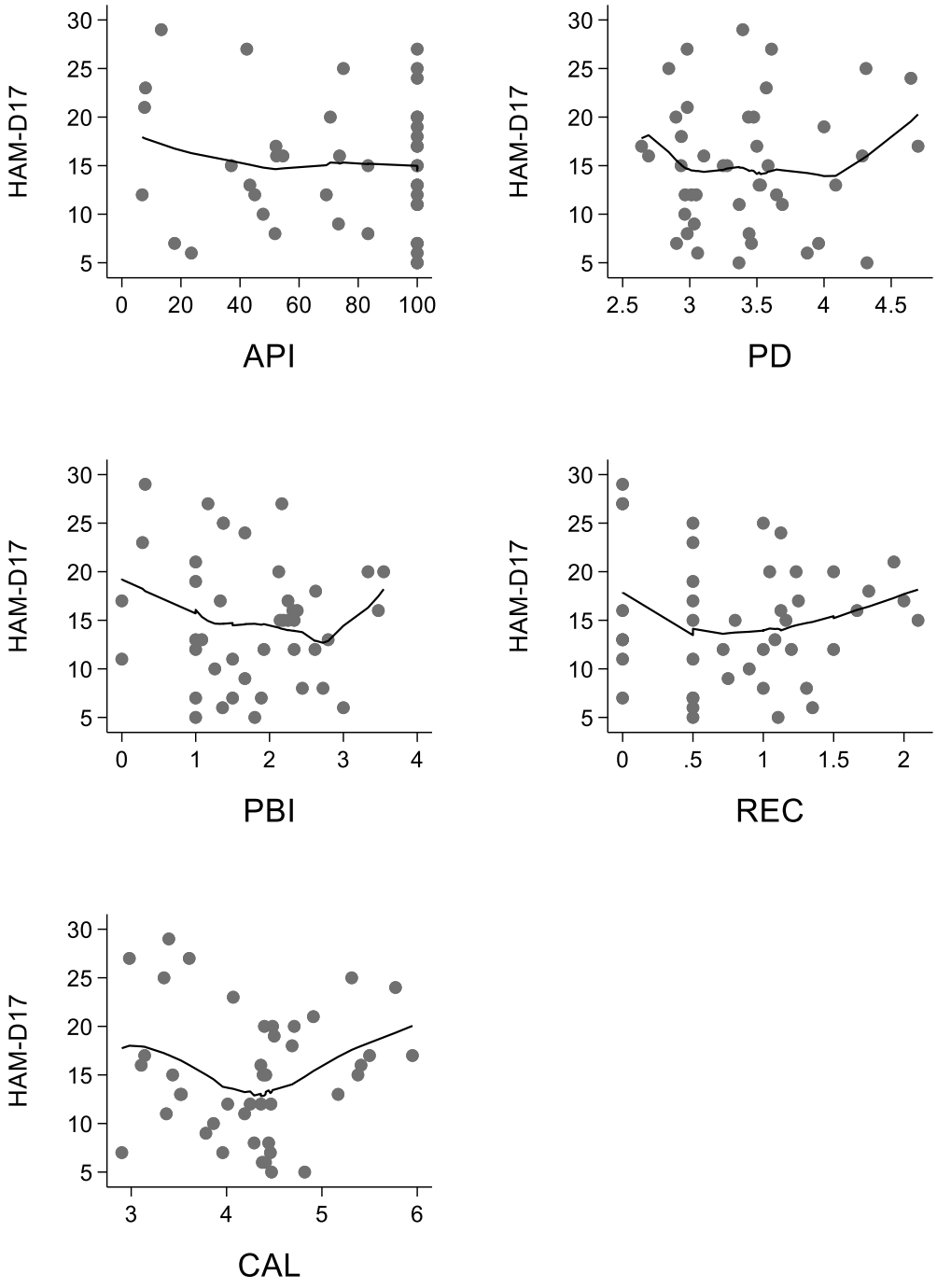
† Analiza je učinjena uz prilagodbu za težinu simptoma depresije pri uključivanju u istraživanje mjerene pomoću HAM-D17, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima



Slika 11. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

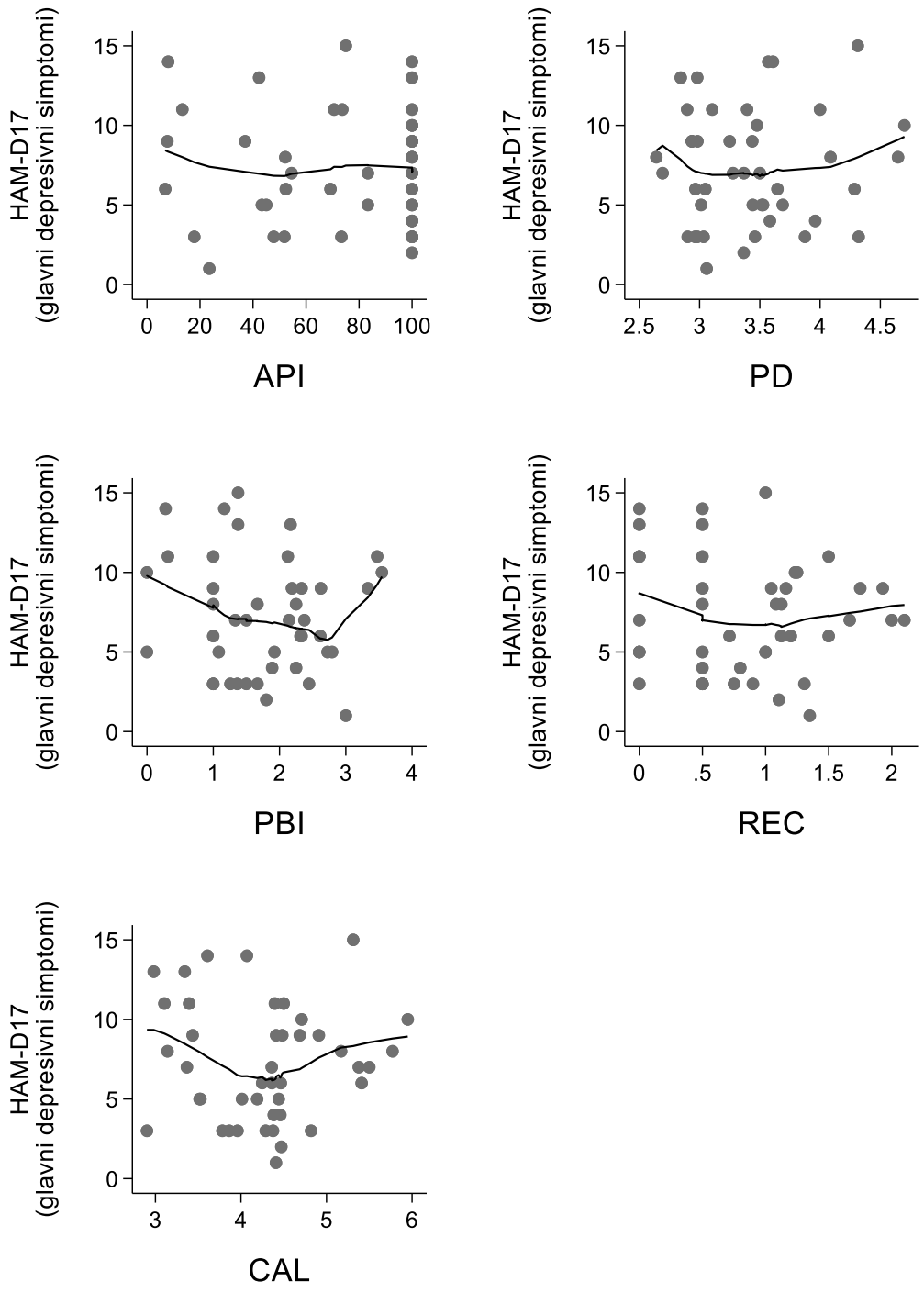


Slika 12. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)



Slika 13. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD =

dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)



Slika 14. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma s pojedinim parodontnim indeksima nakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

5.7.2. Dimenzije VDP iz četverofaktorskog modela

Dimenzija depresije iz četverofaktorskog modela nakon tri mjeseca liječenja bila je linearno, negativno korelirana s PBI te s kvadratnom funkcijom CAL nakon prilagodbe za rezultat na toj dimenziji u vrijeme uključivanja u istraživanje, međutim ta se statistički značajna korelacija izgubila nakon prilagodbe za rezultat dimenzije depresije pri uključivanju u istraživanje, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima. Na temelju podatka o PBI i CAL u vrijeme uključivanja bilo je moguće predvidjeti po 8% varijance rezultata te dimenzije HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja. Dimenzija depresije nakon tri mjeseca ostala je statistički značajno korelirana s kvadriranim CAL i nakon prilagodbe za sve spomenute potencijalno zbunjujuće čimbenike. Bivarijabilni verteks parabole korelacije CAL s težinom depresije bio je kod vrijednosti 4,3 mm, odnosno kod 4,4 mm u multivarijabilnoj analizi. Dakle, promjena dimenzije depresije bila je povezana s CAL i ti rezultati su potvrđivali hipotezu ovog istraživanja.

Rezultat dimenzije **anksioznosti** nakon tri mjeseca liječenja, uz prilagodbu za rezultat na toj dimenziji u vrijeme uključivanja u istraživanje, bilo je moguće statistički značajno predvidjeti na temelju podatka o REC u vrijeme uključivanja. I linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultirale su statistički značajnim koeficijentima semparcijalne determinacije. Linearnim modelom bilo je moguće predvidjeti 8% varijance anksioznosti nakon tri mjeseca liječenja, a dodavanjem kvadratne komponente taj je postotak objašnjene varijance povećan za 7% ($p=0,036$; SLO<10%). Vertex REC, odnosno vrijednost tog indeksa kod koje se mijenjao smjer povezanosti s anksioznošću iznosio je 1,3 mm. Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike dimenzija anksioznosti bila je linearno, statistički značajno, inverzno povezana s API i REC, a kvadratnom funkcijom s CAL. Nakon prilagodbe za zbunjujuće čimbenike, na temelju podatka o API u vrijeme uključivanja u istraživanje bilo je moguće predvidjeti 9%, a na temelju podatka o REC 14% varijance dimenzije anksioznosti nakon tri mjeseca liječenja. Na temelju podatka o CAL bilo je moguće predvidjeti 9% varijance anksioznosti, pa su i ti rezultati potvrđivali hipotezu ovog istraživanja u klinički i teorijski relevantnoj mjeri.

Dimenzija **insomnije** iz četverofaktorskog modela HAM-D17 nije bila statistički značajno povezana s niti jednim praćenim parodontnim indeksom ni u bivarijabilnoj niti u multivarijabilnoj analizi, dok je rezultat na dimenziji **somatskih simptoma VDP** bilo moguće statistički značajno previdjeti linearnom regresijom na REC te kvadratnom regresijom na CAL. Na temelju podatka o REC bilo je moguće objasniti 8% varijance somatskih simptoma VDP nakon tri mjeseca liječenja, a kvadratnom funkcijom CAL 15% s verteksom kod vrijednosti 4,4 mm. Nakon prilagodbe za planirane zbunjujuće čimbenike, samo je linearna korelacija REC s dimenzijom somatskih simptoma ostala statistički značajnom (Slika 15).

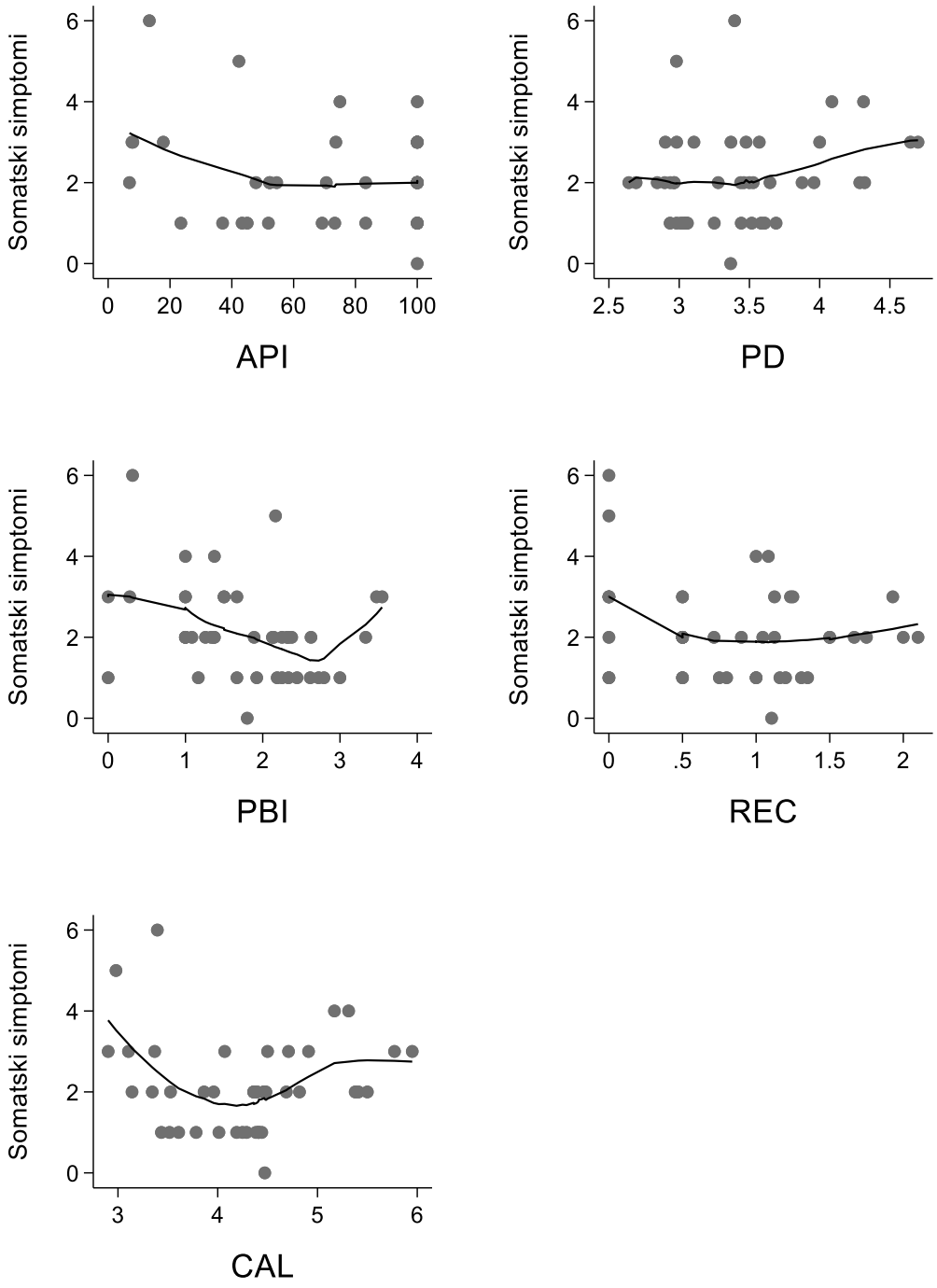
Nakon šest mjeseci liječenja, u bivarijabilnoj analizi samo su dimenzija anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 i kvadratna funkcija CAL te kvadratna funkcija REC i dimenzija somatskih simptoma bili statistički značajno korelirani (Tablica 18, Slika 17, Slika 18). Na temelju podatka o CAL pri uključivanju bilo je moguće objasniti 11% varijance anksioznosti, a na temelju podatka o REC 18% varijance somatskih simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja i uz prilagodbu za te dimenzije HAM-D17 pri uključivanju. Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike, niti jedan parodontni parametar ni dalje nije bilo statistički značajno koreliran s dimenzijama depresije i anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 (Slika 16). Vrijednost dimenzije anksioznosti nakon šest mjeseci liječenja bilo je moguće statistički značajno predvidjeti pomoću linearne regresije na REC pri uključivanju te polinomijalne regresije drugog reda na CAL pri uključivanju (Slika 17). Nakon vrijednosti CAL od 4,5 mm s daljnjim povećavanjem CAL pri uključivanju bilo je povezan slabiji učinak terapije anksiozne dimenzije nakon šest mjeseci liječenja. Vrijednost dimenzije somatskih simptoma VDP bila je nakon šest mjeseci liječenja i prilagodbe za vrijednost te dimenzije pri uključivanju te sve ostale kovarijate, statistički značajno, linearno, negativno povezana s vrijednošću API pri uključivanju u istraživanje (Slika 18), te s kvadratnom funkcijom REC (Slika 18). Verteks parabole korelacije somatskih simptoma nakon šest mjeseci liječenja i REC iznosio je 1,1 mm.

