



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET

Boris Egić

**UTICAJ ASTME I ANTI-ASTMATIČKE TERAPIJE
NA ORALNO ZDRAVLJE KOD DJECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2025. godine



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE

Boris Egić

**IMPACT OF ASTHMA AND ANTI-ASTHMATIC
THERAPY ON ORAL HEALTH IN CHILDREN**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2025.

MENTOR:

Prof. dr Vojko Berce, vanredni profesor, uža naučna oblast Pedijatrija, Medicinski
fakultet Univerziteta u Mariboru

DRUGI MENTOR (KOMENTOR):

Prof. dr Olivera Dolić, vanredni profesor, uža naučna oblast Dječija i preventivna
stomatologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

ČLANOVI KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE:

Dr Marija Obradović, vanredni profesor, uža naučna oblast Dječija i preventivna
stomatologija,

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik komisije

Dr Bojana Davidović, vanredni profesor, uža naučna oblast Stomatologija, oralna
hirurgija i oralna medicina, Katedra za dječiju i preventivnu stomatologiju sa
ortodontijom,

Medicinski fakultet Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu, član komisije

Dr Marijana Arapović Savić, vanredni profesor, uža naučna oblast Ortopedija vilica,

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije

Dr Adriana Arbutina, vanredni profesor, uža naučna oblast Ortopedija vilica,

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije

Dr Igor Đukić, docent, uža naučna oblast Oralna hirurgija,
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član komisije

Dr Ognjenka Janković, vanredni profesor, uža naučna oblast Bolesti zuba,
Medicinski fakultet Univerziteta U Banjoj Luci, rezervni član

DATUM ODBRANE: 30. 05. 2025.

Mentor: Prof. dr Vojko Berce, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Mariboru.

Drugi mentor (komentor): Prof. dr Olivera Dolić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci.

Naslov doktorske disertacije: Uticaj astme i antiastmatičke terapije na oralno zdravlje kod djece

Rezime: Oralno zdravlje je nedjeljivi dio opšteg zdravlja. Oralna oboljenja mogu uzrokovati ili pogoršati sistemska oboljenja, takođe sistemska oboljenja mogu uzrokovati ili pogoršati oralna oboljenja. Astma je hronično oboljenje disajnih puteva, gdje se javlja suženje lumena disajnih puteva što uzrokuje zadihanost i zviždanje prilikom disanja. U terapiji astme se najčešće koriste bronhodilatatori i antiinflamatorni lijekovi koji se obično koriste u obliku inhalatora. Pacijenti sa astmom često dišu na usta, inhalatori u sebi sadrže fermentabilne šećere. Oralna oboljenja imaju multikauzalnu etiologiju. Pored lokalnih faktora, kao što su prehrana, pijenje slatkih napitaka i oralna higijena, nastanak oralnih oboljenja može nastati i kao posljedica različitih sistemskih oboljenja ili zbog terapije koja se koristi u njihovom liječenju. Cilj istraživanja je bio utvrditi da li astma i njena terapija imaju uticaj na oralno zdravlje kod djece. U istraživanju su bili izvedeni pedijatrijski pregledi, s kojima se potvrdila dijagnoza astme (krvni nalazi, testovi plućne funkcije i anketiranje pacijenata), stomatološki pregledi (mjereni su indikatori oralnog zdravlja: kip/KEP, zdravlje gingive, količina biofilma, mjerenje količine pljuvačke i pH vrijednost pljuvačke), analiza mikrobiote pljuvačke i stomatološka anketa (o navikama važnim za očuvanje dobrog oralnog zdravlja). Rezultati istraživanja su pokazali da djeca sa astmom imaju veći kip/KIP indeks ($p < 0,01$); imaju više biofilma ($p < 0,01$); lošije zdravstveno stanje gingive ($p < 0,01$); manje izlučivanje pljuvačke ($p < 0,01$); niže vrijednosti pH pljuvačke ($p < 0,01$) i različit sastav mikrobiote (manju raznolikost i veću zastupljenost rodova *Streptococcus*, *Gemella* i *Streptobacillus*). Astma i antiastmatička terapija predstavljaju veći rizik za nastanak oralnih oboljenja. U cilju očuvanja dobrog oralnog zdravlja potrebno je da se kod liječenja pacijenata sa astmom čim prije uključi i stomatolog.

Ključne riječi: astma, antiastmatička terapija, indikatori oralnog zdravlja

Naučna oblast: Medicinske i zdravstvene nauke

Naučno polje: Medicinske nauke

Uža naučna oblast: Stomatologija

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B730

Tip odabrane licence Kreativne zajednice: Autorstvo- nekomercijalno (CC BY- NC)

Mentor: Vojko Berce, Associate Professor at the Faculty of Medicine, University of Maribor

Co-mentor: Olivera Dolić, Associate Professor at The Faculty of Medicine, University of Banja Luka

Doctoral thesis: Impact of asthma and antiasthmatic therapy on oral health in children

Summary: Oral health is an integral part of general health. Oral diseases could cause or worsen systemic diseases; also, systemic diseases could cause or worsen oral diseases. Asthma is a chronic disease of the respiratory system, where it comes to the narrowing of the lumen of the respiratory ways. The consequences are shortness of breath and wheezing when breathing. At the therapy, the most common use is a bronchodilator and antiinflammation drugs in the form of an inhaler. Patients with asthma more often breathe through their mouths; the inhalators contain fermentable sugar. Oral diseases have a multicausal etiology. Except for local factors such as nutrition, drinking sweet beverages and oral hygiene, an origin of oral diseases could cause a consequence of different systemic diseases or from the therapy for those diseases. The aim of the study was to determine the impact of asthma and asthmatic therapy on oral health in children. In the study were performed pediatric examinations for a diagnosis of asthma (blood tests, pulmonary function tests and surveying of the patients), dentistry examinations (assessment of the indicators of oral health: dmft/SMFT index, health of gingiva, assessment of biofilm, assessment of excretion of saliva and pH value of saliva), analysis of the saliva microbiota and dentistry surveying (about the important habits for preserving good oral health). The results showed the children with asthma had a higher dmft/DMFT index ($p < 0,01$); had more biofilm ($p < 0,01$); worse condition of gingiva ($p < 0,01$); less excretion of the saliva ($p < 0,01$), a lower pH value of the saliva ($p < 0,01$) and a different composition of the saliva microbiota (less diversity and higher representation of the bacterial genus *Streptococcus*, *Gemella* i *Streptobacillus*) than healthy children. Asthma and antiasthmatic therapy present higher risk for the development of oral diseases. In order to preserve good oral condition, it is necessary to involve the dentist in the treatment of patients with asthma as soon as possible.

Keywords: asthma, antiasthmatic therapy, indicators of oral health

Scientific field: Medical Sciences

Narrow scientific area: Dentistry

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B730

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution- Non-Commercial- Share Alike

Na kraju dugog i izazovnog puta, želim izraziti iskrenu zahvalnost svima koji su pridonijeli nastanku ovog doktorskog rada.

Prof. Stojiljkoviću, hvala što ste mi otvorili put u ovu sferu nauke, pokazali ljudskost i razumijevanje u vremenu epidemije. Zahvaljujući vama ta ružna vremena su ipak ostavila lijepa sjećanja.

Gospođo Slavice Serdar Janjuš, bili ste ekspeditivni u vezi sa posredovanjem svih informacija. Hvala za brzo posredovane rezultate ispita, hvala za sve korisne savjete i insinuacije.

Dragi moji “mišići” (Jelena, Aida i Mahdi) kolege iz moje skupine, hvala za svaku minutu provedenu s vama. Pomagali smo jedni drugima, zajedno padali i dizali se, ustrajali do kraja. Zajednički trenuci, podrška i razumevanje učinili su ovaj proces mnogo lakšim i ljepšim. Hvala vam što ste pomogli da i najteži dani postanu podnošljivi, što ste me podsjećali da nisam sam.

Prof. Berce, vi ste pravi primjer mentora. Vaša stručnost, posvećenost struci i otvorenost za diskusiju su imali ključnu ulogu u našem istraživanju. Vaši savjeti su bili dragocjeni. Bili ste strpljivi, puni podrške i razumijevanja, sistematično ste me usmjeravali u pisanju disertacije (mada mi je slovenska gramatika bila rak rana). Niste bili samo moj naučni vodič, već i iskrena podrška.

Prof. Dolić, hvala za sve riječi ohrabrenja. Cijenim svaku sugestiju i podsticaj koji su mi pomogli da rad privedem kraju. Zahvalan sam na vašoj smirenosti i pristupačnosti.

Draga moja porodice, bili ste divan oslonac i puni razumijevanja. Sa vjerom u mene pružali ste mi motivaciju i podršku tokom svih izazova koje je ovaj put sa sobom nosio. Vaša pomoć i ohrabrenja su pomogli da dođem do kraja ovog puta.

Ovaj doktorat nosi moje ime, ali njegova težina i vrijednost utemeljeni su na mnogim srcima, rukama i mislima koje su me nosile i podizale kad sam posustajao. Ovaj rad je više od naučnog doprinosa – on je lična priča o vjeri, strpljenju i ljubavi

Ova zahvalnica nije samo forma – ona je tiha posveta svima koji su me učili da znanje nije cilj, već put. Put koji je vrijedan samo ako ga dijelimo sa onima koje volimo.

Zato ovaj doktorat posvećujem vama – onima koji ste me naučili da se do istine ne dolazi samo mislima, već i srcem.

SADRŽAJ

<u>1.UVOD</u>	1
<u>1.1.ORALNO ZDRAVLJE</u>	1
<u>1.1.1. ZUBNE NASLAGE/ DENTALNI BIOFILM</u>	2
<u>1.1.2. ZUBI I OBOLJENJA TVRDIH ZUBNIH TKIVA</u>	3
<u>1.1.3. OBOLJENJA PARODONCIJUMA</u>	4
<u>1.1.4. PLJUVAČKA</u>	5
<u>1.1.5. ORALNA MIKROBIOTA</u>	6
<u>1.2.ORALNO I OPŠTE ZDRAVLJE</u>	7
<u>1.3.ASTMA</u>	8
<u>1.3.1. ETIOLOGIJA ASTME</u>	9
<u>1.3.2. PATOGENEZA BRONHOOPSTRUKCIJE</u>	10
<u>1.3.3. GENETIKA I ASTMA</u>	10
<u>1.3.4. TERAPIJA ASTME</u>	11
<u>2.HIPOTEZE</u>	15
<u>3. CILJEVI</u>	16
<u>4. MATERIJALI I METODE</u>	17
<u>4.1. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U ISTRAŽIVANJE I KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE IZ ISTRAŽIVANJA</u>	17
<u>4.2. PEDIJATRIJSKI PREGLED</u>	18
<u>4.2.1. OCJENA KONTROLE ASTME</u>	18
<u>4.2.2. KOŽNO ALERGOLOŠKO TESTIRANJE I ODREĐIVANJE VRIJEDNOSTI UKUPNIH I SPECIFIČNIH IgE, IgA, IgG I IgM U KRVI</u>	19
<u>4.2.3. MJERENJE FUNKCIJE PLUĆA</u>	19
<u>4.2.4. ODREĐIVANJE RESPIRATORNE HIPERREAKTIVNOSTI</u>	20
<u>4.2.5. MJERENJE AZOT- OKSIDA</u>	20
<u>4.2.6. VRSTA I DOZA ANTIASTMATIČKE TERAPIJE</u>	20
<u>4.3. STOMATOLOŠKI PREGLED</u>	21
<u>4.3.2.REGISTRACIJA EROZIJA PO SISTEMU BEWE (BASIC EROSION WEAR EXAMINATION)</u>	23
<u>4.3.3. MJERENJE OHI-S INDEKSA</u>	24
<u>4.3.4. MJERENJE GINGIVALNOG INDEKSA PO LÖE- SILNESS METODI</u>	25
<u>4.3.5.POSTUPAK UZIMANJA UZORKA PLJUVAČKE I ANALIZE PLJUVAČKE</u>	26
<u>4.4. SEKVENCIRANJE UZORKA PLJUVAČKE</u>	26
<u>4.5. ANKETE</u>	27
<u>4.6. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA</u>	27