Tablica 18. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata četverofaktorskog modela HAM-D17 na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za rezultat pojedine dimenzije HAM-D17 pri uključivanju (n=43)

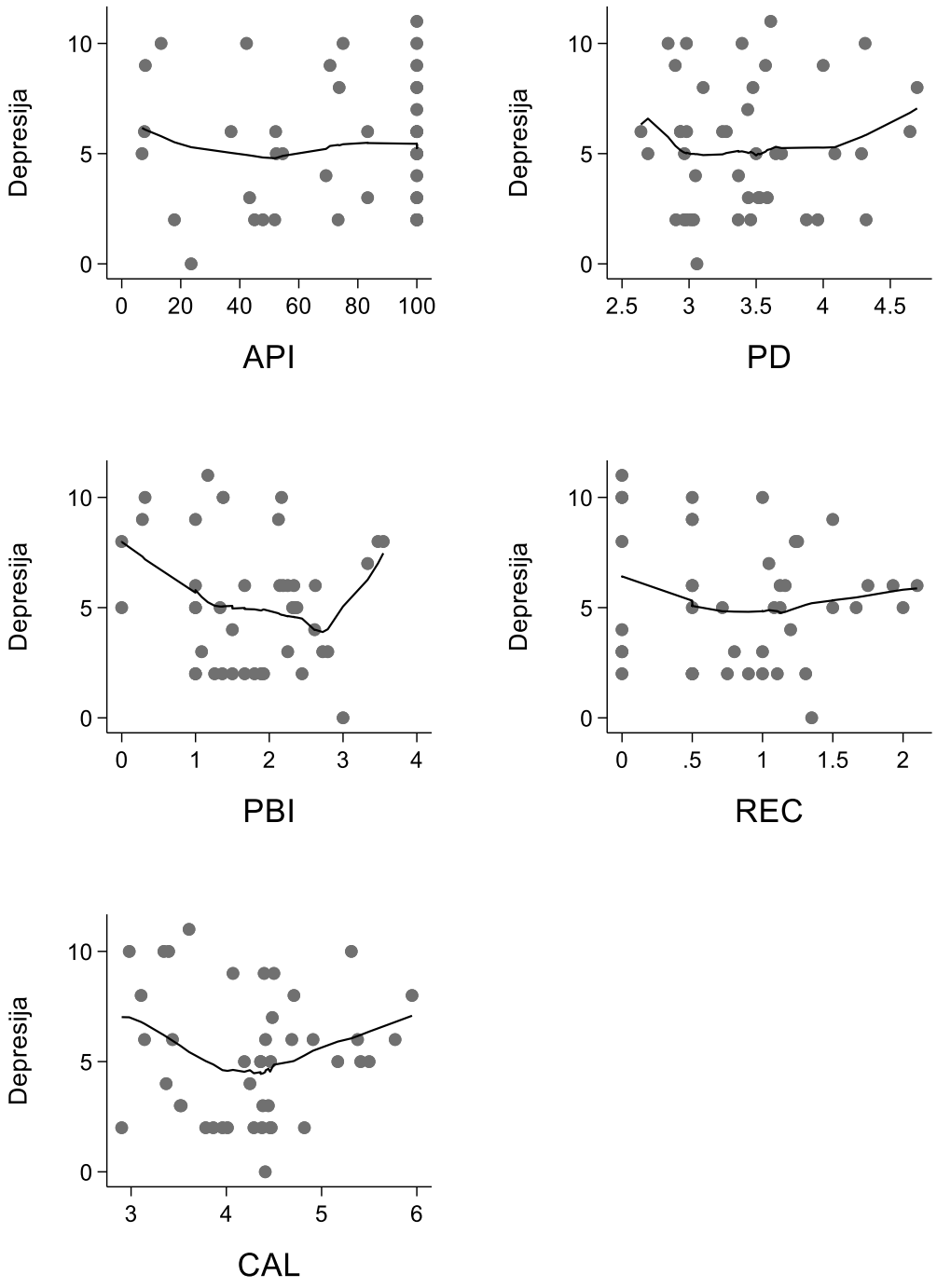
	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Depresija							
PD	0,58	0,01	0,504	0,95	0,01	0,523	
API	0,00	0,00	0,963	0,00	0,00	0,819	
PBI	-0,28	0,01	0,594	0,82	0,07	0,080	
REC	-0,23	0,00	0,761	1,02	0,02	0,410	
CAL	0,13	0,00	0,825	1,18	0,08	0,069	
Ishod: Anksioznost							
PD	0,32	0,01	0,586	1,14	0,03	0,249	
API	-0,01	0,01	0,503	0,00	0,00	0,785	
PBI	-0,14	0,00	0,680	0,04	0,00	0,909	
REC	-0,55	0,03	0,266	0,23	0,00	0,778	
CAL	-0,20	0,01	0,616	0,94	0,11	0,026	4,4
Ishod: insomnija							
PD	-0,42	0,02	0,327	0,48	0,01	0,515	
API	-0,01	0,02	0,395	0,00	0,02	0,310	
PBI	-0,30	0,03	0,230	0,07	0,00	0,766	
REC	0,45	0,03	0,220	0,41	0,01	0,477	
CAL	0,09	0,00	0,770	-0,12	0,00	0,712	
Ishod: somatski simtomi							
PD	-0,01	0,00	0,986	-0,26	0,00	0,768	
API	-0,01	0,03	0,305	-0,00	0,00	0,786	
PBI	0,19	0,01	0,529	0,30	0,03	0,281	
REC	-0,36	0,02	0,420	1,78	0,18	0,006	1,00
CAL	-0,23	0,01	0,516	0,69	0,08	0,070	

Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

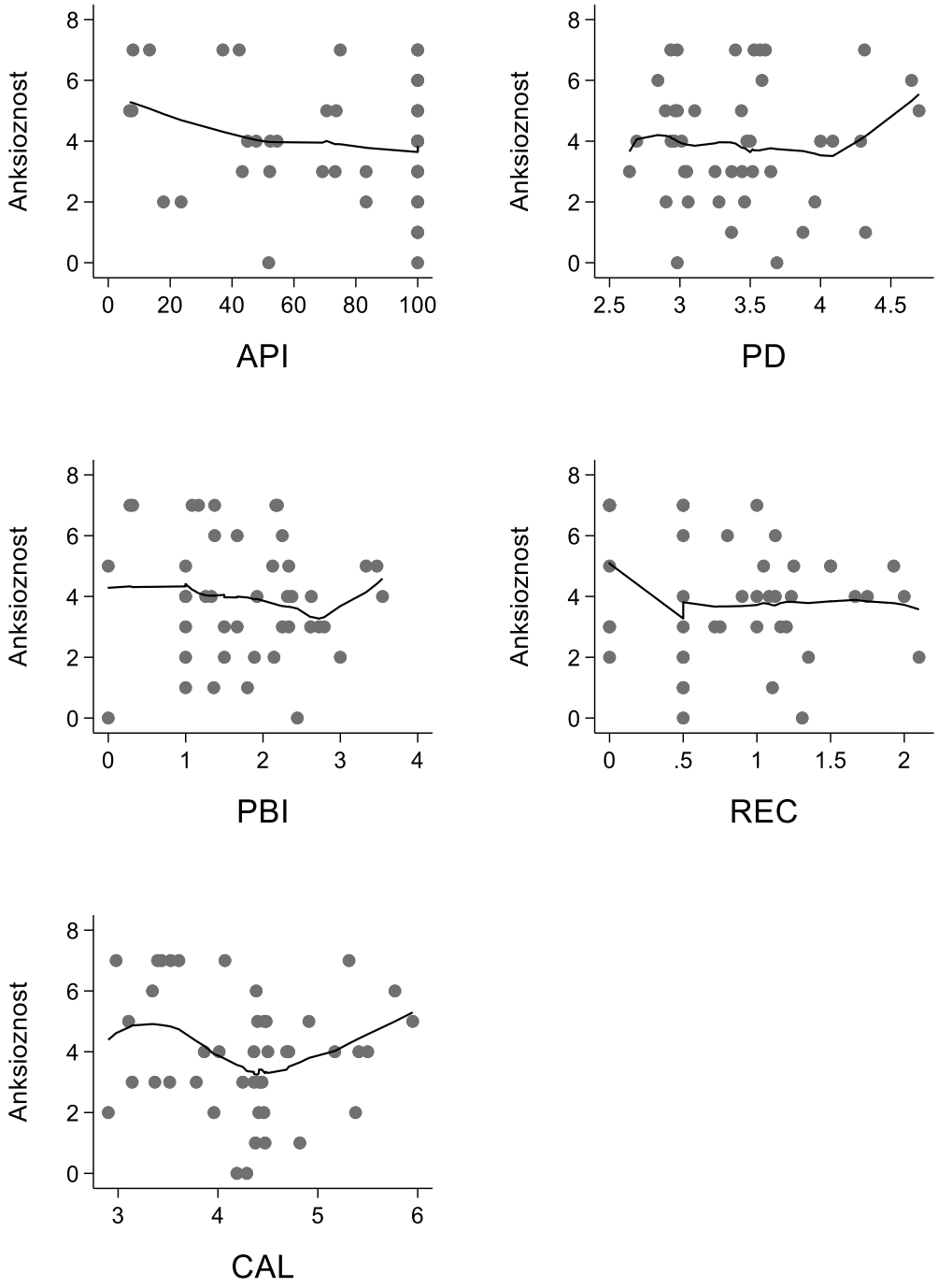
* SLO <10%



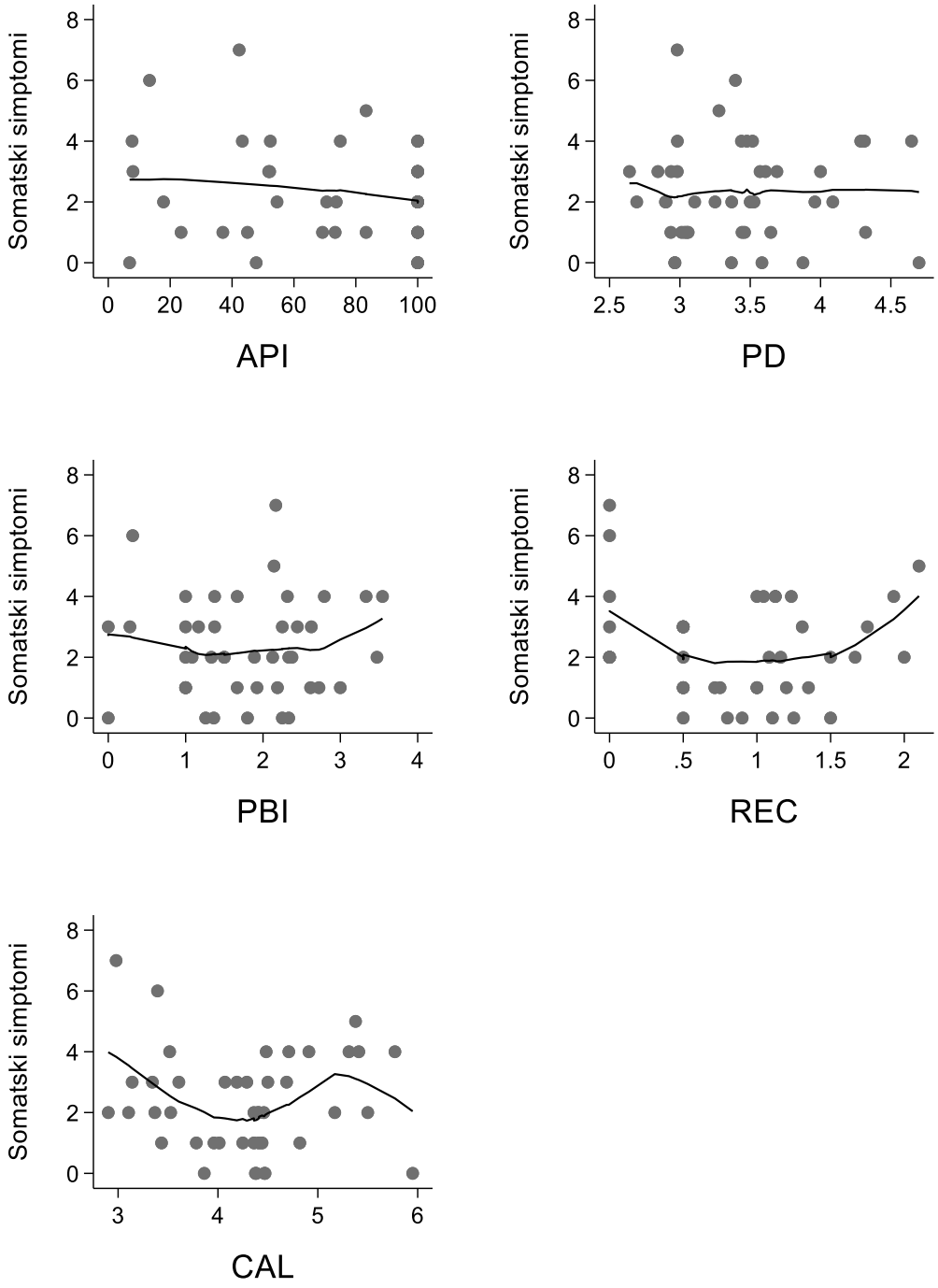
Slika 15. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)



Slika 16. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije depresije iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)



Slika 17. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)



Slika 18. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

Obje dimenzije SF-36, i kvaliteta mentalnog i kvaliteta tjelesnog zdravlja nakon tri mjeseca liječenja bile su statistički značajno korelirane s kvadratnom funkcijom CAL pri uključivanju u istraživanje (Tablica 19, Slika 19). Verteks je kod mentalnog zdravlja bio pri vrijednosti CAL of 4,2 mm, a kod tjelesnog kod 4,3 mm. Kvaliteta tjelesnog zdravlja je dodatno bila statistički značajno korelirana s kvadratnom funkcijom REC. Međutim, nakon prilagodbe za planirane zbunjujuće čimbenike, niti jedan od tih kvadratnih učinaka nije više bio statistički značajan, ali su se pojavile statistički značajne linearne korelacije REC obje dimenzije SF-36. Opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF nakon tri mjeseca liječenja, nije bilo statistički značajno korelirano s niti jednim parodontnim parametrom ni u bivarijabilnoj niti u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za moguće zbunjujuće čimbenike (Tablica 19).

Opće funkcioniranje ni nakon šest mjeseci liječenja nije bilo statistički značajno korelirano s vrijednostima praćenih parodontnih indeksa pri uključivanju u istraživanje (Tablica 20, Tablica 21). U analizi prilagođenoj samo za inicijalni rezultat SF-36, CAL je bio statistički značajno kvadratno koreliran s dimenzijom kvalitete mentalnog zdravlja (Tablica 20), ali se ta statistička značajnost izgubila nakon prilagodbe za sve ostale kovarijate (Tablica 21). U takvoj, multivarijabilnoj analizi s prilagodbom za veliki broj sociodemografskih i kliničkih parametara, polinomijalnom regresijom drugog reda utvrdili smo statistički značajnu korelaciju PBI pri uključivanju u istraživanje s rezultatima obje dimenzije SF-36 (Tablica 21). Verteks parabole koja je opisivala korelaciju PBI s kvalitetom života iznosi je 1,5 kod kvalitete mentalnog te 1,7 kod kvalitete tjelesnog zdravlja. Do tih vrijednosti porast PBI pri uključivanju u istraživanje bio je povezan s porastom kvalitete života, a nakon tih vrijednosti porast PBI značio je slabljenje kvalitete života nakon šest mjeseci liječenja. Ovim rezultatima potvrđena je hipoteza ovog istraživanja u mjeri u kojoj se ona odnosila na promjenu kvalitete života tijekom liječenja VDP.