<u>5. REZULTATI</u>	29
<u>5.1. DEMOGRAFSKI PODACI</u>	29
<u>5.2. OSOBINE ASTME</u>	30
<u>5.2.1. KOŽNO ALERGOLOŠKO TESTIRANJE</u>	31
<u>5.2.2. MJERENJE UKUPNOG IgE, SPECIFIČNIH IgE, IgA, IgG I IgM</u>	31
<u>5.2.3. MJERENJE FUNKCIJE PLUĆA</u>	33
<u>5.2.4. OCJENA UREĐENOSTI OBOLJENJA ODNOSNO NADZORA NAD ASTMOM (ACT anketa)</u>	36
<u>5.2.5. ANTIASTMATIČKA TERAPIJA</u>	36
<u>5.2.6. UZIMANJE BRONHODILATORA U ZADNJEM MJESECU</u>	37
<u>5.3. STOMATOLOŠKI PREGLED</u>	38
<u>5.3.1. MJERENJE kip/KIP INDEKSA</u>	38
<u>5.3.2. MJERENJE EROZIJA PO BEWE SISTEMU</u>	43
<u>5.3.3. MJERENJE OHI-S INDEKSA</u>	45
<u>5.3.4. MJERENJE GINGIVALNOG INDEKSA PO LÖE- SILNESS METODI</u>	49
<u>5.4. PLJUVAČKA</u>	51
<u>5.4.1. KOLIČINA PLJUVAČKE U ml</u>	51
<u>5.4.2. pH VRIJEDNOST PLJUVAČKE</u>	52
<u>5.5. ANALIZA SEKVENCIRANJA ORALNE MIKROBIOTE IZ PLJUVAČKE</u>	60
<u>5.6. STOMATOLOŠKA ANKETA O POSJETAMA STOMATOLOGU I DIJETETSKO-HIGIJENSKOM REŽIMU</u>	63
<u>6. DISKUSIJA</u>	67
<u>7. ZAKLJUČAK</u>	78
<u>8. LITERATURA</u>	79
<u>9. SPISAK SKRAĆENICA</u>	104
<u>PRILOZI</u>	106

1. UVOD

1.1. ORALNO ZDRAVLJE

Oralno zdravlje je ključni pokazatelj ukupnog zdravlja, blagostanja i kvaliteta života, koje obuhvata niz oboljenja i stanja koja uključuju: zubni karijes, parodontalno oboljenje, gubitak zuba, oralni karcinom, oralne manifestacije HIV infekcije, oro-dentalne traume, nome i urođene defekte kao što su rascjep usne i nepca. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017. godine procjenjuje se da oralna oboljenja pogađaju 3,5 milijarde ljudi širom svijeta; karcinom usana i usne duplje je među 15 najčešćih karcinoma širom svijeta [1]. Većina oralnih oboljenja i stanja ima slične faktore rizika s vodećim nezaznim oboljenjima (kardiovaskularna oboljenja, rak, hronična respiratorna oboljenja i *Diabetes mellitus*). Ovi faktori rizika uključuju upotrebu duhana, konzumaciju alkohola i nezdravu ishranu s visokim sadržajem slobodnih šećera, a sve to u porastu na globalnom nivou [1].

Oralno zdravlje utiče na ishranu, govor, smijeh, emocije i samopoštovanje. Oralna oboljenja su među najrasprostranjenijim oboljenjima u svijetu i imaju ozbiljna zdravstvena i ekonomska opterećenja, značajno smanjujući kvalitet života oboljelih [2]. Svjetska stomatološka organizacija (FDI) je dala novu definiciju oralnog zdravlja: „Oralno zdravlje je višestruko i uključuje sposobnost govora, osmijeha, mirisa, ukusa, dodira, žvakanja, gutanja i prenošenja niza emocija kroz izraze lica sa samopouzdanjem i bez bola, nelagodnosti i oboljenja maksilofacijalnog kompleksa;

- oralno zdravlje je osnovna komponenta zdravlja i fizičkog i mentalnog blagostanja,
- oralno zdravlje odražava fiziološke, socijalne i psihološke osobine koje su od suštinskog značaja za kvalitet života,
- na oralno zdravlje utiču promjenjiva iskustva, percepcije, očekivanja i sposobnost osobe da se prilagodi okolnostima [3]. “

Pored stvaranja teorijskog okvira postoji nekoliko drugih prednosti koje su povezane s usvajanjem ove nove definicije oralnog zdravlja. Nova definicija odražava definicije koje koriste SZO, nacionalna stomatološka udruženja širom svijeta i mnoge druge organizacije. Zahvaljujući tome, stomatologija nije samo liječenje oralnih oboljenja nego i njega i podrška oralnom zdravlju; upotrebljava jezik i koncepte koje zdravstveni radnici iz različitih disciplina mogu da razumiju i koriste; podiže svijest o oralnom zdravlju i naglašava da se oralno zdravlje ne javlja izolovano već je ugrađeno u širi okvir ukupnog zdravlja [4].

Usna duplja je sastavljena iz različitih organa i tkiva, kao što su usne, jezik, sluzokoža usne duplje, zubi, pljuvačne žlijezde s pljuvačkom i temporomandibularni zglobovi. Svi oni svojom saradnjom omogućavaju mnogobrojne funkcije orofacijalnog sistema koje su važne za očuvanje kako oralnog tako i opšteg zdravlja.

1.1.1. ZUBNE NASLAGE/ DENTALNI BIOFILM

Dentalni biofilm se nalazi na zubnim površinama. Biofilm je mekan, ljepljiv i bez boje [5]. Predstavlja skup mikroorganizama koji se lijepe između sebe i za zubne površine, njihov sastav zavisi od načina prehrane [6]. Formiranje biofilma protiče u više faza: formiranje dentalne pelikule, bakterijska adhezija, maturacija biofilma i agregacija bakterija [7], proces traje nekoliko sedmica. Dentalna pelikula je tanak biofilm na površinama zuba koji je sastavljen od proteina, aminokiselina, glikoproteina, lipida i proizvoda bakterija i gljivica [8]. Uloga pelikule je da vlaži zube [9] i da ih štiti od djelovanja kiselina [10]. Biofilm je sastavljen iz matriksa odnosno glikokaliksa i mješavine ekstracelularnih polisaharida, proteina, soli i organskog ćelijskog materijala. Ekstracelularni polisaharidi su visoko molekularni spojevi koji sadrže ugljene hidrate, bakterijske glikane, polisaharide, teihoinisku i lipoteihoinisku kiselinu [11]. Bakterijske zajednice u biofilmu štite se sa polimernim matriksom kojeg su same proizvele, [12] on ih štiti od antimikrobnih sredstava [13]. Ta bakterijska zajednica formira različite veze između vrsta i rodova mikroorganizama. U fazi maturacije biofilma se različite bakterijske vrste udružuju i sintetizuju glukane i fruktane koji stvaraju matriks, koji zadržava vodu, enzime i hranjive supstance u biofilmu [14]. Promjene uslova u usnoj duplji mogu uticati na saradnju između mikroorganizama koji se nalaze u oralnom biofilmu i posljedično tome se naruši ravnoteža između mikroorganizama i domaćina i dolazi do nastanka oralnih oboljenja. Prekomjerni rast tj. povećanje broja bakterija koje proizvode kiselinu može voditi do nastanka karijesa [15]. Prisutnost biofilma u gingivalnom sulkusu ometa protok pljuvačke i gingivalne tečnosti, smanjuje se fiziološko čišćenje i zbog toga je prisutna veća količina biofilma. U takvim uslovima dolazi do nastanka anaerobne sredine i povećanja broja anaerobnih bakterija, kao što su na primjer *Porphyromonas* (Gram negativni anaerobni mikroorganizam), koji se može vezati na druge bakterije i sarađivati prilikom nastanka zapaljenja gingive [16] ili *Eubacteria* koja ima važnu ulogu prilikom nastanka parodontalnog oboljenja [17].

Tvrde zubne naslage ili zubni kamenac nastaje mineralizacijom biofilma. Bakterije u biofilmu različitim metaboličkim procesima i pomoću anorganskih jona proizvode mineralne precipitate

u zubnom kamencu [18]. Najčešći minerali koji su deponovani zbog bakterijskih procesa su kalcijum-karbonat i kalcijum-fosfat, a najčešći minerali kalcijumovog fosfata su hidroksilapatit i oktalkalcijum-fosfat [19].

Biofilm je predisponirajući faktor nastanka infekcija u ustima, kao što su gingivitis, karijes, periapikalni parodontitis, parodontopatija ili peri-implantitis [20].

1.1.2. ZUBI I OBOLJENJA TVRDIH ZUBNIH TKIVA

Zubi su smješteni u gornjoj i donjoj vilici. Kod čovjeka postoje dvije vrste denticija, mliječna i stalna. Primarna funkcija zuba je žvakanje tj. sječenje, miješanje i mljevenje unesene hrane kako bi se omogućilo jeziku i orofarinksu da hranu oblikuju u bolus koji se može progutati [21]. Prednja grupa zuba su incizivi (koji sijeku hranu), nakon njih su u zubnom luku smješteni kaninusi, nakon kaninusa se nalaze premolari koji pomažu kod mljevenja hrane [22], zadnja grupa zuba su molari. Međusobni odnos zuba i odnos između zuba u gornjoj i donjoj vilici naziva se okluzija. Pravilna okluzija je važna za pravilnu primarnu funkciju zuba- mastikaciju. Nepravilna okluzija (malokluzija) može biti i jedan od uzroka nepravilne mastikacije. Osim mastikacije zubi imaju i važnu ulogu kod fonacije (stvaranja i izgovaranja glasova). Erupcija i sastav zubnih tkiva zavise od metabolizma, funkcije endokrinih žlijezda, genetike i lokalnih faktora [23]. Zubi su sastavljeni iz tri mineralizovana tkiva: cementa, dentina i gleđi. Ta mineralizovana tkiva u svom sastavu imaju neorganske materije koje su uglavnom sastavljene iz kalcijuma i fosfata, koji obezbjeđuju mehaničku otpornost zuba [24]. Preko 80% tkiva zuba je sastavljeno iz neorganske materije hidroksiapatita (oblik kalcijum-fosfata) [25]. Mineralizacija tvrdih zubnih tkiva počinje intrauterino (mliječnih zuba u 14. sedmici trudnoće [26]) i traje cijeli život zahvaljujući procesima demineralizacije i remineralizacije na površini gleđi.

Oboljenje tvrdih zubnih tkiva tj. karijes, zavisi od različitih faktora (multifaktorijalna etiologija). Prije svega zavisi od prisustva fermentovanih šećera, faktora domaćina, prisustva karijogene mikrobiote i drugih pridruženih faktora životne sredine [27]. Karijes je hronično infektivno, prenosivo oboljenje koje je rezultat djelovanja specifičnih bakterija, kolonizovanih na zubne površine, prije svega *Streptococcus Mutans*, a koje metabolišući šećere do kiselina, vremenom demineralizuju tvrda zubna tkiva [28]. Neka istraživanja su dokazala da postoji povezanost određenih genomskih regija sa pojavom karijesa [29].

Postoje različita sistemska oboljenja koja mogu uzrokovati poremećaje u mineralizaciji zuba: nedostatak vitamina D [30], hipofosfatazija [31] ili X-vezana hipofosfatemija [32]. Zbog poremećene mineralizacije su zubi sa takvom gleđi podložniji nastanku karijesa.

1.1.3. OBOLJENJA PARODONCIJUMA

Parodontcijum je vezivno tkivo koje se sastoji od četiri komponente: cementa, parodontalnog ligamenta (PDL), alveolarne kosti i gingivalnog tkiva [33]. Funkcije parodontcijuma uključuju potporu zuba, zaštitu od patogenih bakterija i vezivanje zuba za kost. Cement je mineralizovano tkivo koje pokriva površinu dentina na korijenu zuba i za njega se veže PDL. PDL je vezivno tkivo koje se sastoji uglavnom od kolagenih traka i fibroblasta. PDL povezuje korijen zuba sa alveolom. Fibroblasti imaju takođe ulogu u formiranju i remodelaciji alveolarne kosti i cementa [34]. Pored vezivanja korijena zuba za kost i gingivalno tkivo, PDL je takođe uključen u propriocepciju tako što prenosi informacije u mozak, što je važno za kontrolu okluzalnih sila tokom žvakanja i govora [35].

Gingivitis je početni odgovor na „napad“ na parodontcijum. Kao što ime sugerise to je zapaljenje gingive, koja je sastavni dio parodontcijuma, a nastaje nakupljanjem mikrobnog biofilma u blizini gingivalnog sulkusa. Većina gingivitisa je prolazna, neprogresivna i reverzibilna. Međutim, gingivitis može napredovati do parodontalnog oboljenja. Parodontalno oboljenje je zapaljenje parodontcijuma, koje zahvata i alveolu zuba, a ovaj proces je ireverzibilan. Patofiziologija parodontalnog oboljenja se objašnjava zamjenom i remodelovanjem prethodno normalne alveolarne kosti, posebno njenog spongioznog dijela. Leukociti su aktivni tokom zapaljenja i dolazi do inhibicije funkcije osteoblasta, bez smanjene funkcije osteoklasta [36].

Parodontcijum je takođe značajan zbog svog uticaja na sistemsko zdravlje. Neki lijekovi utiču na parodontcijum i izazivaju hiperplaziju gingive (antikonvulzanti-difenilhidantoin, imunosupresivi) [37,38]. Poznato je da pušenje [39] i dentalni biofilm potpomažu gubitak parodontalnih vlakana. Epidemiološke studije su pokazale da su parodontalna oboljenja povezana sa povećanim rizikom od prijevremenog porođaja i niske porođajne težine. Ovo se može desiti direktnim vertikalnim prenosom majčinih bakterija (gram-negativne bakterije u dentalnom biofilmu, kao što su *Porphyromonas gingivalis* i *Fusobacterium nucleatum*) koje izazivaju zapaljenje kod ploda [36].