Tablica 19. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks

Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete mentalnog zdravlja							
PD	-7,5	0,02	0,365	-12,79	0,02	0,456	
API	-0,04	0,00	0,735	0,00	0,00	0,700	
PBI	-0,42	0,00	0,919	-6,15	0,08	0,111	
REC	6,93	0,03	0,289	-16,64	0,09	0,068	
CAL	1,57	0,00	0,775	-15,40	0,16	0,018	4,2
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete tjelesnog zdravlja							
PD	-3,97	0,01	0,598	-1,67	0,00	0,914	
API	-0,01	0,00	0,883	0,00	0,02	0,345	
PBI	-0,67	0,00	0,854	-2,93	0,01	0,404	
REC	6,48	0,02	0,251	-17,44	0,07	0,036	1,1
CAL	2,92	0,00	0,537	-13,00	0,08	0,030	4,3
Ishod: opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF							
PD	-2,07	0,02	0,228	-2,80	0,01	0,340	
API	0,02	0,01	0,400	-0,00	0,00	0,617	
PBI	1,67	0,04	0,097	0,26	0,00	0,782	
REC	1,26	0,01	0,402	-2,22	0,01	0,342	
CAL	-0,19	0,00	0,873	-2,13	0,04	0,106	

Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

Tablica 20. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete mentalnog zdravlja							
PD	0,52	0,00	0,946	-2,66	0,00	0,838	
API	-0,02	0,00	0,838	0,00	0,00	0,848	
PBI	-5,35	0,05	0,170	-6,89	0,10	0,051	
REC	0,79	0,00	0,901	-14,84	0,08	0,101	
CAL	0,75	0,00	0,883	-13,42	0,17	0,012	4,2
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete tjelesnog zdravlja							
PD	2,43	0,00	0,732	21,00	0,06	0,073	
API	-0,08	0,01	0,403	0,00	0,00	0,979	
PBI	-3,63	0,02	0,323	-7,36	0,09	0,027	1,6
REC	1,23	0,00	0,830	-11,15	0,03	0,208	
CAL	1,80	0,00	0,693	-2,19	0,00	0,678	
Ishod: opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF							
PD	-0,87	0,00	0,768	-2,49	0,00	0,627	
API	-0,01	0,00	0,799	-0,00	0,00	0,851	
PBI	0,73	0,00	0,675	-1,12	0,01	0,493	
REC	-1,21	0,00	0,637	-3,44	0,01	0,392	
CAL	-1,15	0,01	0,568	-2,87	0,04	0,205	

Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

Tablica 21. Multivarijabilna linearna i polinomijalna regresija drugog reda kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju i sve ostale mjerene rizične čimbenike† (n=43)

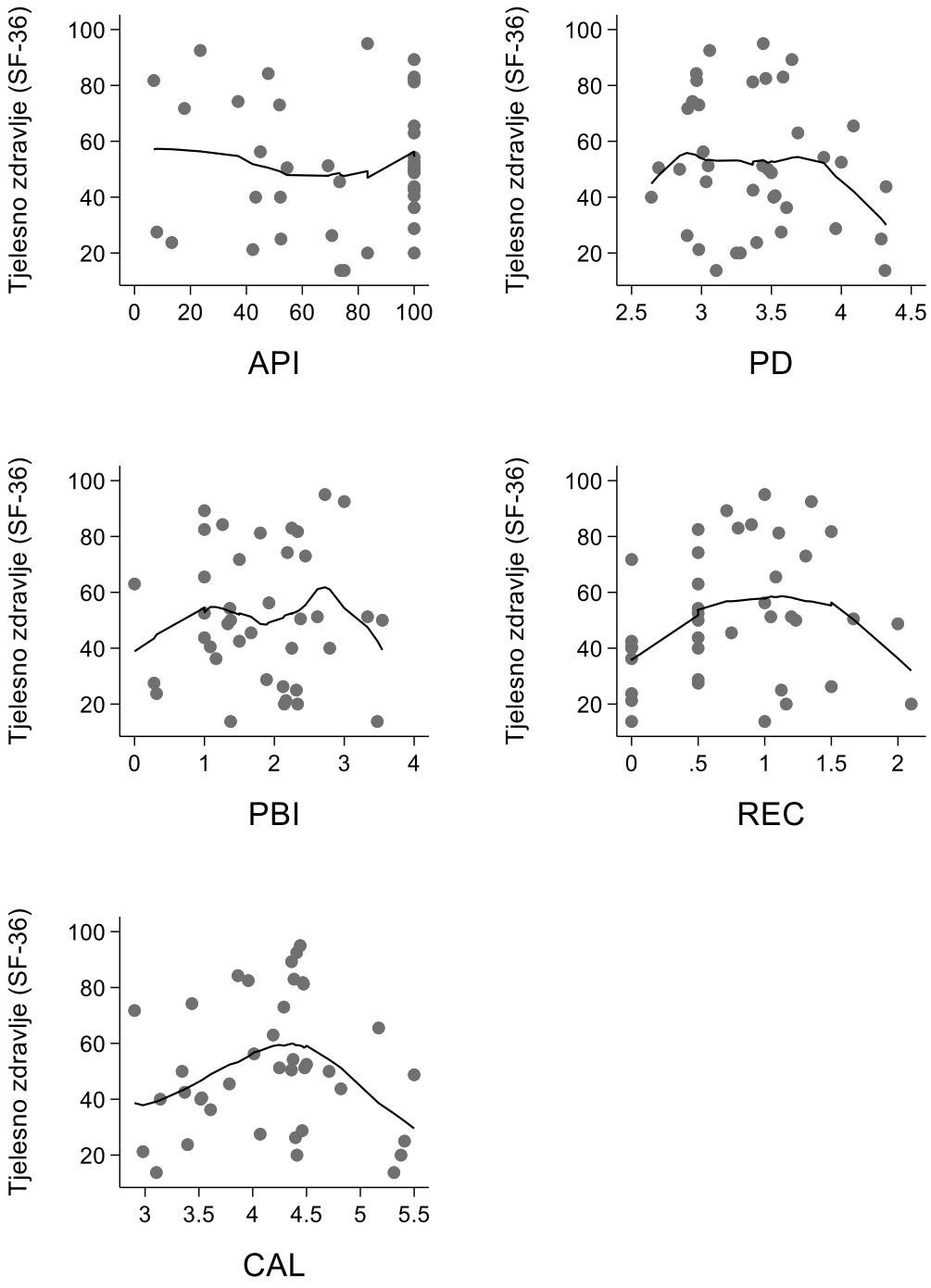
	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete mentalnog zdravlja							
PD	-5,13	0,01	0,632	3,73	0,00	0,795	
API	-0,05	0,00	0,773	0,00	0,01	0,561	
PBI	-6,02	0,04	0,253	-10,30	0,16	0,012	1,5
REC	11,95	0,07	0,128	-12,17	0,03	0,287	
CAL	6,85	0,03	0,327	-17,02	0,10	0,062	
Ishod: SF-36, dimenzija kvalitete tjelesnog zdravlja							
PD	0,95	0,00	0,926	29,88	0,03	0,054	
API	0,08	0,01	0,593	-0,00	0,00	0,880	
PBI	-3,57	0,01	0,469	-10,24	0,07	0,011	1,7
REC	8,04	0,02	0,292	-18,61	0,04	0,108	
CAL	6,19	0,01	0,342	-1,21	0,01	0,894	
Ishod: opće funkcioniranje mjereno pomoću GAF							
PD	0,99	0,00	0,790	1,89	0,00	0,774	
API	0,05	0,01	0,467	0,00	0,00	0,944	
PBI	-1,09	0,00	0,626	-1,92	0,02	0,294	
REC	4,02	0,03	0,221	-1,88	0,00	0,705	
CAL	2,98	0,03	0,249	-3,23	0,02	0,280	

Kratice: b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost;PD = dubina parodontnih džepova; API =

aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za težinu simptoma depresije pri uključivanju u istraživanje mjerene pomoću HAM-D17, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.



Slika 19. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije SF-36 kvaliteta tjelesnog zdravlja s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)

5.8. Povezanost proupalnih citokina s učinkom farmakoterapije VDP

Proupalni citokini IL-6 i TNFα bili su statistički značajno linearno korelirani s dimenzijom insomnije iz četverofaktorskog modela HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (Tablica 22). Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike i insomniju pri uključivanju u istraživanje, samo je IL-6 ostao statistički značajno linearno koreliran s insomnijom nakon tri mjeseca liječenja (Tablica 23). Nakon šest mjeseci liječenja ni ta korelacija više nije bila statistički značajna (Tablica 24). Nakon šest mjeseci liječenja i u bivarijabilnoj i u multivarijabilnoj analizi nakon prilagodbe za sve planirane kovarijate, IL-6 bio je kvadratnom funkcijom statistički značajan prediktor dimenzije somatskih simptoma VDP iz četverofaktorskog modela HAM-D17 (Tablica 24, Tablica 25). Verteks parabole korelacije IL-6 sa somatskim simptomima VDP bio je u bivarijabilnoj analizi 3,0, a u multivarijabilnoj 3,2. Do tih vrijednosti IL-6 pri uključivanju u istraživanje, nakon šest mjeseci liječenja somatski simptomi VDP bili su sve blaži, a nakon tih vrijednosti svako daljnje povećanje koncentracije IL-6 bilo je povezano s porastom težine somatskih simptoma VDP. Na temelju podatka o koncentraciji IL-6 pri uključivanju u istraživanje i uz kontrolu svih planiranih zbunjujućih čimbenika bilo je moguće objasniti 29% varijance dimenzije somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela HAM-D17 nakon šest mjeseci liječenja.

Tablica 22. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda težine simptoma VDP nakon tri mjeseca liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
IL-6	-0,05	0,00	0,911	0,23	0,03	0,253	
TNFα	-0,05	0,02	0,373	-0,00	0,01	0,457	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
IL-6	0,07	0,00	0,773	0,02	0,00	0,852	
TNFα	0,00	0,00	0,981	-0,00	0,06	0,115	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
IL-6	0,03	0,00	0,862	-0,02	0,00	0,852	
TNFα	0,00	0,00	0,963	-0,00	0,04	0,159	
Anksioznost							
IL-6	0,08	0,01	0,595	0,09	0,03	0,211	
TNFα	0,01	0,00	0,735	-0,00	0,01	0,468	
Insomnija							
IL-6	0,26	0,13	0,014	0,01	0,00	0,838	
TNFα	-0,03	0,09	0,039	0,00	0,06	0,079	
Somatski simptomi							
IL-6	0,08	0,02	0,374	0,06	0,04	0,173	
TNFα	-0,02	0,04	0,167	-0,00	0,02	0,291	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17

* SLO <10%

Tablica 23. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP nakon tri mjeseca liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje i sve druge mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
IL-6	-0,27	0,01	0,589	0,22	0,03	0,343	
TNFα	-0,04	0,01	0,613	0,01	0,02	0,283	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
IL-6	-0,05	0,00	0,880	0,06	0,01	0,670	
TNFα	0,01	0,00	0,848	-0,01	0,08	0,083	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
IL-6	-0,12	0,01	0,599	0,04	0,01	0,705	
TNFα	0,01	0,00	0,821	-0,00	0,07	0,067	
Anksioznost							
IL-6	0,06	0,00	0,752	0,05	0,00	0,585	
TNFα	0,01	0,00	0,721	-0,00	0,02	0,371	
Insomnija							
IL-6	-0,25	0,09	0,010	0,01	0,01	0,874	
TNFα	-0,03	0,04	0,094	0,00	0,04	0,207	
Somatski simptomi							
IL-6	0,10	0,02	0,340	0,08	0,05	0,127	
TNFα	-0,01	0,01	0,534	-0,00	0,03	0,257	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost;HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje te za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

Tablica 24. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda težine simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
IL-6	-0,02	0,00	0,971	0,24	0,02	0,319	
TNFα	-0,03	0,00	0,680	0,00	0,00	0,727	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
IL-6	-0,03	0,00	0,905	-0,03	0,00	0,857	
TNFα	0,01	0,00	0,827	-0,00	0,01	0,512	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
IL-6	0,07	0,00	0,771	0,04	0,00	0,719	
TNFα	0,01	0,00	0,750	-0,00	0,03	0,278	
Anksioznost							
IL-6	0,09	0,01	0,589	0,04	0,00	0,579	
TNFα	0,01	0,01	0,637	-0,00	0,01	0,638	
Insomnija							
IL-6	-0,03	0,00	0,781	0,03	0,01	0,581	
TNFα	-0,01	0,00	0,730	0,00	0,08	0,069	
Somatski simptomi							
IL-6	-0,01	0,00	0,940	0,19	0,19	0,002	3,0
TNFα	-0,04	0,08	0,075	-0,00	0,00	0,874	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17

* SLO <10%

Tablica 25. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje i sve druge mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)

	Linearna regresija			Kvadratna komponenta polinomijalne regresije			
	b	r_{part}^2	p	b	r_{part}^2	p	Verteks
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17							
IL-6	-0,42	0,01	0,475	0,33	0,04	0,233	
TNFα	-0,07	0,01	0,454	0,00	0,01	0,627	
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma							
IL-6	-0,27	0,02	0,391	0,05	0,01	0,751	
TNFα	-0,01	0,00	0,836	-0,00	0,00	0,946	
Ishod: četverofaktorski model HAM-D17							
Depresija							
IL-6	-0,12	0,00	0,657	-0,10	0,02	0,412	
TNFα	0,00	0,00	0,937	-0,00	0,01	0,643	
Anksioznost							
IL-6	0,04	0,00	0,846	0,04	0,00	0,712	
TNFα	0,01	0,00	0,833	-0,00	0,00	0,718	
Insomnija							
IL-6	-0,08	0,01	0,523	0,01	0,00	0,900	
TNFα	-0,00	0,00	0,865	0,00	0,06	0,091	
Somatski simptomi							
IL-6	-0,07	0,00	0,697	0,26	0,29	<0,001	3,2
TNFα	-0,05	0,08	0,087	-0,00	0,00	0,570	

Kratice: ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; b = nestandardizirani regresijski koeficijent; r^2_{pri} = koeficijent semiparcijalne determinacije; p = statistička značajnost; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17

* SLO <10%

† Analiza je učinjena uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje te za dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima.

5.9. Medijacijski učinak proupalnih citokina na povezanost parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP

Proupalni citokini IL-6 i TNFα nisu imali statistički značajan medijacijski učinak na linearne korelacije niti jednog praćenog parodontnog parametra s ukupnim rezultatom HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja i nakon prilagodbe za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju u istraživanje, kao ni s rezultatom podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih sipmtoma (Tablica 26, Slika 20 do Slika 34).

Medijacijski učinak IL-6 nije bio statistički značajan ni kod ranije prikazane statistički značajne linearne korelacije PBI s dimenzijom depresije iz četverofaktorskog modela HAM-D17 nakon prilagodbe za sve planirane kovarijate. ACME je iznosio 0,16 (95% IP -0,23; 0,69) s medijacijom IL-6 23% ukupnog učinka. Analiza osjetljivosti na postojanje nemjerenih zbunjujućih čimbenika ukazala je da bi taj medijacijski učinak promijenio predznak već kada bi korelacija tih nemjerenih zbunjujućih čimbenika s PBI i dimenzijom depresije bila $\rho = -0,20$, odnosno kada bi oni objašnjavali već 4% rezidualne varijance. Jednako tako statistički značajan nije bio ni medijacijski učinak IL-6 na kvadratnu regresiju CAL na dimenziju depresije (ACME = -0,11; 95% IP -0,62; 0,22; -8% medijacijom objašnjenog ukupnog učinka), na linearnu (ACME = 0,00; 95% IP -0,27; 0,30; 0% objašnjenog ukupnog učinka) niti na kvadratnu regresiju REC na dimenziju anksioznosti (ACME = -0,07; 95% IP -0,80; 0,52; -6% objašnjene varijance ukupnog učinka) ili kvadratnu regresiju CAL na dimenziju anksioznosti (ACME = -0,02; 95% IP -0,35; 0,27; -1% objašnjene varijance), kao ni na linearnu korelaciju REC s dimenzijom somatskih simptoma VDP (ACME = -0,03; 95% IP -0,24; 0,13; 4% objašnjenje varijance ukupnog učinka), odnosno kvadratnu regresiju CAL na somatske simptome (ACME = 0,04; 95% IP -0,11; 0,26; 7% objašnjenog ukupnog učinka). Jednako je vrijedilo i za medijacijski učinak TNFα.