1.1.4. PLJUVAČKA

Pljuvačka je bistra tečnost koju proizvode pljuvačne žlijezde. Pljuvačka je važan produkt ljudskog tijela i njen najveći dio čini voda, kao i važne supstance za varenje hrane i supstance koje učestvuju u odbrani organizma [40]. Izlučivanje pljuvačke je pod uticajem simpatikusa i parasimpatikusa [41]. Pljuvačka ima važnu ulogu u zaštiti sluzokože usne duplje, održavanju puferske ravnoteže, remineralizaciji zuba i podmazivanju hrane i sluzokože [42]. Lizozimi, proteini, salivarna amilaza, cistatini, prolini, mucini, peroksidaze su sastojci pljuvačke koji su važni elementi prirodnog imuniteta organizma [43]. Sa brzim napredkom u analizi sastojaka pljuvačke, ta neinvazivna metoda mogla bi zamijeniti analizu krvi u dijagnozi i prognozi određenih oboljenja [44].

U pljuvački se nalaze i različiti elektroliti: natrijum, kalijum, magnezijum, bikarbonati i fosfati. Osim elektrolita u pljuvački možemo naći i imunoglobuline, proteine, enzime, mucine, azotne produkte- ureu i amonijak [45]. Bikarbonati, fosfati i urea učestvuju u funkciji puferskog kapaciteta pljuvačke (normalna vrijednost pH pljuvačke se kreće od 6,2 do 7,6 [46]); proteini i mucini učestvuju u metabolizmu oralnog biofilma, kalcijum i fosfati su odgovorni za procese demineralizacije i remineralizacije; imunoglobulini i enzimi obezbjeđuju antibakterijsku aktivnost. Alkalna fosfataza je važan indikator u izgradnji kosti [47], tj. ona je fenotipski marker osteoblasta; hidrolizom uree (pomoću bakterijske ureaze) nastaje amonijak koji je citotoksičan za parodontalna tkiva i porast amonijaka u pljuvački igra važnu ulogu u nastanku gingivitisa [48]. Salivarni mucini su važni u očuvanju/zaštiti sluzokože usne duplje [49]. Sekretorni imunoglobulini klase A (IgA) su prva linija odbrane kod zaštite sluzokože [50], štite vulnerabilna područja kao što su usna duplja, pluća i crijeva od patogena. Sekretorni IgA imaju ulogu u kolonizaciji bakterija [51], tako da mikroorganizme aglutinišu, tj. da ih „zarobe“ [52]. Pljuvačka vlaži usta, čisti ih od hrane i sprečava zapaljenja, tako da održava mikrobiotnu homeostazu [53].

Pljuvačka je ključna komponenta u odbrani protiv infekcija u ustima i zato pacijenti sa smanjenim izlučivanjem pljuvačke (kserostomija) imaju veći rizik nastanka oralnog biofilma, parodontalnog oboljenja, karijesa i kandidijaze usne sluzokože. Pljuvačka sadrži dosta elemenata koji ometaju rast mikroorganizama, kao što su npr. lizozimi, koji uništavaju ćelijski zid bakterije ili histatin koji inhibira rast *Candida albicans* i *Streptococcus mutans* [54]. Salivarni IgA ograničavaju kolonizaciju tj. agregaciju *Streptococcus mutans*, podstiču fagocitozu [49] i inhibiraju adheziju bakterija na površine zuba [55]. Enzim α -amilaza u

pljuvački smanjuje adheziju mikroorganizama [56]. U pljuvački se takođe nalaze vitalni enzimi i proteini koji pomažu u očuvanju ravnoteže oralne mikrobiote [57].

1.1.5. ORALNA MIKROBIOTA

Površine usne duplje su pokrivene sa mnoštvom bakterija i taj konglomerat nazivamo oralna mikrobiota [58]. Raznolikost mikrobiote u ustima je posljedica različitih uslova na mjestima gdje se mikroorganizmi naseljavaju i različitih osobina površina na koje se pričvrste mikroorganizmi. Mikroorganizmi u ustima naseljavaju zube, jezik, bukalnu sluzokožu, gingivalni sulkus, tvrdo i meko nepce [59]. Prisutnost mikroorganizama ne znači da su oni uvijek aktivni; na njihovu aktivnost utiču fizičko-hemijski i ekološki uslovi, kao i imuni odgovor domaćina. Mikrobiota je uglavnom sastavljena od bakterija koje rastu u obliku biofilma i ima ulogu u očuvanju oralne homeostaze, zaštiti oralnih tkiva, prevenciji razvoja oboljenja, metabolizmu i imunom odgovoru (ravnoteži pro- i anti-inflamatornih procesa). Oralna mikrobiota je sastavljena iz osnovne mikrobiote (nekoliko rodova mikroorganizama) i holomikrobiote (čine je oko 600 do 2000 filotipova) [60]. Utvrđeno je da svako područje usne duplje sadrži različite mikroorganizme [61]. Normalna oralna mikrobiota je sastavljena iz bakterija, gljivica, virusa, araheja i protozoa. Bakterije iz koljena *Firmicute* su najčešći mikroorganizmi koji naseljavaju usnu duplju [62]. Na osnovu dosadašnjih istraživanja možemo reći da su predstavnici “zdravih usta” u pljuvački: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Granulicatella adiacens*, *Neisseria flavescens*, *Rothia mucilaginosa* i *Prevotella melaninogenica*; osim toga u pljuvački zdravih ljudi možemo naći takođe potencijalno patogene mikroorganizme: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Filifactor alocis*, *Lactobacillus* i *Streptococcus mutans* [63].

Ubrzo po rođenju, usta kolonizuju bakterije iz roda *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria* i *Veillonella*. Najčešće gljivice koje se nalaze u ustima su: *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* i *Cryptococcus* [64].

Bakterija *Streptococcus mutans* je povezana sa nastankom karijesa, a *Lactobacillus* je povezan sa njegovim napredovanjem [65,66]. Te bakterije fermentuju ugljene hidrate, koji se nalaze u biofilmu, do mliječne i drugih kiselina. Sa nastankom kiselina pada pH vrijednost u usnoj duplji (ispod 5,5), oštećuju se tvrda zubna tkiva i nastaje karijes. Istraživanja su dokazala da postoji povezanost između oralne mikrobiote i bolesti crijeva [67], Alzheimer-ove bolesti ili reumatoidnog artritisa [68].

Za analizu oralnih bakterija postoje različite konvencionalne metode, kao što su mikroskopiranje, kultivacija na podlogama, enzimski testovi i imuno testovi. Kompletna analiza oralne mikrobiote na konvencionalni način je zahtjevna i izvodljiva samo na malom uzorku mikroorganizama. Takođe ne daje potpune skice prisutnih mikroorganizama. Razvojem novih metoda koje ne zahtijevaju podloge, veoma se poboljšalo otkrivanje mikroorganizama, posebno onih, koji nisu rasli na podlogama [69]. Trenutno su najčešće upotrebljene metode sekvenciranja sljedeće generacije (eng. *Next Generation Sequencing*- NGS) koje omogućavaju brzu i detaljniju analizu uzoraka i takođe otkrivanje novih vrsta mikroorganizama [70].

U primjeru porušenog odnosa između bakterija u mikrobioti, promjenama imunog sistema ili parametara životne sredine nastaju različita oboljenja. Npr. nastanak karijesa je uzrokovan oralnom mikrobiotom, koja omogućava nastanak kiselog pH u ustima, dok je nastanak parodontalnog oboljenja u vezi sa mikrobiotom, koja stvara povećanje vrijednosti pH u ustima. Na drugoj strani različita sistemska oboljenja, kao što su kardiovaskularna oboljenja, gastrointestinalna oboljenja, oboljenja bubrega se povezuju sa oralnom mikrobiotom [71]. Oralna mikrobiota je druga najveća mikrobnna zajednica kod ljudi (prva je u crijevima) [72] i presudna je kako za oralno zdravlje tako za opšte zdravlje.

1.2. ORALNO I OPŠTE ZDRAVLJE

Mnogobrojna istraživanja su pokazala da postoji uzročna veza oboljenja lokalizovanih u usnoj duplji i ostalih (sistemskih) oboljenja [73-76]. Oboljenja u usnoj duplji, kao što su zapaljenje desni, karijes, naslage na zubima i dr. mogu se dovesti u vezu sa oboljenjima srca [77] ili očnim oboljenjima [78]. U ustima se mogu ispoljiti znaci loše i neadekvatne ishrane [79]. Zdravstveni problemi i oboljenja koja se mogu razviti u usnoj duplji veoma lako i pouzdano se mogu držati u dobrom stanju u okviru zdravstvenih normi, uz redovne posjete stomatologu.

Neka oboljenja koja utiču na cijelo tijelo, kao *Diabetes mellitus*, oboljenja bubrega i crijeva, AIDS, Sjögrenov sindrom, kao i određena kožna oboljenja mogu imati svoje prve znakove i simptome upravo u ustima. Bolesnici sa *Diabetes mellitusom* skloniji su razvoju zapaljenskih oboljenja gingive i potpornih tkiva zuba, suhoći usta i infekcijama sluzokože, a parodontalno oboljenje se često naziva „šestom komplikacijom“ *Diabetes mellitus*. Istraživanja su pokazala da parodontalna oboljenja mogu biti povezana sa oboljenjima srca i krvnih sudova, moždanim udarom [80], bakterijskim zapaljenjem pluća [81], prijevremenim porodom [82] i rođenjem djeteta sa malom porođajnom težinom [83]. Osobe s parodontalnim oboljenjima imaju veći

rizik nastanka oboljenja srca i krvnih sudova u odnosu na osobe koje nemaju parodontalno oboljenje [84,85]. Loše oralno zdravlje smanjuje takođe fizičku kondiciju [86].

Drugim riječima, oralno i opšte zdravlje međusobno su povezani i utiču jedno na drugo. Zbog toga je briga o zdravlju usne duplje ujedno i briga o opštem zdravlju.

1.3. ASTMA

Astma je najčešće teško hronično oboljenje kod djece [87]. Incidenca se povećava i češća je u razvijenim državama, gdje astmu ima do 10% djece. Astma je stalno zapaljenje respiratornih puteva, nepoznate etiologije koja uzrokuje hiperreaktivnost respiratornog sistema, varijabilnu i reverzibilnu opstrukciju respiratornih puteva, prije svega na nivou bronhija. Hiperreaktivnost disajnih puteva se manifestuje kao povećana kontrakcija glatkih mišića zidova bronhija i izlučivanje sluzi u lumen bronhija koje uzrokuje suženje lumena disajnih puteva, u kontaktu sa brojnim okidačima iz okoline, koji uzrokuju egzacerbaciju astmatičnog zapaljenja i sa tim pogoršanje stanja astme [88]. Astma se klinički manifestuje otežanim disanjem, zviždanjem, produženim izdisajem, osjećajem stiskanja u grudnom košu i hroničnim kašljem [89]. Osnovna patogeneza oboljenja je prekomjerna reaktivnost bronhija na alergijske, fizičke, hemijske, infektivne i druge stimulanse. Glavni elementi astme su hronično zapaljenje bronhijalne sluzokože, hiperreaktivnost bronhija i intermitentna reverzibilna bronhoopstrukcija.

Postoje različiti fenotipovi astme koje možemo definisati na osnovu kliničke slike (npr. teška astma), okidača (npr. alergijska, profesionalna astma), ili patohistologije (npr. eozinofilna, neutrofilna astma) [87]. Istraživanja su pokazala da izlaganje infekcijama, parazitima i nesterilnom okruženju u najranijem djetinjstvu na određen način štiti djecu od alergijskih oboljenja (higijenska hipoteza) [90]. Danas se to tumači s činjenicama da izloženost infekcijama i parazitima u najranijem djetinjstvu omogućava sazrijevanje odnosno pomak imunog sistema na nivou T pomoćnih ćelija (eng. T helper cells Th); tako da prevladaju Th ćelije tipa 1 (Th1), koje izlučuju interferon- γ (IFN- γ) i faktor tumorske nekroze- α (TNF- α), umjesto T-pomoćnih ćelija tipa 2 (Th2) (izlučuju interleukine 4, 5, 10 i 13 (IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13), koji sa svojim citokinima stimulišu alergijsku senzibilizaciju genetski predisponirane djece [91].

Približno 80% astme se javlja prije pete godine starosti [92]. Sva mlađa djeca koja imaju rekurentna „zviždanja“ (kod virusnih infekcija) imaju veću mogućnost da oboljenje pređe u

persistentnu astmu u kasnom djetinjstvu. Alergije u ranom djetinjstvu su veliki faktor rizika za nastanak perzistentne astme [93]. Alergijska astma kod djece je najčešći oblik astme [94]. Oko 80% djece sa astmom su atopici [95], odnosno senzibilisani su na najčešće inhalatorne alergene (grinje kućne prašine, životinjski epitel, polen, plijesen...) [96]. Kontakt sa tim alergenima može uzrokovati pogoršanje astme. Faktori rizika za nastanak astme kod djece su: pušenje u trudnoći [97], atopija (stvaranje imunoglobulina klase E (IgE) na specifični alergen) [98], ekcem, astma kod roditelja [99], zviždanje koje nije nastalo zbog virusnih zapaljenja i eozinofilija [100].