Tablica 26. Medijacijski učinak IL-6 na korelacije parodontnih indeksa s HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za odgovarajući rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43)

	ACME (95% IP)	NU	UU	% med	ρ	R^{2}*	R^{2}~
Medijator: IL-6							

Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17								
PD	-0,04	(-0,77; 0,61)	1,45	1,41	-2%	-0,03	0,00	0,00
API	-0,00	(-0,01; 0,01)	-0,03	-0,03	0%	-0,01	0,00	0,00
PBI	0,11	(-0,33; 0,68)	-1,64	-1,54	-7%	-0,09	0,01	0,01
REC	0,05	(-0,43; 0,67)	-2,18	-2,13	-2%	-0,05	0,00	0,00
CAL	-0,00	(-0,36; 0,37)	-0,68	-0,68	0%	-0,02	0,00	0,00
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma								
PD	0,01	(-0,38; 0,45)	0,98	0,99	1%	0,03	0,00	0,00
API	0,00	(-0,01; 0,01)	-0,01	-0,01	-1%	0,05	0,00	0,00
PBI	0,02	(-0,29; 0,35)	-0,98	-0,96	-2%	-0,03	0,00	0,00
REC	-0,02	(-0,36; 0,30)	-1,10	-1,12	1%	0,02	0,00	0,00
CAL	-0,01	(-0,24; 0,23)	-0,24	-0,24	1%	0,04	0,00	0,00
Medijator: TNFα								
Ishod: Ukupni rezultat HAM-D17								
PD	0,13	(-0,48; 1,00)	1,28	1,41	6%	-0,13	0,02	0,01
API	0,00	(-0,01; 0,01)	-0,03	-0,03	3%	-0,16	0,03	0,02
PBI	-0,07	(-0,60; 0,26)	-1,46	-1,53	4%	-0,12	0,01	0,01
REC	-0,09	(-0,84; 0,40)	-2,04	-2,12	4%	-0,13	0,02	0,01
CAL	0,01	(-0,51; 0,49)	-0,69	-0,68	-1%	-0,15	0,02	0,02
Ishod: Podljestvica glavnih depresivnih simptoma								
PD	-0,02	(-0,43; 0,35)	1,01	1,00	-2%	0,03	0,00	0,00
API	-0,00	(-0,01; 0,01)	-0,01	-0,01	0%	-0,01	0,00	0,00
PBI	0,01	(-0,21; 0,26)	-0,97	-0,96	-1%	0,04	0,00	0,00
REC	0,01	(0,31; 0,34)	-1,12	-1,11	-0%	0,02	0,00	0,00
CAL	-0,00	(-0,21; 0,22)	-0,24	-0,24	0%	0,00	0,00	0,00

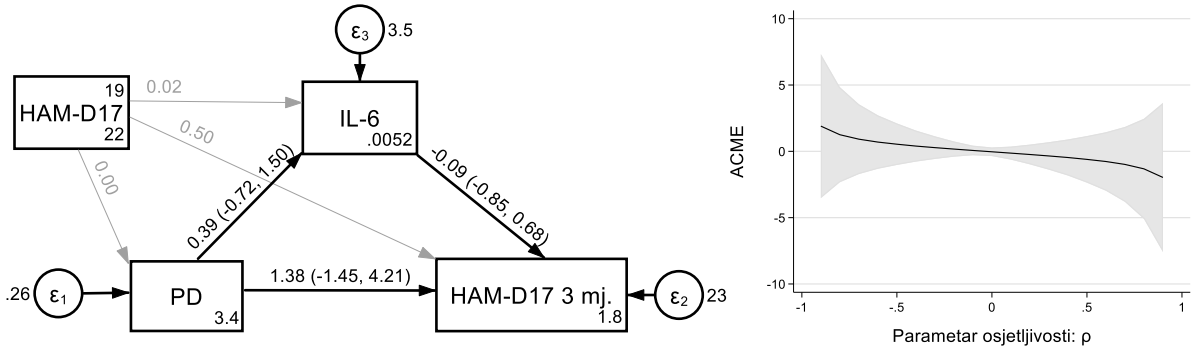
Kratice: ACME: prosječni kauzalni medijacijski učinak (od engl. *Average Causal Mediated Effect*); IP = interval pouzdanosti; NU = neposredni učinak; UU = ukupni učinak; % med = postotak ukupnog učinka za koji je odgovorna medijacija; ρ = rezidualna korelacija (indikator nemjerene zbunjujuće varijable) kod koje je ACME=0; dakle, iznad koje vrijednosti kod pozitivnog ACME, odnosno ispod kod negativnog, ACME mijenja predznak; R^2*= proporcija rezidualne varijance (varijance neobjašnjene modelom) koju objašnjavaju nemjerene zbunjujuće varijable; R^2~ = proporcija ukupne, originalne varijance objašnjene

nemjerenim zbunjujućim varijablama; HAM-D17 = Hamiltonova ljestvica depresije-17; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka

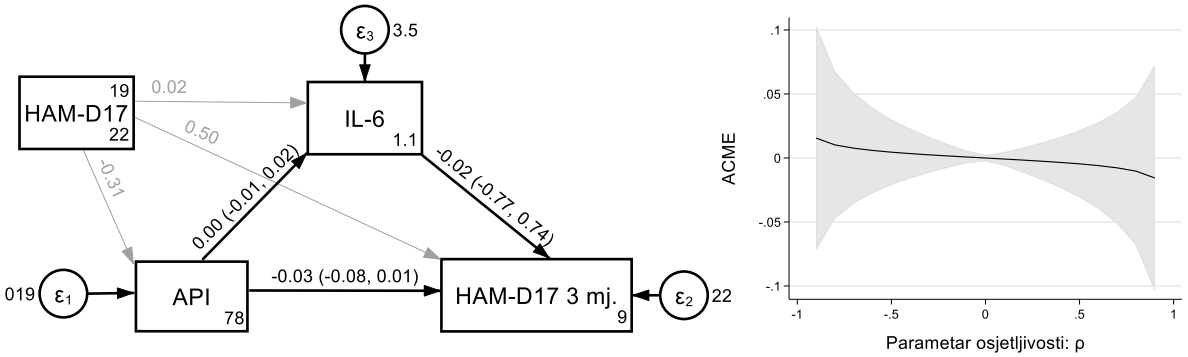
* SLO <10%

5.9.1. Ukupni rezultat HAM-D17

5.9.1.1 Medijator: IL-6

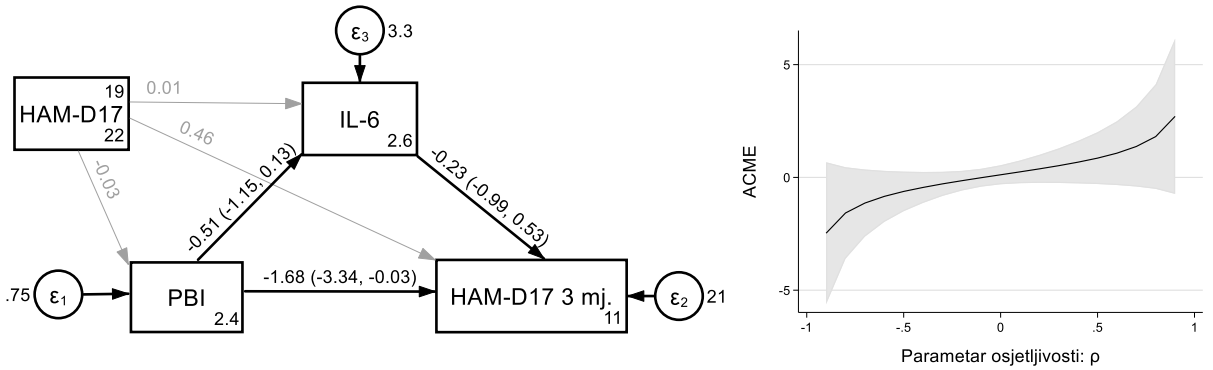


Slika 20. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost PD i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME)IL-6 na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

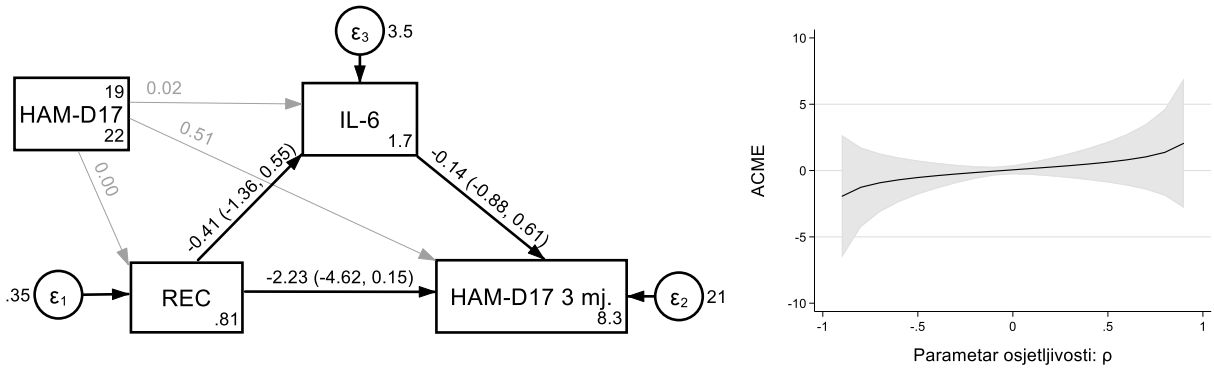


Slika 21. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost API i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka

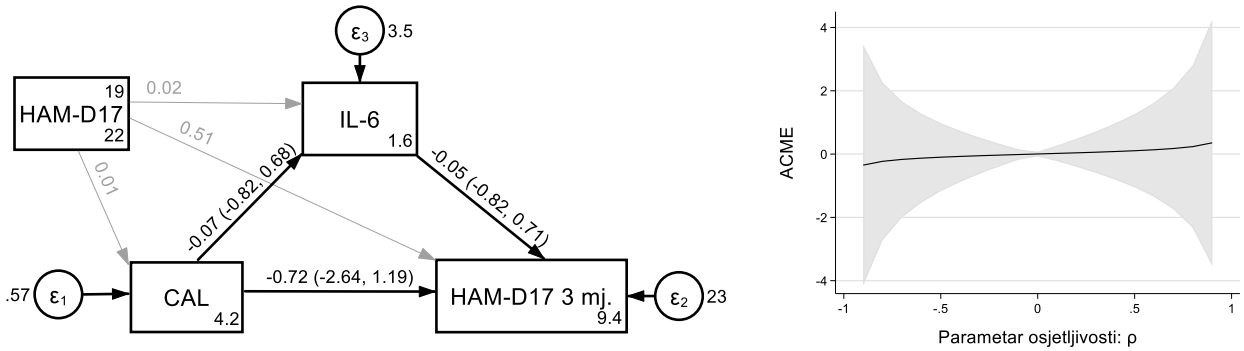
(ACME) IL-6 na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



Slika 22. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost PBI i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

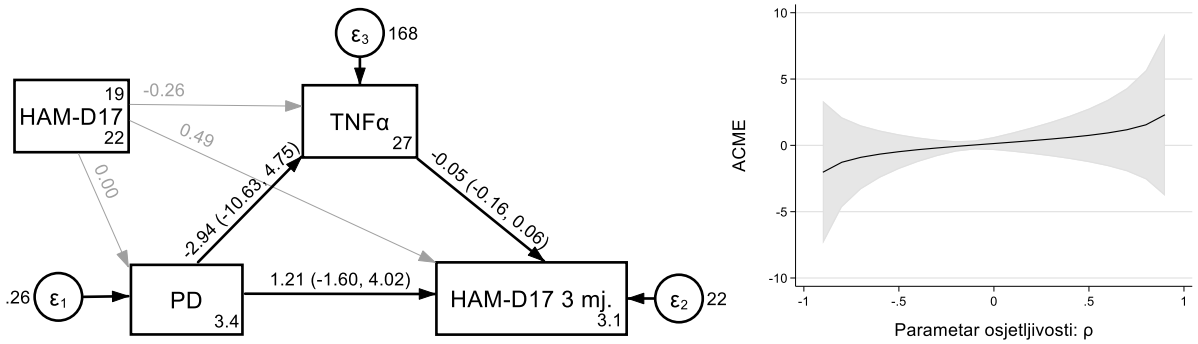


Slika 23. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost REC i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

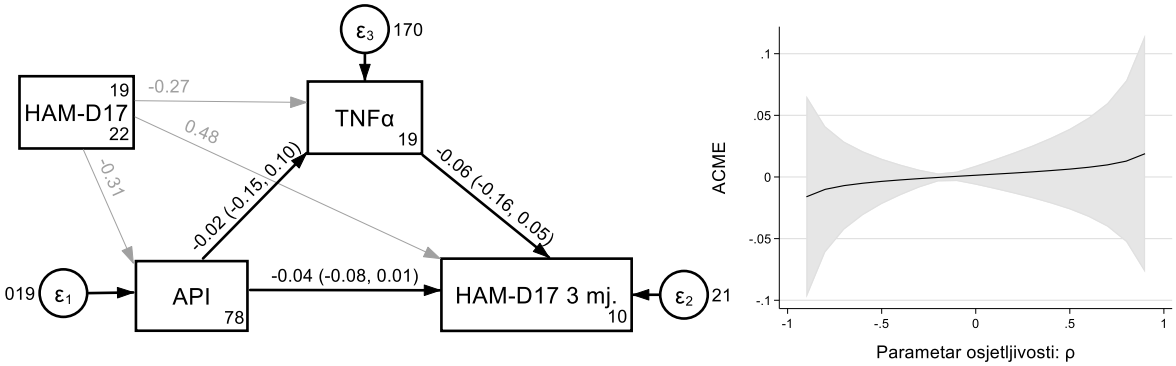


Slika 24. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost CAL i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

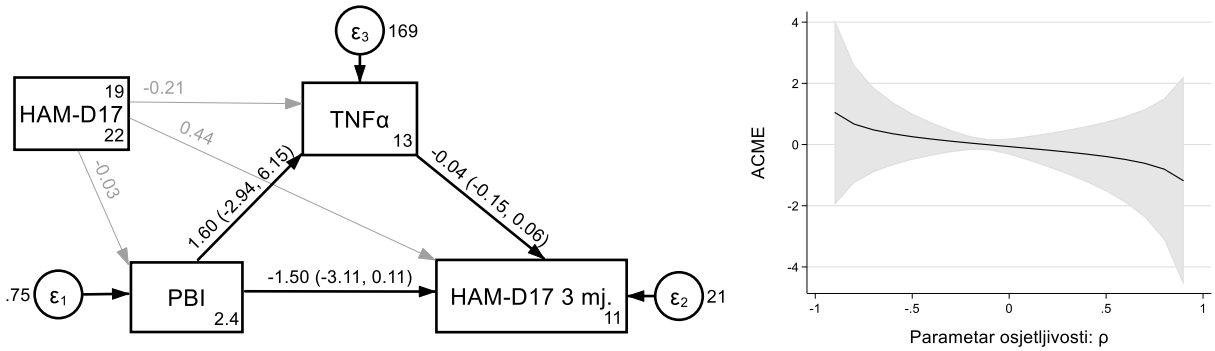
5.9.1.2 Medijator: TNFα



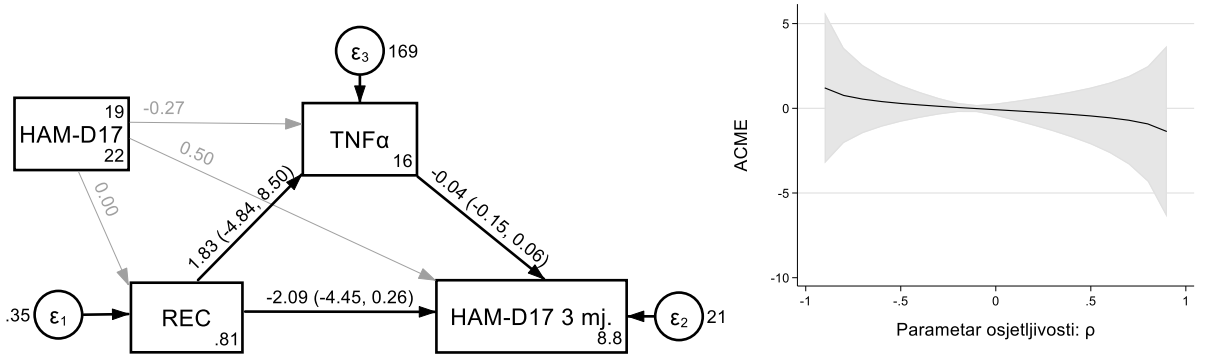
Slika 25. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PD i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



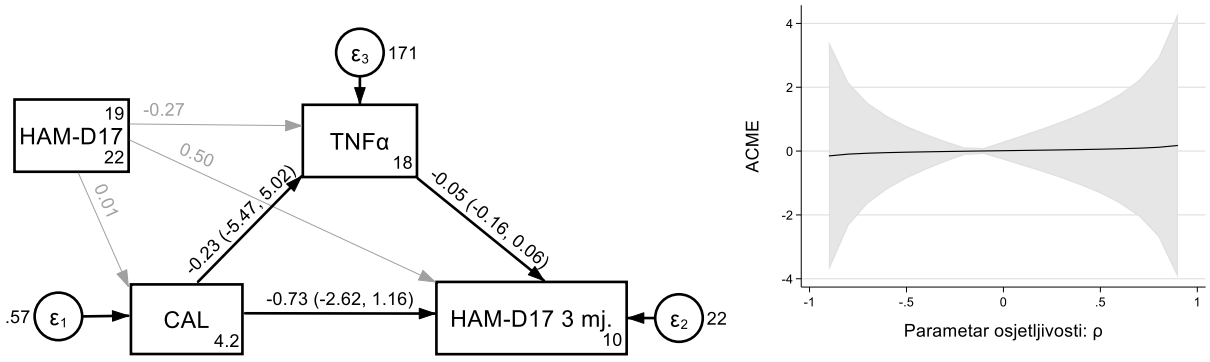
Slika 26. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost API i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



Slika 27. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PBI i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

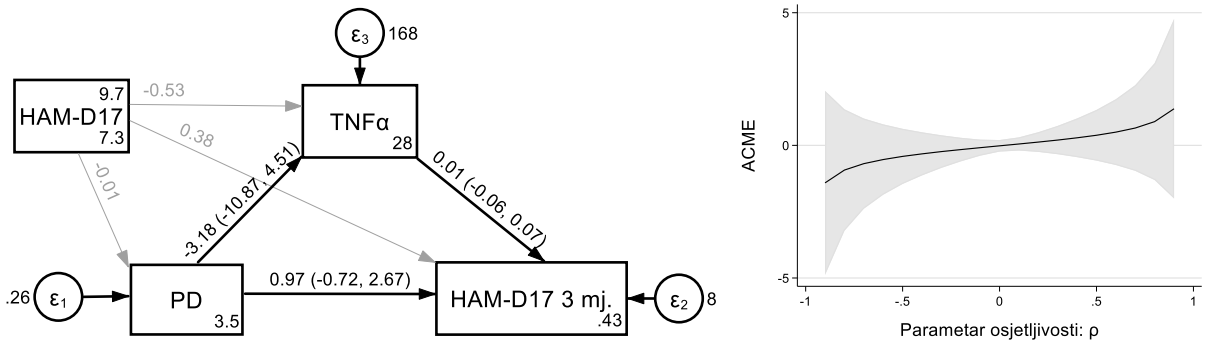


Slika 28. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost REC i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

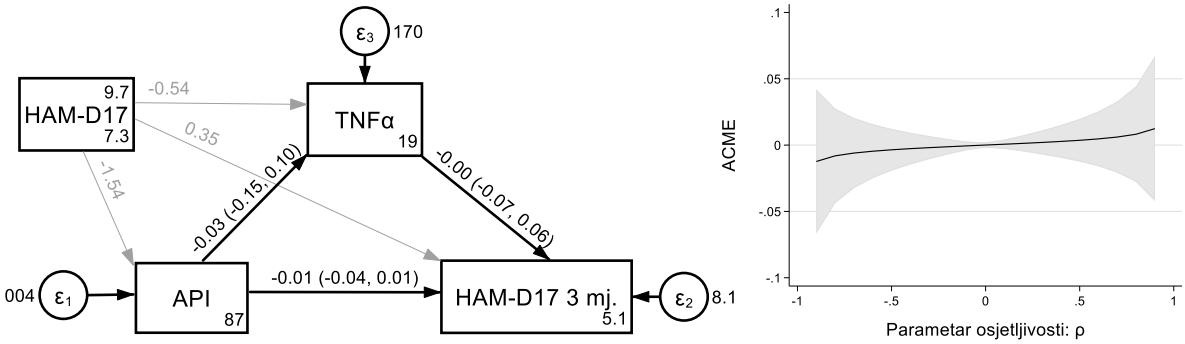


Slika 29. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost CAL i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

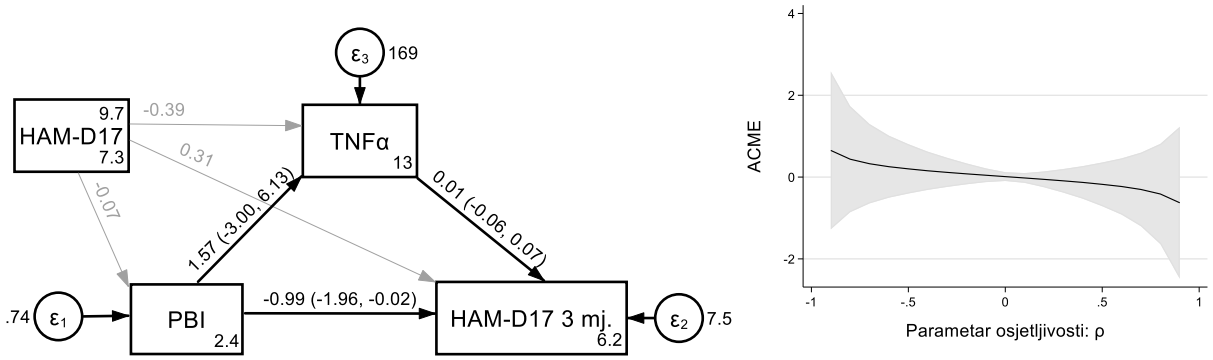
5.9.1.3 Medijator: TNFα



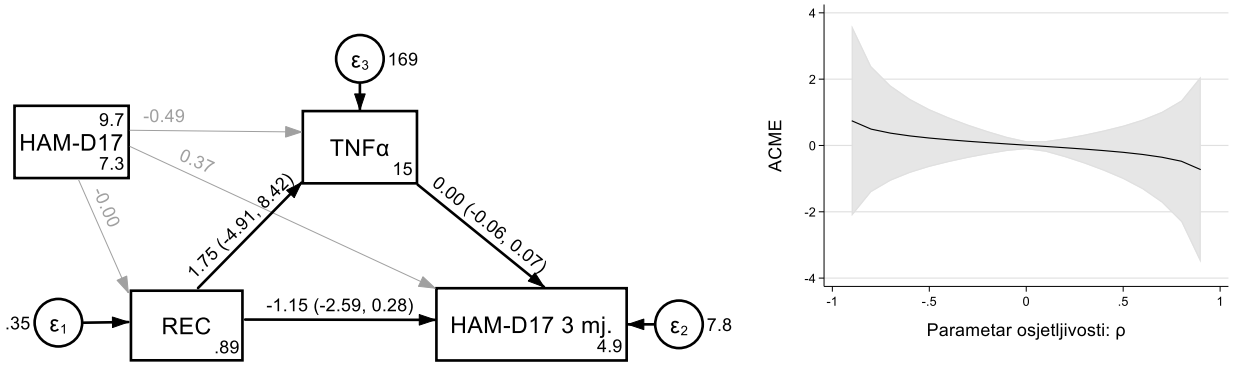
Slika 30. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PD i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



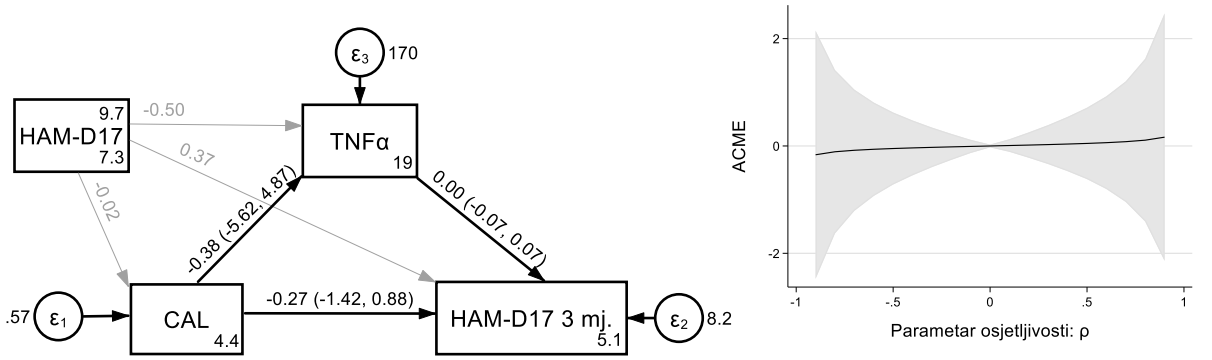
Slika 31. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost API i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



Slika 32. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PBI i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



Slika 33. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost REC i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)



Slika 34. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost CAL i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)

6. RASPRAVA

6.1. Kratki pregled najvažnijih rezultata

Našim istraživanjem djelomično smo potvrdili hipotezu prema kojoj je parodontitis povezan sa slabijim učinkom farmakoterapije VDP SIPPS nakon tri i šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima. Nakon prilagodbe za sve te čimbenike učinak liječenja mjeren ukupnim rezultatom HAM-D17, rezultatom podljestvice glavnih depresivnih simptoma, dimenzije depresije i anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 bio je statistički značajno nelinearno povezan s CAL. Nepovoljan učinak CAL na liječenje VDP počinjao je približno oko vrijednosti od 4,4 mm. Ta korelacija nije bila posredovana proupalnim citokinima IL-6 i TNFα.

6.2. Povezanost VDP i parodontitisa

U našem istraživanju 21 (49%) ispitanik imao je vrijednost API=100, 15 (35%) ispitanika prijavilo je krvarenje desni tijekom šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje, a njih 12 (28%) imalo je teški CAL (≥5 mm). U istraživanjima koja su se bavila povezanošću depresivnog poremećaja i parodontitisa najčešći zajednički klinički parametri za dijagnozu bolesti pardonta bili su PD i CAL (168). Catun i suradnici (2009.) predlažu da se različiti parametri uključe u određivanje težine parodontitisa (169). Čini se da je CAL glavni klinički parametar koji se povezuje sa depresijom (42,169,170). Prema standardnoj definiciji CAL je suma vrijednosti dubine sondiranja i recesije gingive za određenu zubnu plohu. Težina bolesti definirana je milimetrima, CAL > 4 mm upućuje na srednje tešku bolest parodonta (171). Prema novijim spoznajama usvojena je nova klasifikacija parodontitisa koja nastoji obuhvatiti druga stanja koja utječu na parodontitis, ali i obrnuto. Sustav stadija koji određuje zatečenu težinu bolesti i sustav razreda koji omogućava informacije o biološkim osobitostima bolesti s obzirom na stopu progresije, procjene rizika za daljnju progresiju bolesti, procjenu rizika da bolest ili terapija utječe negativno na sistemno zdravlje pacijenta a smatra se da pacijent koji ima dijagnosticiran parodontitis ostaje parodontološki pacijent kroz cijeli život (172).

Parodontitis i depresija su multifaktorijalne i dugotrajne bolesti. Zajedničko im je da utječu na disregulaciju hipotalamičke-hipofize-nadbubrežne osi (HHA), uzrokuju porast razine kortizola, a djelovanjem na neuroendokrinu aktivnost uzrokuju porast proinflamatornih citokina (173). Čini se razumno da bidirekcionalni odnos ova dva stanja treba tražiti kroz posredovanje upalnih

i hormonalnih medijatora. Također se vjeruje da ove hormonalne i inflamatorne promjene utječu na razvoj drugih bolesti kao što su diabetes i debljina (62). Iako su rastuće spoznaje da su mentalna stanja, posebno anksioznost i depresija povezana sa parodonitisom (168,174–176) druga istraživanja nisu potvrdila tu povezanost (177–179) što se pripisuje i metodološkim aspektima u istraživanjima kao što je korištenje samocjenskih skala za depresiju, različiti kriteriji za određivanje stanja parodonta ili izbor medijatora koji se prati. Radi usporedivosti s drugim istraživanjima, kao glavni ishod odredili smo ukupni rezultat na HAM-D17 no da bismo povećali valjanost, generabilnost i reproducibilnost ishoda dodatno smo kao ishod koristili i podljestvicu glavnih depresivnih simptoma, upotrijebili smo i Shaferov četverofaktorski strukturni HAM-D17 koji određuje četiri faktora: 1. depresiju, 2. anksioznost, 3. insomniju i 4. somatske simptome. Raspodjela ukupnog rezultata na HAM-D17 pri uključivanju nije statistički značajnije odstupala od normale. Također vrijednosti niti jednog praćenog paradontnog parametra nisu bile statistički značajno bivariabilno linarno povezane s ukupnim rezultatom na HAM-17. Nakon prilagodbe za sve planirane zbunjujuće čimbenike kvadratne funkcija aproksimalni plak indeks (API) statistički je značajno opisivao korelaciju s podljestvicom HAM-17 glavnih depresivnih simptoma. Verteks parabole bio je kod vrijednosti API 69. Od četiri dimenzije iz četverofaktorskog modela HAM-17 nakon prilagodbe za sve zbunjujuće čimbenike API je linarno i kvadratno bio statistički značajno povezan s težinom anksioznih simptoma. Godine 1961. Belting i Gupta napravili su studiju koja je potvrdila povezanost parodontitisa i anksioznih simptoma kroz učinak anksioznosti na porast adrenokortikotropnih hormona (kortizola) koji u konačnici ima negativni efekt na razvoj paradontne bolesti (180). Slični rezultati potvrđeni su i danas (118). Aproksimalni plak indeks negativno korelira sa socijalnom orijentacijom i povezan je sa depresivnim poremećajem (144), a nalaz se može interpretirati i kroz biheviorane simptome depresije koji dovode do loše oralne higijene, razvoja plaka i razvoja parodontitisa i obrnuto, naglašeni anksiozni simptomi u depresiji vode i ranijem liječenju VDP i smanjenju skora API (181).

6.3. Povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s težinom VDP

Istraživanjem smo uočili statistički značajne, nelinearne korelacije ukupnog rezultata HAM-D17 i TNFα (r_{part}^2=0.11; p=0.043), i pod ljestvice glavnih depresivnih simptoma i TNFα (r_{part}^2=0.09; p=0.042). Brojna su istraživanja potvrdila povezanost mnogih citokina i VDP te usmjerila promatranje VDP u terminu „citokinima uzrokovane depresije“ (182). Iako su praćeni brojni proupalni i antiupalni citokini najveću povezanost depresivnog poremećaja i proupalnih

citokina nalazimo za TNFα i IL-6 (183). Kod bolesnika sa depresivnim poremećajem prisutne su povećane razine TNF α u odnosu na zdravu skupinu (184). TNFα je bio snižen kod suicidalnih adolescenta sa VDP u usporedbi sa ne suicidalnim adolescentima sa VDP što navodi da je različitost citokinih markera možda povezana i s različtim simptomima depresivnog poremećaja (185) odnosno da je klinička slika depresije povezana s proupalnim citokinima (186). TNFα je proinflamatorni citokin koji ima važnu ulogu u homeostazi i patofiziološkom mehanizmu inflamatornih promjena u CNS-u. Sudjeluje u reguliranju sinaptičke plastičnosti, učenju i memoriji, regulira spavanje, regulira uzimanje hrane i tekućine (187). Povišene vrijednosti TNFα dovode do neuroinflamacije koja je prvotno zaštitni mehanizam no dugotrajnim procesima dovodi do oštećenja i neurodegenracije (188). Nisu sva istraživanja potvrdila povezanost porasta proupalnih citokina i VDP (189–192). Također nije zabilježen porast proupalnih citokina kod svih depresivnih bolesnika (193). Mjerenje citokina iz periferne krvi kao i njihova različitost u praćenju depresivnog poremećaja (IL-2, IL-6, IL-6α, TNFα, i IFNγ kao i antinflamatorni citokini IL-4 i IL10) dovode se u vezu s brojnim metodološkim poteškoćama jer su mjerenja zavisna o brojnim faktorima kao što je vrijeme u danu ili fazi bolesti mjerenja, nutritivni status ili tjelesna aktivnost (194). Proupalni citokini kod VDP su umjereno povećani u usporedbi s pacijentima sa fizičkim ozljedama ili drugim upalnim bolestima (195).

VDP je zajednički naziv za skup depresivnih simptoma iako je depresija bolest različitih subtipova uključujući atipičnu depresiju, distimični poremećaj i različitog je intenziteta i tijeka (blaga, umjerena, teška, povratna, kronična) (4). Heterogenost depresivnog poremećaja se odražava i ekspresijom simptoma i čini se vjerojatno da je i težina ili oblik depresivnog poremećaja povezana sa proupalnim citokinima (196).

U naše istraživanje uključili smo dva najčešće obuhvaćena citokina: TNF α i IL-6. Dobiveni rezultati su potvrdili povezanost TNFα s težinom VDP dok za IL-6 ta povezanost nije bila značajna. IL-6 bio je statistički značajan prediktor dimenzije somatskih simptoma VDP. Verteks parabole korelacije IL-6 sa somatskim simptomima VDP bio je u bivarijabilnoj analizi 3,0, a u multivarijabilnoj 3,2. Do tih vrijednosti IL-6 pri uključivanju u istraživanje, nakon šest mjeseci liječenja somatski simptomi VDP bili su sve blaži, a nakon tih vrijednosti svako daljnje povećanje koncentracije IL-6 bilo je povezano s porastom težine somatskih simptoma VDP.

6.4. Povezanost razine proupalnih citokina IL-6 i TNFα s postojanjem i težinom parodontitisa

Uočili smo statistički značajnu nelinarnu korelaciju između IL-6 i indeksa krvareće papile (PBI).

PBI je veći kod kroničnog gingivitisa kao predstadija parodontne bolesti i povezan je s povećanim razinama IL-6, a IL-6 je povišen kod depresivnih bolesnika sa dužim trajanjem depresije. Parodontitis nastaje kao upalni odgovor mekih tkiva na biofilm plaka. Neutrofili i makrofazi kao odgovor na bakterijski podražaj izlučuju proupalne citokine TNFα, Il-1β i IL-6 kao i elastaze i druge proteolitičke enzime (197). Sistemna i lokalna produkcija IL-6 potvrđena je u oboljelih od parodontitisa (198,199), a razine sistemnog IL-6 se reduciraju nakon liječenja bolesti parodonta (200). IL-6 je istraživan i u slini kao potencijalni biomarker za bolest parodonta i praćenje učinkovitosti liječenja parodontitisa no nalazi nisu bili koezistentni (201,202). PBI je uz CAL i PD jedan od esencijalnih diganostičkih parametara u postavljenju dijagnoze parodontitisa (203) odnosno dosta jasno pokazuje težinu gingivitisa koji se smatra predstadijem u razvoju periodontne bolesti (204).

PBI manifestira histološku upalnu sliku zahvaćenog tkiva i dobar je parametar u praćenju liječenja parodontitsa (205). Parodontotis uzrokuje sistemni imuni odgovor i dovodi do porasta proinflamatornih citokina posebno IL-6, TNFα, CRP (206) koji potenciraju upalni i oksidativni stres koji može potencirati depresiju (207,208).

Naše istraživanje sugerira povezanost VDP i parodontitsa preko IL-6 (kroz somatske simptome i PBI).

.