1.3.1. ETIOLOGIJA ASTME

Iako uzrok nastanka dječije astme još nije definisan, implicira se na kombinaciju uticaja okoline i inherentne biološke i genetske vulnerabilnosti. Alergijska astma je ona kod koje je alergen važan okidač pogoršavanja astme. Iako su prije svega kod djece (takođe alergika) virusna zapaljenja važniji i češći okidač pogoršavanja [101].

Alergijska astma je posredovana prvim tipom imune reakcije [102]. Astmatički napad nastupa brzo po inhalaciji alergena. Javlja se kod osoba sa atopijskom diatezom. Atopija se definiše kao proizvodnja IgE- antitijela (reagini) po kontaktu sa aero-alergenima [103]. Kod pacijenata sa alergijskom astmom je često prisutno drugo alergijsko oboljenje, npr. rinitis, urtikarija ili ekcem. Kod tih pacijenata je često pozitivna rana kožna reakcija nakon intrakutane aplikacije aero-alergena; koncentracija IgE u serumu je povećana i bronhokonstrikcija se može uzrokovati provokacijsko inhalacijskim testom određenog alergena. Ponovni kontakt istim alergenom u bronhijalni sluzokoži pokreće reakciju alergijske osjetljivosti tipa 1, koja ima svojo ranu fazu (10 - 30 minuta nakon kontakta) i kasnu fazu (nekoliko sati kasnije). Za ranu fazu su karakteristični: vazodilatacija, edem, kontrakcija glatkih mišića bronhija i izlučivanje sluzi [102]. Rani odgovor nastaje oslobađanjem hemijskih medijatora (histamin, leukotrijeni...) iz mastocita, eozinofila, neutrofila, T-limfocita i makrofaga [104]. Ta faza je reverzibilna, jer je djelovanje hemijskih medijatora kratkotrajno.

Kasnu fazu karakteriše infiltracija zapaljenskih ćelija. Reakcija nastaje zbog djelovanja novotetizovanih hemotaktičnih medijatora zapaljenja koji aktiviraju Th2 ćelije, eozinofile, bazofile, mastocyte i druge leukocyte, koji su odgovorni za kasnu reakciju [105]. Aktivirani eozinofili izlučuju leukotrijene, supstance sa veoma jakim bronhoopstrukcijskim efektom [106]. Dim iz cigarete i zagađivači (ugljen monoksid, azot dioksid, sumpor-dioksid) mogu uzrokovati

egzaracerbaciju astme [107]. Hladan vazduh, jaki mirisi, pušenje, parfemi, lak za kosu ili osvježivači za vazduh mogu takođe biti okidači za nastanak astme [108]. Ponekad nije moguće dokazati alergijsku prirodu astme i tada govorimo o endogenoj tj. nealergijskoj astmi. Okidači nealergijske astme su: hladan i suh vazduh, pušenje, hemijska isparenja, stres, naporna fizička aktivnost i neki lijekovi [109,110]. Postoje dokazani intrauterini stečeni faktori rizika, posebno je rizična izloženost ploda štetnom djelovanju pušenja u trudnoći [111].

1.3.2. PATOGENEZA BRONHOOPSTRUKCIJE

Kada se alergen inhalira, dolazi do vezanja alergena na antitijela IgE na tkivnim mastocitima i do trenutnog ispuštanja posrednika (histamin, leukotrijeni) koji povećavaju propusnost krvnih sudova, pokreće se kontrakcija glatkih mišića i povećava izlučivanje sluzi [112-114]. Kasnije dolazi do infiltracije bazofila, limfocita (uglavnom tipa Th2) i eozinofila, što je karakteristično za hronično alergijsko zapaljenje. Recidivirajuća i reverzibilna bronhoopstrukcija nastaje preplitanjem tri mehanizma: spazam glatkih mišića u zidu bronhija, edem i zapaljenje bronhijalne sluzokože i hipersekrecija guste i žilave sluzi. Bronhoopstrukcija se manifestuje uvijek jače u ekspirijumu nego u inspirijumu.

1.3.3. GENETIKA I ASTMA

Identifikovano je 878 pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama (SNP) na 18 genetskih lokusa koji su povezani sa astmom [115]. Druge studije su potvrdile da postoji povezanost 14 lokusa sa astmom [116]. Najpoznatiji je 17q21 lokus [117], kodiranje gena „zona pellucida- binding protein 2“ (ZPBP2) je otkrilo povezanost tog lokusa sa astmom i kod djece i kod odraslih [118]. Takođe je dokazana povezanost između orosomucoid-like 3 (ORMDL3) i astme kod Hispanoamerikanaca [119]. Glutamat metabotropic receptor 4 (GRM4) je gen koji je najčešće povezan sa astmom [120]. Kod nekih pacijenata koji se liječe sa kratko djelujućim beta agonistima (eng. Short-acting beta agonist- SABA) i inhalacijskim kortikosteroidima (IKS), se nakon upotrebe lijekova smanjuju simptomi; međutim utvrđene su velike razlike u odgovoru na liječenje s istim lijekovima između pojedinaca [121]. Zbog toga se pretpostavlja da geni imaju ulogu takođe u odgovoru na terapiju astme [122].

1.3.4. TERAPIJA ASTME

Lijekovi djeluju samo u vremenu uzimanja. Lijekove koji bi zapaljenje zbog astme trajno izliječili, za sada ne poznajemo. Pogoršanje astme je često posljedica egzacerbacije zapaljenja. Pogoršanje astme liječimo lijekovima koji olakšavaju disanje, međutim to nisu „antizapaljen-ski“ lijekovi za liječenje astme u pravom smislu. Lijekovi su u obliku aerosola sa potisnim gasom u nebulizatoru. Po potrebi su takođe u obliku tečnosti za inhalacije, tableta ili injekcija. Tri osnovne grupe lijekova koje se upotrebljavaju u terapiji pogoršanja astme su: bronhodilatori (agonisti β_2 -adrenergičnih receptora), antiholinergici i oralni kortikosteroidi [123].

Agonisti β_2 -adrenergičnih receptora su selektivni bronhodilatatori (jer pretežno stimulišu β_2 -receptore), za razliku od neselektivnih koji jednako stimulišu β_1 i β_2 - adrenergične receptore. Bronhodilatatorima se brzo eliminiše opstrukcija u disajnim putevima koja je posljedica konstrikcije bronhijalnih mišića i oni mogu imati jako brz efekat kod teškog akutnog pogoršanja oboljenja. Bronhodilatatori ili relaksanti opuštaju glatke mišiće disajnih puteva i tako smanjuju opstrukciju u disajnim putevima. Najčešće se upotrebljavaju SABA i dugo djelujući agonisti β_2 receptora (eng. *long-action- β_2 - agonists- LABA*) [124].