6.5. Povezanost postojanja i težine parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP SIPPS-a nakon tri i šest mjeseci liječenja

Nakon prilagodbe za sve predviđene potencijalno zbunjujuće varijable, dakle za težinu simptoma depresije pri uključivanju u istraživanje mjerene pomoću HAM-D17, dob, spol, trenutno pušenje duhana, obrazovanje, radni status, ukupne mjesečne prihode po glavi člana kućanstva, dijagnozu (MKB-10: F32 ili F33), trajanje VDP, trajanje trenutne epizode VDP, indeks tjelesne mase, postojanje druge, kronične somatske bolesti, ukupnu dozu antidepresiva izraženu u fluoksetin ekvivalentima i liječenje benzodiazepinima, s ukupnim rezultatom HAM-D17 statistički su značajno, linearno i negativno bili povezani API i REC, a kvadratnom

funkcijom i CAL. Uz prilagodbu za sve navedene kovarijate, s podljestvicom HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma linearno je, statistički značajno, bio koreliran API, a kvadratnom funkcijom CAL. Time smo djelomično potvrdili hipotezu ovog istraživanja koja je glasila: „Parodontitis je povezan sa slabijim učinkom farmakoterapije VDP SIPPS nakon šest mjeseci liječenja, neovisno o drugim kliničkim, vitalnim i sociodemografskim parametrima.“ Potvrdili smo je, naime, u mjeri u kojoj je stanje parodonta indicirano kompozitnim indeksom CAL, dok su povezanosti API i REC bile smjera suprotnog od onoga pretpostavljenog našom hipotezom.

Ranija istraživanja pronalaze da je regulacija HHA osi i hipokampalna neurogeneza preduvjet za oporavak i povoljan terapijski ishod antidepresivne terapije (209,210). Uspostavom negativne povratne sprege i normalizacijom HHA osi antidepresivi djeluju imunomodulacijski: smanjujući koncentraciju protuupalnih citokina u plazmi (211), smanjuju upalne procese potičući antiupalne citkone u mozgu (IL-10) i dovode do normalizacije aktivnosti HHA osi (73,212). Proupalni citokini IL-6 i TNF-α igraju ključnu ulogu u aktivaciji osi HHA (213), utječući na metabolizam triptofana i smanjenu sintezu serotonina (214). Uvjeti povezani s povišenom razinom protuupalnih citokina, poput kroničnih upalnih stanja, mogu mijenjati učinak SIPPS-a, posredno, smanjenjem aktivnosti serotonina u mozgu (215). Parodontalni endotoksini patogena povezani su s povišenim upalnim parametrima i proupalnim citokinima (posebno TNF α i IL-6) koji mogu potencirati upalu i povećati osjetljivost na depresiju (141). Antitijela u serumu i u cervikalnoj tekućini povišena su tek u fazi uznapredovale parodontalne bolesti, sprečavaju i odgađaju napredovanje bolesti, ali kad se zaštitni mehanizmi savladaju, započinje izraženiji destruktivni proces i težina parodontne bolesti (216). Čini se da je parodontna bolest prvenstveno povezana s depresijom kroz upalni mehanizam i učinkom koncentracije kortizola na imunološki sustav, a ne psihosocijalnim učincima ili kvalitetom života (217). Studije koje su istraživale razinu kortizola u serumu u različitim oblicima parodontitisa otkrile su da se razina kortizola značajno povećava u bolesnika s agresivnim parodontitisom u usporedbi s onima s kroničnim parodontitisom (42). Učinak antidepresiva bolji je u bolesnika s koncentracijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) ispod populacijskog medijana ACTH (218). Parodontitis može pridonijeti ozbiljnosti depresije, a ako je ta disregulacija veća, kao što je to kod kroničnog ili agresivnog parodontitisa, može smanjiti učinkovitost SIPPS-a (86) i može se razmotriti koliko inicijalno stanje parodonta opisuje težinu oštećenja neuralnih krugova uključenih u etiologiju depresije posredno kroz učinak antidepresiva (69). Ranija istraživanja nalaze da učinak antidepresiva nije veći kod baseline teže depresije, mjerene inicijalnim HAM skorom od placeba ili da baseline težina depresije ne

predviđa slabiji odgovor na liječenje antidepresivima i sugerira da su uključeni drugi mehanizmi koji moduliraju njihovu djelotvornost (219).

Ako je dvosmjerna hipoteza istinita očekivali smo slabiji učinak antidepresiva na rezultate liječenja VDP kod pacijenata sa lošijim parodontnim stanjem. Ovo istraživanje potvrđuje ranije dokumentirano da sustavna upala može imati važnu ulogu u prognozi MDD –a.
Jedna od posljedica parodontalne bolesti je sistemska upala. Njegova je rasprostranjenost općenito velika (20-50% svjetske populacije) i iako postoje kontroverze oko njegove prevalencije u populaciji VDP-a, nema razloga utemeljenih na dokazima da se misli da je niža kod ljudi koji boluju od VDP-a nego u općoj populaciji. Dakle, mnogi naši pacijenti imaju loš periodontalni status i imaju povećan rizik od parodontne bolesti, a mi kao psihijatri često zanemarujemo oralno zdravlje naših pacijenata kao i činjenicu da 20-40% pacijenata kod kojih je dijagnosticiran VDP ne reagira adekvatno na liječenje (220,221).
Naši rezultati podupiru hipotezu da je učinkovitost liječenja VDP-a SIPPSI-ma povezana s osnovnim parodontnim statusom pacijenata. Ta povezanost nije bila linearna već je bila klinički značajna (daleko izvan NICE-ove granice za tri boda na Hamiltonovoj skali depresije). Kao specifični pokazatelj parodontalnog statusa odabrali smo razinu kliničke vezanosti koja uključuje recesiju gingive i dubinu parodontalnih džepova (CAL indeks). U parodontnoj literaturi to je najčešći pokazatelj. Jedini bolji izbor bila bi parodontalna upaljena površina (PISA) koja bi uključivala našu razinu kliničke vezanosti s krvarenjem pri sondiranju. Ovo je jedna od malobrojnih studija koja ispituje ishod liječenja VDP SIPPS-a u odnosu na parodontitis koji je definiran CAL vrijednostima koji bi mogao biti prognostički supstrat.
Buduće studije većih uzoraka trebale bi uključivati i druge oblike liječenja i koristiti specifičnije rezultate liječenja koje bi popunile kolektivnu prazninu u znanju o učinku kronične tjelesne bolesti, posebno bolesti parodonta u ishodima liječenja VDP.

6.6. Medijacijski učinak proupalnih citokina IL-6 i TNFα

Postojanje moderatorskog i medijacijskog učinka proupalnih citokina IL-6 i TNFα na povezanost postojanja i težine parodontitisa s učinkom farmakoterapije VDP SIPPS-a nakon tri i šest mjeseci, nakon prilagodbe za sve predviđene potencijalno zbunjujuće kliničke, vitalne i sociodemografske varijable nismo uočili statistički značajan medijacijki učinak proupalnih citokina IL-6 i TNFα.

6.7. Ograničenja istraživanja

Prvo ograničenje našeg istraživanja jest u tome što smo birali susljedni (engl. *consecutive*) umjesto slučajnog uzorka pacijenata što je moglo povećati rizik od sustavnih pogrešaka uzorkovanja. Iz tog razloga, u odnosu na udio u populaciji, u našem uzorak mogu biti više zastupljeni bolesnici s težim simptomima, boljim pristupom psihijatrijskoj zdravstvenoj zaštiti ili boljim uvidom jer ti bolesnici češće dolaze na pregled u psihijatrijsku bolnicu, pa imaju i veću vjerojatnost izbora u susljedni uzorak. Drugo, mjerili smo parodontološke parametre samo pri uključivanju u studiju, odnosno pri uvođenju terapije SIPPS, pa nismo bili u mogućnosti analizirati eventualne kasnije promjene u parodontnom statusu niti moguće učinke parodontnog liječenja. Međutim, ispitanicima kojima je dijagnosticirana parodontna bolest savjetovano je da se jave svom doktoru dentalne medicine, što je moglo rezultirati parodontnim liječenjem. Stoga je mogući učinak ovog izvora sustavnih pogrešaka bio u korist *null*hipoteze o nepostojanju povezanosti parodontnih parametara sa slabijim rezultatima liječenja VDP. Četvrto, pouzdanost mjerenja PD i REC nisu savršeni, a u našem istraživanju procjenjivali su ih različiti doktori. S obzirom da to da je svakog ispitanika pregledao samo jedan liječnik, nismo mogli procijeniti pouzdanost i valjanost njihovih procjena. Šesto, naša glavna mjera ishoda bila je zbroj svih čestica HAM-D17. Međutim, dobro je dokumentirano da HAM-D17 nije jednodimenzionalna ljestvica (158,159) i takva njena upotreba mogla je smanjiti unutarnju valjanost istraživanja. I sami smo konfirmatnornom faktorskom analizom pokazali izrazito slaganje jednofaktorskog modela s empirijskim podacima. Sedmo, dokumentirano je da HAM-D17 često ne zadovoljava vremensku mjernu invarijantnost kao glavnu pretpostavku valjanost usporedbe rezultata pri prijemu te nakon tri i šest mjeseci liječenja. (161). Moguće je da uočene promjene u ukupnom rezultatu HAM-D17 nakon tri i šest mjeseci liječenja predstavljaju promjene u strukturi simptoma, a ne smanjenje njihove ukupne težine, jer je moguće da su parodontološki parametri povezani s pojedinim dimenzijama VDP, a ne ili ne samo s njegovom ukupnom težinom. Osmo, istraživanje smo proveli u velikoj psihijatrijskoj bolnici u glavnom gradu pa naše rezultate treba vrlo oprezno generalizirati na populaciju ispitanika s VDP koji se liječe u manjim ustanovama, općim bolnicama, privatnim ambulantama iu više ruralnim područjima. Nemamo empirijskog temelja očekivati razlike u tim drukčijim populacijama, ali tu moguću slabost generabilnosti svakako valja imati na umu.

7. ZAKLJUČAK

1) Aproksimalni plak indeks (API) bio je statistički značajno povezan sa podljestvicom HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma i statistički je bio značajno povezan sa težinom anksioznih simptoma;
2) Statistički je značajno povezan API i podljestvica glavnih depresivnih simptoma i kao i podljestvice anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s API i REC;
3) Indeks krvareće palpile ispitanika je statistički značajno povezan sa postojanjem i težinom paradontne bolesti kod ispitanika sa VDP;
4) Proupalni citokin TNFα bio je statistički značano povezan sa težinom VDP mjeren ukupnim HAM-17 kao i podljestvicom glavnih depresivnih simptoma;
5) Koncentracije proupalnih citokina TNFα i IL-6 pri uključivanju u istraživanje nisu bile statistički značajno povezane s praćenim parametrima parodontnog zdravlja;
6) Gubitak kliničkog pričvrstka nelinearno je povezan s uspjehom terapije VDP. Nakon vrijednosti od približno 4,5 mm svako daljnje pogoršanje parodontnog statusa za posljedicu ima slabiji učinak terapije VDP;
7) Nije utvrđen statistički značajan medijacijski učinak proupalnih citokina TNFα i IL-6 na povezanost parodontnih indeksa i učinka terapije VDP.

8. LITERATURA

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013 Nov;10(11):e1001547.

2. Global burden of disease 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet (London, England). 2016;388(10053):1545–602.

3. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. J Affect Disord. 2016 Mar;193:203–7.

4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England). 2015 Aug;386(9995):743–800.

5. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7(Suppl 1):3–7.

6. MKB-10. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja- klinički opisi i dijagnostičke smjernice.- Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. p. 92–110.

7. Butler C. Neurological syndromes which can be mistaken for psychiatric conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Mar 1;76(suppl_1):i31–8.

8. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KRR, Burke GL. Cerebrovascular Disease and Depression Symptoms in the Cardiovascular Health Study. Stroke. 1999 Oct;30(10):2159–66.

9. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry : Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry Concise overview of the entire field. Psychiatry Interpers Biol Process. 2007;2007.

10. Sheehan B, Karim S, Burns A. OSH Old Age Psychiatry. OSH Old Age Psychiatry. 2011

Nov 6;

11. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećeja, u priručniku: Antidepresivi u kliničkoj praksi. In: Medicinska naklada. 2011.

12. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Aug 1;257(5):250–60.

13. Stern T, Rosenbaum J, Faya M, Biederman J, Rauch S. Masachusets General Hospital Comrehensive Clinical Psychiatry. 1. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

14. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. 4. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

15. Fuchs E. Neuroplasticity — A New Approach to the Pathophysiology of Depression. In: Neuroplasticity. Tarporley: Springer Healthcare Ltd.; 2011. p. 1–12.

16. Friedman EM, Irwin MR, Nonogaki K. Neuropeptide Y Inhibits in Vivo Specific Antibody Production in Rats. Brain Behav Immun. 1995 Sep;9(3):182–9.

17. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 2008 Jan;358(1):55–68.

18. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadosk's Synopsys of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.

19. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: A review. J Vet Pharmacol Ther. 2008 Jun;31(3):187–99.

20. Linnoila M. Serotonin Uptake Inhibitors in Other Clinical Indications. In Karger Publishers; 1988. p. 100–3.

21. Bétry C, Etiévant A, Oosterhof C, Ebert B, Sanchez C, Haddjeri N. Role of 5-HT3 Receptors in the Antidepressant Response. Pharmaceuticals. 2011 Apr 7;4(4):603–29.

22. Tanabe A, Nomura S. [Pathophysiology of depression]. Nihon Rinsho. 2007 Sep;65(9):1585–90.

23. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69 Suppl E:4–7.

24. Kwon O-B, Lee JH, Kim HJ, Lee S, Lee S, Jeong M-J, et al. Dopamine Regulation of Amygdala Inhibitory Circuits for Expression of Learned Fear. Neuron. 2015 Oct 21;88(2):378–89.

25. Reyes A, Lujan R, Rozov A, Burnashev N, Somogyi P, Sakmann B. Target-cell-specific facilitation and depression in neocortical circuits. Nat Neurosci. 1998 Aug;1(4):279–85.

26. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiatry. 2003 Jul 1;54(1):70–5.

27. Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? Curr Opin Psychiatry. 2019 Sep;32(5):422–8.

28. Kähkönen S, Mäkinen V, Jääskeläinen IP, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J. Serotonergic modulation of mismatch negativity. Psychiatry Res Neuroimaging. 2005 Jan 30;138(1):61–74.

29. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. Am J Psychiatry. 2003 Aug;160(8):1516–8.

30. Young EA, Haskett RF, Murphy Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Loss of Glucocorticoid Fast Feedback in Depression. Arch Gen Psychiatry. 1991;48(8):693–9.

31. Holsboer F. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. Neuropsychopharmacology. 2000 Nov 1;23(5):477–501.

32. Pariante CM. Depression, stress and the adrenal axis. J Neuroendocrinol. 2003 Aug 1;15(8):811–2.

33. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol. 2003 Feb 28;463(1–3):235–72.

34. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress

Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*. Endocr Rev. 2000 Feb 1;21(1):55–89.

35. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. Eur J Pharmacol. 2008 Apr 7;583(2–3):194–203.

36. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. Curr Opin Psychiatry. 2011 Nov;24(6):519–25.

37. Ellis H. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. Br foreign medico-chirurgical Rev. 1856 Oct 19;18(36):404–13.

38. Antigenic competition between horse and sheep red blood cells as a hormone-dependent phenomenon - PubMed [Internet]. [cited 2021 Sep 11]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/385185/

39. Blalock JE, Stanton JD. Common pathways of interferon and hormonal action. Nature. 1980 Jan;283(5745):406–8.

40. Release of Multiple Hormones by a Direct Action of Interleukin-1 on Pituitary Cells [Internet]. [cited 2021 Sep 11]. Available from: https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.2821620

41. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. Science (80-). 1987 Oct 23;238(4826):522–4.

42. Haririan H, Bertl K, Laky M, Rausch W-D, Böttcher M, Matejka M, et al. Salivary and Serum Chromogranin A and α-Amylase in Periodontal Health and Disease. J Periodontol. 2012 Oct;83(10):1314–21.

43. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nat Rev Immunol. 2005 Mar;5(3):243–51.

44. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being. Neurochem Int. 2008 Jan;52(1–2):40–51.

45. Webster Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. Cell Immunol. 2008 Jan 1;252(1–2):16–26.

46. Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Mar 1;18(3):230–3.

47. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety. 2009 May 1;26(5):447–55.

48. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2005 Jan;30(1):1–10.

49. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology – Cross-talk between the immune and nervous systems. J Neurol. 2007 May;254(S2):II8–11.

50. Aguiar JCA, Gomes EPP, Fonseca-Silva T, Velloso NA, Vieira LT, Fernandes MF, et al. Fluoxetine reduces periodontal disease progression in a conditioned fear stress model in rats. J Periodontal Res. 2013 Oct;48(5):632–7.

51. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 Years of discovery. Brain Behav Immun. 2008 Feb;22(2):129–39.

52. Adler U, Marques A, Calil H. Inflammatory Aspects of Depression. Inflamm Allergy-Drug Targets. 2008 Mar 1;7(1):19–23.

53. Martinac M, Babić D, Bevanda M, Vasilj I, Glibo DB, Karlović D, et al. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. Psychiatr Danub. 2017 Mar;29(1):39–50.

54. Clinical heterogeneity in major depressive disorder - ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 Sep 11]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X1732120X

55. McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2001 Jan

1;16(S1):S7–19.

56. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016 Jan 29;16(1):22–34.

57. Guentsch A, Pfister W, Cachovan G, Raschke G, Kuepper H, Schaefer O, et al. Oral prophylaxis and its effects on halitosis-associated and inflammatory parameters in patients with chronic periodontitis. Int J Dent Hyg. 2014 Aug;12(3):199–207.

58. Roberts RE, Deleger S, Strawbridge WJ, Kaplan GA. Prospective association between obesity and depression: evidence from the Alameda County Study. Int J Obes. 2003 Apr 27;27(4):514–21.

59. Leslie DL, Kozma L, Martin A, Landeros A, Katsovich L, King RA, et al. Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection: A Case-Control Study Among Privately Insured Children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008 Oct;47(10):1166–72.

60. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Feb;63(1):50–5.

61. Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer Verlag; 2016. p. 45–70.

62. Sartorius N. Depression and diabetes. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):47–52.

63. Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. A Review of Candidate Pathways Underlying the Association Between Asthma and Major Depressive Disorder. Psychosom Med. 2009 Feb;71(2):187–95.

64. Björkqvist M, Wild EJ, Thiele J, Silvestroni A, Andre R, Lahiri N, et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. J Exp Med. 2008 Aug 4;205(8):1869–77.

65. Orre IJ, Murison R, Dahl AA, Ueland T, Aukrust P, Fosså SD. Levels of circulating

interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein in long-term survivors of testicular cancer with chronic cancer-related fatigue. Brain Behav Immun. 2009 Aug 1;23(6):868–74.

66. Ivičević A, Vuletić S, Kern J, Dečković-Vukres V, Mihel S, Erceg M, et al. The Croatian Adult Health Cohort Study (CroHort) – Background, Methodology & Perspectives. Coll Antropol. 2012 Jan;36(1):3.

67. Anisman H, Kokkinidis L, Borowski T, Merali Z. Differential effects of interleukin (IL)-1β, IL-2 and IL-6 on responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. Brain Res. 1998 Jan 1;779(1–2):177–87.

68. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty.' Int J Epidemiol. 2017 Jan 15;45(6):dyw341.

69. Pasquini M, Berardelli I, Biondi M. Ethiopathogenesis of Depressive Disorders. Clin Pract Epidemiol Ment Heal. 2014 Dec 19;10(1):166–71.

70. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1261(1):55–63.

71. Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. Psychiatry Investig. 2010 Dec;7(4):231.

72. Grah M, Mihanovic M, Ruljancic N, Restek-Petrovic B, Molnar S, Jelavic S. Brain-derived neurotrophic factor as a suicide factor in mental disorders. Acta Neuropsychiatr. 2014;26(6):356–63.

73. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression — A central role for the serotonin transporter? Pharmacol Ther. 2015 Mar;147:1–11.

74. D.Begic. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 244–261 p.

75. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja.

2nd ed. Zagreb: Pro Mente d.o.o.; 2003. 29–48 p.

76. Casey DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition. Prim Care - Clin Off Pract. 2017 Sep 1;44(3):499–510.

77. Isaac M. Where are we going with SSRIs? Eur Neuropsychopharmacol. 1999 Jul;9(SUPPL. 3):S101–6.

78. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1960;23(56).

79. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013 Feb;15(1):1–44.

80. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. Nature. 2008 Oct 15;455(7215):894–902.

81. Richelson E. Antidepressant Effects at Synaptic Sites 5. J Clin Psychiatry. 2003;64.

82. Ferguson CP, La Via MC, Crossan PJ, Kaye WH. Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa? Int J Eat Disord. 1999 Jan;25(1):11–7.

83. Glover ME, Clinton SM. Of rodents and humans: A comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research. Int J Dev Neurosci. 2016 Jun 7;51(1):50–72.

84. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry. 1999 Nov 1;46(9):1181–91.

85. Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. Mol Psychiatry. 2011 Dec 3;16(12):1177–88.

86. Masand PS, Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. Harv Rev

Psychiatry. 1999;7(2):69–84.

87. Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, Carvalho L, Mason AM, Foley CN, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Mol Psychiatry. 2020 Jul 1;25(7):1477–86.

88. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. Mol Psychiatry. 2018 Feb 18;23(2):335–43.

89. Alenzi EO, Sambamoorthi U. Depression treatment and health-related quality of life among adults with diabetes and depression. Qual Life Res. 2016 Jun 1;25(6):1517–25.

90. Loosen P, Chambliss B, DeBold C, Shelton R, Orth D. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. Pharmacopsychiatry. 1992 Jul 13;25(04):192–8.

91. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther. 2000 Jan 1;85(1):11–28.

92. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology (Berl). 2004 Jul 25;174(2):163–76.

93. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: A focus on treatment-resistant depression. Vol. 62, Journal of Clinical Psychiatry. 2001. p. 5-9+35.

94. Sartorius N. Description and Classification of Depressive Disorders. Pharmacopsychiatry. 1974 Jan 20;7(02):76–9.

95. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. Am J Psychiatry. 2006 Jan;163(1):28–40.

96. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ, et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality

following myocardial infarction. Br J Psychiatry. 2012 Feb 2;200(2):137–42.

97. Effect of cerebrovascular risk factors on depression treatment outcome in later life [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12213694/

98. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Aug 1;82(8):914–23.

99. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Leoutsakos J-M, editor. J Alzheimer's Dis. 2017 Jun 5;58(3):725–33.

100. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, et al. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype–phenotype association study design in translational pharmacogenetics. J Psychopharmacol. 2011 Jul 14;25(7):908–14.

101. Coelho PV, Brum C de A. Interactions between antidepressants and antihypertensive and glucose lowering drugs among patients in the HIPERDIA Program, Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil. Cad Saude Publica. 2009 Oct;25(10):2229–36.

102. Demyttenaere K, Mesters P, Boulanger B, Dewe W, Delsemme M-H, Gregoire J, et al. Adherence to treatment regimen in depressed patients treated with amitriptyline or fluoxetine. J Affect Disord. 2001 Aug;65(3):243–52.

103. Jeon-Slaughter H. Economic factors in of patients' nonadherence to antidepressant treatment. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2012 Dec 14;47(12):1985–98.

104. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial Response, Nonresponse, and Relapse With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depression. J Clin Psychiatry. 2000 Jun 15;61(6):403–8.

105. Sung SC, Haley CL, Wisniewski SR, Fava M, Nierenberg AA, Warden D, et al. The Impact of Chronic Depression on Acute and Long-Term Outcomes in a Randomized

Trial Comparing Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy Versus Each of 2 Different Antidepressant Medication Combinations. J Clin Psychiatry. 2012 Jul 15;73(07):967–76.

106. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontol 2000. 2013 Jan;61(1):16–53.

107. Borrell LN, Burt BA, Taylor GW. Prevalence and Trends in Periodontitis in the USA: from the NHANES III to the NHANES, 1988 to 2000. J Dent Res. 2005 Oct 20;84(10):924–30.

108. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015 Jan 23;15(1):30–44.

109. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in mice. Brain Behav Immun. 2017 Oct 1;65:350–61.

110. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with Porphyromonas gingivalis promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. Sci Rep. 2017 Dec 18;7(1):11759.

111. Frister A, Schmidt C, Schneble N, Brodhun M, Gonnert FA, Bauer M, et al. Phosphoinositide 3-Kinase γ Affects LPS-Induced Disturbance of Blood–Brain Barrier Via Lipid Kinase-Independent Control of cAMP in Microglial Cells. NeuroMolecular Med. 2014 Dec 18;16(4):704–13.

112. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. J Periodontol. 2009 Jul;80(7):1021–32.

113. Gurav AN. Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: Are we doing enough? World J Diabetes. 2016;7(4):50.

114. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol. 1993 Jul;20(6):431–5.

115. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. J Investig Clin Dent. 2016 Feb 1;7(1):27–36.

116. Hajishengallis G, Chavakis T, Hajishengallis E, Lambris JD. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. J Leukoc Biol. 2015;98(4):539–48.

117. Ameet M. M. The Relationship Between Periodontitis and Systemic Diseases – Hype or Hope? J Clin DIAGNOSTIC Res. 2013 Apr 1;7(4):758–62.

118. 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 Jul;3(1):288–302.

119. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. J Periodontol. 2015 Jul;86(7):835–8.

120. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, et al. Consensus Report: Chronic Periodontitis. Ann Periodontol. 1999 Dec 1;4(1):38–38.

121. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus Report: Aggressive Periodontitis. Ann Periodontol. 1999 Dec 1;4(1):53–53.

122. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S173–82.

123. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):32–7.

124. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai J V., Shelburne CA, et al. Identification of Pathogen and Host-Response Markers Correlated With Periodontal Disease. J Periodontol. 2009 Mar;80(3):436–46.

125. Wolf HF, Rateitschak-Pluss EM RK. Parodontologija. 3 izdanje. Jastrebarsko: Naklada slap;

126. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1–6.

127. Needleman I, Garcia R, Gkranias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio A Di, et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S120–39.

128. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as an Adjunctive Therapy to Full-Mouth Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Periodontol. 2012 Jun;83(6):731–43.

129. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease - a preliminary communication. Community Dent Oral Epidemiol. 1993 Jun;21(3):176–7.

130. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. Eur J Oral Sci. 1996 Aug;104(4):327–34.

131. Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of Clinical Depression to Periodontal Treatment Outcome. J Periodontol. 2002 Apr;73(4):441–9.

132. Allan CE, Valkanova V, Ebmeier KP. Depression in older people is underdiagnosed. Practitioner. 2014 May;258(1771):19–22, 2–3.

133. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. J Dent Res. 2014 Nov 26;93(11):1045–53.

134. Schuch HS, Peres KG, Singh A, Peres MA, Do LG. Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review. Community Dent Oral Epidemiol. 2017 Jun 1;45(3):201–8.

135. Falconnier L. Socioeconomic status in the treatment of depression. Am J Orthopsychiatry. 2009 Apr;79(2):148–58.

136. Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a Predictor of Chronic Periodontitis: A Systematic Review with Meta-Analysis Population-Based Studies. Song Y, editor. PLoS One. 2011 Jul 21;6(7):e21508.

137. Yılmaz Şaştım Ç, Gürsoy M, Könönen E, Kasurinen A, Norvio S, Gürsoy UK, et al. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. Clin Oral Investig. 2021 Mar 8;25(3):1117–26.

138. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. Behav Genet. 1995 Mar;25(2):95–101.

139. Cornelius JR, Bukstein O, Salloum I, Clark D. Alcohol and Psychiatric Comorbidity. In: Recent Developments in Alcoholism. Boston, MA: Springer US; 2002. p. 361–74.

140. Kuo L-C, 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 Apr;122(4):417–33.

141. Dumitrescu AL. Depression and Inflammatory Periodontal Disease Considerations—An Interdisciplinary Approach. Front Psychol. 2016 Mar 23;7:347.

142. Pólvora TLS, Nobre ÁV V., Tirapelli C, Taba M, Macedo LD de, Santana RC, et al. Relationship between human immunodeficiency virus (HIV-1) infection and chronic periodontitis. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Apr 3;14(4):315–27.

143. Slots J. Human viruses in periodontitis. Periodontol 2000. 2010 Jun;53(1):89–110.

144. Saletu A, Pirker-Fruhauf H, Saletu F, Linzmayer L, Anderer P, Matejka M. Controlled clinical and psychometric studies on the relation between periodontitis and depressive mood. J Clin Periodontol. 2005 Dec;32(12):1219–25.

145. Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. Depressive symptoms predict mucosal wound healing. Psychosom Med. 2007 Sep;69(7):597–605.

146. Persson GR, Persson RE, MacEntee CI, Wyatt CCII, Hollender LG, Kiyak HA. Periodontitis and perceived risk for periodontitis in elders with evidence of depression.

J Clin Periodontol. 2003 Aug;30(8):691–6.

147. Bhatia A, Sharma RK, Tewari S, Khurana H, Narula SC. Effect of Fluoxetine on Periodontal Status in Patients With Depression: A Cross-Sectional Observational Study. J Periodontol. 2015 Aug;86(8):927–35.

148. Soletti AC, Gaio EJ, Rösing CK. Effect of neonatal clomipramine in the pathogenesis of ligature-induced periodontitis in Lewis rats. Acta Odontol Scand. 2009 Jan 2;67(2):94–8.

149. Breivik T, Gundersen Y, Myhrer T, Fonnum F, Osmundsen H, Murison R, et al. Enhanced susceptibility to periodontitis in an animal model of depression: reversed by chronic treatment with the anti-depressant tianeptine. J Clin Periodontol. 2006 Jul;33(7):469–77.

150. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. Biol Psychiatry. 2010 Mar 1;67(5):446–57.

151. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary Stress Markers, Stress, and Periodontitis: A Pilot Study. J Periodontol. 2011 Feb;82(2):287–92.

152. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. Periodontol 2000. 2013;62:59–94.

153. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. J Clin Periodontol. 1996 Aug;23(8):789–94.

154. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Åsberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. J Periodontal Res. 2007 Dec;42(6):546–52.

155. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania D a. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. J Periodontol. 2009;80(2):260–6.

156. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191.

157. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967 Dec;6(4):278–96.

158. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? Am J Psychiatry. 2004 Dec;161(12):2163–77.

159. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J Clin Psychol. 2006 Jan;62(1):123–46.

160. Huang C, Chen J-H. Meta-Analysis of the Factor Structures of the Beck Depression Inventory–II. Assessment. 2015 Aug 29;22(4):459–72.

161. Fried E, van Borkulo C, Epskamp S, Schoevers R, Tuerlinckx F, Borsboom D. Measuring depression over time . . . Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. Psychol Assess. 2016;28(11):1354–67.

162. Bobo W V, Angleró GC, Jenkins G, Hall-Flavin DK, Weinshilboum R, Biernacka JM. Validation of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale definition of response for adults with major depressive disorder using equipercentile linking to Clinical Global Impression scale ratings: analysis of Pharmacogenomic Research Network Antidepressa. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2016 May;31(3):185–92.

163. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Dec 15;25(24):3130–9.

164. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. Croat Med J. 2006 Feb;47(1):95–102.

165. Juresa V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srcek I, Mastilica M, et al. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. Coll Antropol. 2000 Jun;24(1):69–78.

166. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized

controlled trials. J Affect Disord. 2015 Jul;180:179–84.

167. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381–95.

168. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GMB, 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 Aug;78(8):1491–504.

169. Araújo MM, Martins CC, Costa LCM, Cota LOM, Faria RLAM, Cunha FA, et al. Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2016 Mar 1;43(3):216–28.

170. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018 Jun 1;45:S68–77.

171. Gericke R, Bain K. The reliability of clinical, history-based attachment classifications: an exploratory study. J Child Adolesc Ment Heal. 2020 Jan 2;32(1):23–34.

172. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018 Jun 1;45:S1–8.

173. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. Periodontol 2000. 2014 Feb;64(1):127–38.

174. Khambaty T, Stewart JC. Associations of Depressive and Anxiety Disorders with Periodontal Disease Prevalence in Young Adults: Analysis of 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Data. Ann Behav Med. 2013 Jun 7;45(3):393–7.

175. Park SJ, Ko KD, Shin S-I, Ha YJ, Kim GY, Kim HA. Association of oral health behaviors and status with depression: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. J Public Health Dent. 2014 Mar;74(2):127–38.

176. Sundararajan S, Muthukumar S, Rao SR. Relationship between depression and chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2015;19(3):294–6.

177. Ababneh K, Al Shaar M, Taani D. Depressive symptoms in relation to periodontal health in a Jordanian sample. Int J Dent Hyg. 2010 Feb;8(1):16–21.

178. Delgado-Angulo EK, Sabbah W, Suominen AL, Vehkalahti MM, Knuuttila M, Partonen T, et al. The association of depression and anxiety with dental caries and periodontal disease among Finnish adults. Community Dent Oral Epidemiol. 2015 Dec 1;43(6):540–9.

179. Leonel Ramonnd Ferreira Viana, Castro CP, Hellen-Bry Wanderley Pereira, Pereira A de FV, Lopes FF. Is depression associated with periodontal status in eldery. Brazilian J Oral Sci. 12(1).

180. Belting CM, Gupta OP. The Influence of Psychiatric Disturbances on the Severity of Periodontal Disease. J Periodontol. 1961 Jul 1;32(3):219–26.

181. Okoro CA, Strine TW, Eke PI, Dhingra SS, Balluz LS. The association between depression and anxiety and use of oral health services and tooth loss. Community Dent Oral Epidemiol. 2012 Apr;40(2):134–44.

182. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand. 2017 May 1;135(5):373–87.

183. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. Psychosom Med. 2009 Feb;71(2):171–86.

184. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2009 Aug;116(3):214–7.

185. Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. J Affect Disord. 2009 May;115(1–2):177–82.

186. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. J Affect Disord. 1995 Aug 18;34(4):301–9.

187. Olmos G, Lladó J. Tumor Necrosis Factor Alpha: A Link between Neuroinflammation and Excitotoxicity. Mediators Inflamm. 2014;2014:1–12.

188. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. J Neurol Neurosurg spine. 2016;1(1).

189. Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Interleukin-1β and tumor necrosis factor-α in children with major depressive disorder or dysthymia. J Affect Disord. 2004 Mar;78(3):273–7.

190. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. J Affect Disord. 2001 Mar;63(1–3):93–102.

191. Ovaskainen Y, Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Depressive symptomatology is associated with decreased interleukin-1 beta and increased interleukin-1 receptor antagonist levels in males. Psychiatry Res. 2009 May 15;167(1–2):73–9.

192. Wirtz PH, Redwine LS, Linke S, Hong S, Rutledge T, Greenberg BH, et al. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) independently predict depressive symptom severity after 12 months in heart failure patients. Brain Behav Immun. 2010 Mar;24(3):366–9.

193. von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. J Psychiatr Res. 2007 Nov;41(9):744–52.

194. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 Aug;14(7):997–1012.

195. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. Neuropsychopharmacology. 2012 Jan 14;37(1):137–62.

196. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. Biol Psychiatry. 2009 May 1;65(9):732–41.

197. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. Front Cell Infect Microbiol. 2015 Sep 3;5(SEP).

198. Irwin C, Myrillas T. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. Oral Dis. 2008 Jun 28;4(1):43–7.

199. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. Oral Dis. 2012 Apr;18(3):236–43.

200. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The Effect of Periodontal Treatment on Serum Leptin, Interleukin-6, and C-Reactive Protein. J Periodontol. 2010 Aug;81(8):1118–23.

201. Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, et al. Saliva/Pathogen Biomarker Signatures and Periodontal Disease Progression. J Dent Res. 2011 Jun 15;90(6):752–8.

202. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. Oral Dis. 2014 Mar;20(2):171–7.

203. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. J Clin Periodontol. 2006 Aug;33(8):540–8.

204. Engelberger T, Hefti A, Kallenberger A, Rateitschak K-H. Correlations among Papilla Bleeding Index, other clinical indices and historically determined inflammation of gingival papilla. J Clin Periodontol. 1983 Dec;10(6):579–89.

205. Shim J-Y, Yim S-B, Chung J-H, Hong KS. Antiplaque and antigingivitis effects of a mouthrinse containing cetylpyridinium chloride, triclosan and dipotassium glycyrrhizinate. J Periodontal Implant Sci. 2012 Apr;42(2):33.

206. Pussinen P, Paju S, Mantyla P, Sorsa T. Serum Microbial- and Host-Derived Markers of Periodontal Diseases: A Review. Curr Med Chem. 2007 Sep 1;14(22):2402–12.

207. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative Injury and Inflammatory Periodontal Diseases : the Challenge of Anti-Oxidants to Free Radicals and Reactive Oxygen Species. Crit Rev Oral Biol Med. 1999 Jul 1;10(4):458–76.

208. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, et al. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2014 Mar;41:46–62.

209. Ghaffari Darab M, Hedayati A, Khorasani E, Bayati M, Keshavarz K. Selective serotonin reuptake inhibitors in major depression disorder treatment: an umbrella review on systematic reviews. Int J Psychiatry Clin Pract. 2020 Oct 30;24(4):357–70.

210. Belzung C, Billette de Villemeur E. The design of new antidepressants: can formal models help? A first attempt using a model of the hippocampal control over the HPA-axis based on a review from the literature. Behav Pharmacol. 2010 Dec;21(8):677–89.

211. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. Neurobiol Dis. 2010 Mar;37(3):519–33.

212. Jeon SW, Kim Y-K. Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression. Int J Mol Sci 2016, Vol 17, Page 381. 2016 Mar 15;17(3):381.

213. Ng SKS, Keung Leung W. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. Community Dent Oral Epidemiol. 2006 Aug;34(4):252–66.

214. Haenisch B, Drescher E, Thiemer L, Xin H, Giros B, Gautron S, et al. Interaction of antidepressant and antipsychotic drugs with the human organic cation transporters hOCT1, hOCT2 and hOCT3. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2012 Oct 18;385(10):1017–23.

215. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. Neuropsychopharmacology. 2011 Nov 27;36(12):2452–9.

216. Haffajee AD, Socransky SS, Taubman MA, Sioson J, Smith DJ. Patterns of antibody response in subjects with periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1995 Jun;10(3):129–37.

217. Cakmak O, Tasdemir Z, Aral CA, Dundar S, Koca HB. Gingival crevicular fluid and saliva stress hormone levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2016 Dec;43(12):1024–31.

218. Brouwer JP, Appelhof BC, van Rossum EFC, Koper JW, Fliers E, Huyser J, et al. Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Psychoneuroendocrinology. 2006 Nov;31(10):1154–63.

219. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Uzun S, Cusa BV, Kozumplik O, Kudlek-Mikulic S, et al. The lack of association between components of metabolic syndrome and treatment resistance in depression. Psychopharmacology (Berl). 2013 Nov 12;230(1):15–21.

220. Young EA. Loss of Glucocorticoid Fast Feedback in Depression. Arch Gen Psychiatry. 1991 Aug 1;48(8):693.

221. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. Depress Res Treat. 2017;2017:4176825.

9. PRILOZI

9.1. Popis tablica

Tablica 1. Prikupljanje podataka 26

Tablica 2. Karakteristike ispitanika pri uključivanju (n=43)..... 31

Tablica 3. Težina VDP (n=43)..... 33

Tablica 4. Kvaliteta života pri uključivanju mjerena pomoću SF-36 (n=43)..... 37

Tablica 5. Parodontološki indeksi pri otpustu iz bolnice (n=43)..... 39

Tablica 6. Spearmanove korelacije ranga parodontnih indeksa pri uključivanju u istraživanje (n=43)..... 41

Tablica 7. Bivarijabilne linearnei polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43)..... 43

Tablica 8. Multivarijabilne linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike† (n=43)..... 47

Tablica 9. Bivarijabilne i multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda dimenzija SF-36 kvalitete mentalnog i tjelesnog zdravlja te općeg funkcioniranja mjerenog pomoću GAF na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43)..... 50

Tablica 10. Bivarijabilne linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje (n=43) 54

Tablica 11. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP na proupalne citokine IL-6 i TNFα pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)..... 56

Tablica 12. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda proupalnih citokina IL-6 i TNFα na parodontne parametre pri uključivanju u istraživanje uz prilagodbu za sve mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43)..... 58

Tablica 13. Ishodi nakon tri mjeseca liječenja VDP u odnosu na stanje pri uključivanju (n=43)..... 66

Tablica 14. Ishodi nakon šest mjeseci liječenja VDP u odnosu na stanje pri uključivanju (n=43)..... 68

Tablica 15. Razlika u ishodima između trećeg i šestog mjeseca liječenja VDP (n=43)..... 70

Tablica 16. Linearna i polinomijalna regresijadrugog reda ukupnog rezultata HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17pri uključivanju (n=43)..... 75

Tablica 17. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda ukupnog rezultata HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju i sve ostale mjerene rizične čimbenike† (n=43)..... 76

Tablica 18. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata četverofaktorskog modela HAM-D17 na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za rezultat pojedine dimenzije HAM-D17 pri uključivanju (n=43)..... 85

Tablica 19. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43)..... 91

Tablica 20. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda rezultata kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43)..... 93

Tablica 21. Multivarijabilna linearna i polinomijalna regresija drugog reda kvalitete života i općeg funkcioniranja na parodontne parametre nakon šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za ukupni rezultat HAM-D17 pri uključivanju i sve ostale mjerene rizične čimbenike† (n=43)..... 95

Tablica 22. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda težine simptoma VDP nakon tri mjeseca liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje (n=43)..... 99

Tablica 23. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP nakon tri mjeseca liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje i sve druge mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43) 100

Tablica 24. Linearna i polinomijalna regresija drugog reda težine simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje (n=43)..... 102

Tablica 25. Multivarijabilne† linearne i polinomijalne regresije drugog reda težine simptoma VDP nakon šest mjeseci liječenja na koncentracije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje i uz prilagodbu za težinu simptoma VDP pri uključivanju u istraživanje i sve druge mjerene zbunjujuće čimbenike (n=43) 103

Tablica 26. Medijacijski učinak IL-6 na korelacije parodontnih indeksa s HAM-D17 i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma na parodontne parametre nakon tri i šest mjeseci liječenja uz prilagodbu za odgovarajući rezultat HAM-D17 pri uključivanju (n=43) 105

9.2. Popis slika

Slika 1. Tijek istraživanja; prikazani su samo prvi razlozi neuključivanja, ostali razlozi nisu bilježeni 30

Slika 2. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma pri uključivanju u istraživanje; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43). 34

Slika 3. Lijevo: histogram raspodjele rezultata: a) podljestvice SF-36 kvalitete mentalnog zdravlja, b) podljestvice SF-36 kvalitete tjelesnog zdravlja, c) općeg funkcioniranja mjerenog GAF ljestvicom pri uključivanju u istraživanje; točkasta krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43) 38

Slika 4. Histogrami raspodjela parodontoloških indeksa (n=43) 40

Slika 5. Točkasti dijagrami korelacija parodontnih indeksa pri uključivanju u istraživanje; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 42

Slika 6. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksima pri uključivanju u istraživanje; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 46

Slika 7. Lijevo: histogram raspodjele koncentracije: a) IL-6 i b) TNFα pri uključivanju u istraživanje; točkasta krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; desno: dijagram pravokutnika koncentracije dva proupalna citokinapri uključivanju u istraživanje; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli; na dnu: točkasti dijagrami korelacije dva proupalna citokina pri uključivanju u istraživanje; crta predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; c) dva dijagrama na dnu, prikazuju korelaciju između istih citokina, samo što je njihov raspored na osima digrama promijenjen radi veće čitljivosti (n=43) 53

Slika 8. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptomanakon tri mjeseca liječenja; desno: dijagram pravokutnika rezultata; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43) 61

Slika 9. Lijevo: histogram raspodjele: a) ukupnog rezultata HAM-D17, b) rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptomanakon šest mjeseci liječenja; desno: dijagram pravokutnika; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik

predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana; vertikalna os ne počinje na nuli (n=43) 63

Slika 10. Dijagram pravokutnika: a) dimenzije SF-36 kvaliteta mentalnog zdravlja, b) kvaliteta tjelesnog zdravlja, c) opće funkcioniranje(GAF) pri uključivanju te nakon tri i šest mjeseci liječenja; donja crta je 1,5 IKR ispod medijana, pravokutnik predstavlja IKR, srednja crta medijan, a gornja je 1,5 IKR iznad medijana (n=43) 72

Slika 11. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)..... 78

Slika 12. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 79

Slika 13. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43)..... 80

Slika 14. Točkasti dijagrami korelacija ukupnog rezultata podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma s pojedinim parodontnim indeksima nakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 82

Slika 15. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 87

Slika 16. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije depresije iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 88

Slika 17. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije anksioznosti iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API

= aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 89

Slika 18. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije somatskih simptoma iz četverofaktorskog modela HAM-D17 s pojedinim parodontnim indeksimanakon šest mjeseci liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 90

Slika 19. Točkasti dijagrami korelacija dimenzije SF-36 kvaliteta tjelesnog zdravlja s pojedinim parodontnim indeksimanakon tri mjeseca liječenja; crta na točkastim dijagramima predstavlja 80% izglačanu krivulju lokalne regresije, svaka točka predstavlja rezultat jednog ispitanika; PD = dubina parodontnih džepova; API = aproksimalni plak indeks; PBI = indeks krvareće papile; REC = gingivna recesija; CAL = gubitak pričvrstka (n=43) 97

Slika 20. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost PD i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME)IL-6 na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)..... 107

Slika 21. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost API i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)..... 107

Slika 22. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost PBI i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)..... 109

Slika 23. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost REC i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43)..... 109

Slika 24. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka IL-6 na povezanost CAL i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) IL-6 na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih

pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 110

Slika 25. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PD i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 111

Slika 26. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost API i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 111

Slika 27. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PBI i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 112

Slika 28. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost REC i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 112

Slika 29. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost CAL i ukupnog rezultata HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala IL-6 i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 113

Slika 30. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PD i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PD i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 114

Slika 31. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost API i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti

prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju API i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 114

Slika 32. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost PBI i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju PBI i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 115

Slika 33. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost REC i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju REC i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 115

Slika 34. Lijevo: model strukturnih jednadžbi medijacijskoj učinka TNFα na povezanost CAL i podljestvice HAM-D17 glavnih depresivnih simptoma nakon tri mjeseca liječenja uz prilagodbu za rezultat HAM-D17 pri uključivanju; desno: analiza osjetljivosti prosječnog kauzalnog medijacijskog učinka (ACME) TNFα na korelaciju CAL i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja na postojanje nemjerenih zbunjujućih varijabli indiciranih pomoću korelacije reziduala TNFα i HAM-D17 nakon tri mjeseca liječenja (ρ) (n=43) 116

10. ŽIVOTOPIS

Silvana Jelavić rođena je 5. kolovoza 1972. godine u Splitu. Nakon osnovnog obrazovanja upisala je srednju medicinsku školu u Splitu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1991. godine a diplomirala u lipnju 1997. godine. Pripravnički staž odradila je u Domu zdravlja Kaštela, nakon čega polaže stručni ispit. Od 1999. godine radi kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Livno. Specijalizaciju iz psihijatrije odradila je u KBC Split i KBC Zagreb. Specijalistički ispit položila je 2006. godine i od kada je zaposlena u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ kao specijalista psihijatrije. Ispit iz uže specijalnosti psihijatrije-psihoterapije položila je 2015. godine, a iste godine, nakon višegodišnje psihoterapijske edukacije, stekla je naziv grupnog analitičara. U veljači 2020. godine stekla je naziv primarijus. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim.

Članica je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za psihoterapiju, psihosocijalne metode i ranu intervenciju kod psihotičnih poremećaja, ISPS-a i Instituta za grupnu analizu.

Popis radova:

Jelavic, Silvana; Bajić, Žarko; Šimunović Filipčić, Ivona; Jurčić, Ivana Filipčić, Igor; Aurer, Andrej; Periodontal status and the efficacy of the first-line treatment of major depressive disorder. Journal: Clinical and Experimental Dental Research; 2021. DOI: 10.1002/CRE2.492 (rad proizašao iz doktorskog istraživanja)

K. Bosak, S. Coha, S. Jelavic, V. Grosic, Ž. Bajic, O. Polasek, et al. Time from the Admission as the Predictor of Aggressive Behavior of Inpatients with Schizophrenia Spectrum Disorder. Psychiatr Q. 2020 Jun 1;91(2):603–14.

Grah M, Restek-Petrovi B, Kezić S, Jelavić S, Lukačić T. Changes in the long-term psychodynamic group psychotherapy in family members of persons with psychotic disorders. Psychiatr Danub. 2019;31(Suppl 2):S185-189.

Radonić E, Hanževački M, Jelavić S, Jurković I, Maleković H, Novy Radonić E, et al. Improvement of non-institutional treatment and care for women with postpartum depression. Acta medica Croat. 2018;72(2):241–5.

Igor Filipčić, Ivona Šimunović Filipčić, Ena Ivezić, Sanja Devčić, Davor Bodor, Branka Restek Petrović, Ivana Bakija, Paola Presečki, Silvana Jelavić, Nino Mimica, Katarina Matić; CHRONIC PHYSICAL MULTIMORBIDITES, GENDER DISPARITIES AND TREATMENT OUTCOME IN SCHIZOPHRENIA // SCHIZOPHRENIA BULLETIN, 44 (2018), S257-S258 (medicinski članak, ostalo).

Grah M, Mihanovic M, Ruljancic N, Restek-Petrovic B, Molnar S, Jelavic S. Brain-derived neurotrophic factor as a suicide factor in mental disorders. Acta Neuropsychiatr. 2014 Dec;26(6):356–63.

Grah Majda, Restek-Petrović Branka;Mihanović,Mate; Kezić Slobodanka; Bogović, Anamarija; Jelavić, Silvana: Primjena grupne analize u psihoterapijskom radu s članovima obitelji pacijenata oboljelih od psihotičnih poremećaja // Socijalna psihijatrija; 40 (2012); 169-176 (međunarodna recenzija, članak, znanstveni)

Sudjelovanja na kongresima:

Jelavic S; Caratan S; Aurer A; Filipcic I; Gingival bleeding is associated with the major depressive disorder treatment outcome; A prospective cohort study, Europerio, Lisabon 2018. (rad proizašao iz doktorskog istraživanja)

Novy Radonić E, Jelavić S, Caratan S, Aurer A,Filipčić I, Radonić E. Inflamamatory processes in dental medicine and psychopharmacological tretment of depression-preliminary research results.7 th Croatian Neuroscience Congress, Zadar 2019. (In Croatian)(rad proizašao iz doktorskog istraživanja -prezentirajući autor)