Antiholinergici su antagonisti muskarinskih receptora i djeluju bronhodilatatorno. Oni su manje efektivni od β_2 -agonista i upotrebljavaju se zajedno s njima. Antiinflamatorni lijekovi smanjuju zapaljenje u disajnim putevima i povećani imunološki odgovor, koji je okidač akutnih pogoršanja. Velika potreba za liječenjem bronhodilatatorima ukazuje na to da se zapaljenje slabo kontroliše.

Najefikasniji antiinflamatorni lijekovi za liječenje astme su *glukokortikoidi* [125]. Sistemski glukokortikoidi imaju dosta neželjenih efekata dok ih IKS u niskim i srednjim dozama nemaju. Upotrebom IKS kod djece, mlađih od 12 godina, se liječi zapaljenje disajnih puteva, poboljšava plućna funkcija i suzbijaju simptomi astme [126]. IKS su dostupni u nebulizatorima i u obliku diskusa ili turbohalera. Za bolju kontrolu astme se IKS mogu upotrebljavati u kombinaciji sa LABA, ta kombinacija se češće upotrebljava kod djece koja su starija od 12 godina [125].

Inhalacijski kortikosteroidi ili glukokortikosteroidi su daleko najefikasniji lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje astme i to su jedini lijekovi koji mogu djelotvorno suzbiti zapaljenje u astmatičkim disajnim putevima, takođe u veoma malim dozama [127]. Na ćelijskom nivou IKS smanjuju broj zapaljenskih ćelija u disajnim putevima, uključujući eozinofile, T-limfocite, mastocite i dendritske ćelije. Glavno djelovanje kortikosteroida je „isključiti“ više aktiviranih zapaljenskih gena koji kodiraju citokine, hemokine, adhezijske molekule zapaljenskih enzima

i receptore [128]. Kortikosteroidi povećavaju transkripciju gena za β_2 -receptore i rezultat je povećana ekspresija receptora na površini ćelije [129]. Upotreba kortikosteroida može uzrokovati oralnu kandidijazu, iritaciju mukoze, lokalnu imunosupresiju, poremećaje rasta, osteoporozu i kataraktu [130].

1.4. UTICAJ ASTME I ANTI-ASTMATIČKE TERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE

Astma i terapija astme utiču na oralno zdravlje. IKS su najefikasniji lijekovi u terapiji astme, međutim imaju i svojih negativnih efekata. Djeca koja primaju antiastmatičku terapiju (β_2 -agonisti u obliku spreja) imaju veću učestalost karijesa i gingivitisa u poređenju sa zdravom djecom [131]. Uzrok toga je smanjena salivacija, promijenjen sastav pljuvačke i promijenjen pH u ustima. Pljuvačka mehanički čisti ostatke hrane i mikroorganizme u usnoj duplji što zavisi od količine sekrecije pljuvačke. Ta funkcija pljuvačke je „oštećena” kod upotrebe β_2 -agonista koji imaju negativan učinak na produkciju pljuvačke kao i kod upotrebe inhalatora sa niskom pH vrijednošću [132]. Istraživanja su pokazala da se kod pacijenata koji se liječe sa IKS javlja gubitak ukusa i da je prisutan osjećaj bola pri žvakanju i gutanju [133]. Pacijenti takođe navode da imaju osjećaj „pamuka” u ustima [134]. Neka istraživanja su dokazala da kod terapije sa IKS i oralnim kortikoidima može doći do supresije u rastu djeteta [135], što bi se moglo manifestovati i u poremećaju rasta viličnih kosti i dovesti do pojave ortodontskih anomalija. Djeca sa astmom imaju u ustima veći broj bakterija *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus* i niži pH pljuvačke. U nekim studijama je dokazano da je karakteristična razlika u stepenu prisutnosti plak indeksa između zdrave djece i djece sa astmom, gdje djeca sa astmom imaju veći plak indeks [136].

Neki sprejevi (koji se koriste u terapiji astme) sadrže fermentativne ugljene hidrate u obliku laktoze, te zbog toga povećavaju rizik za nastanak karijesa. Astma i antiastmatička terapija su povezani sa karijesom, smanjenim izlučivanjem pljuvačke, nižim pH pljuvačke i većim brojem bakterija *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus* [137,138].

Drugi mogući uzrok nastanka gingivitisa kod pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom je dehidracija oralne sluzokože, koja je posljedica disanja na usta. Dugotrajna upotreba β_2 -agonista može smanjiti izlučivanje pljuvačke, što opet negativno utiče na oralno zdravlje [139,140]. Istraživanja su pokazala da kod djece sa astmom dolazi do smanjivanja

koncentracije proteina, alfa-amilaze, heksozamina, peroksidaze i sekretornog IgA u pljuvački [57].

Orofaringealna kandidijaza je često posljedica upotrebe IKS [141]. Taj neželjeni efekat možemo pripisati lokalnom djelovanju lijeka na oralnu sluzokožu. Orofaringealna kandidijaza se često vidi kao pseudomembranozne lezije na bukalnoj sluzokoži, orofarinksu i rubovima jezika. Istraživanja su pokazala da djeca sa astmom koja se liječe sa IKS, imaju više zubnog kamenca koji nastaje zbog porasta koncentracije kalcijuma i fosfata u pljuvački [142], posljedično sa tim je i veća mogućnost nastanka parodontalnog oboljenja.

Dijelovi aerosola IKS (posebno sprejevi koji imaju dodan šećer), antiastmatičkih lijekova, koje udišu pacijenti oboljeli od astme, imaju pH ispod 5,5 i uzrokuju oštećenje gleđi (gleđ se oštećuje, ako je pH niži od 5,5). U kliničkim studijama je dokazan pad vrijednosti pH u oralnom biofilmu i pljuvački u prvih 30 minuta nakon aplikacije lijeka, zbog čega se javlja oštećenje gleđi [143].

Prilikom dugotrajne upotrebe sistemskih kortikosteroida može se pojaviti osteoporoza [144] koja nastaje zbog inhibicije apsorpcije kalcijuma iz crijeva [145,146], koja može zahvatiti i vilične kosti. Neka istraživanja su dokazala mogućnost pojave osteoporoze i kod upotrebe IKS [147]. Visoke doze oralnih kortikosteroida povećavaju rizik nastanka virusnih (*Varicella zoster*), bakterijskih i gljivičnih (*Candida* i *Tinea*) infekcija, a u primjeru dugotrajne upotrebe infekcije su češće kod djece nego kod odraslih [148].

Antiholinergici su takođe grupa lijekova koja se upotrebljava u terapiji astme i imaju slabije djelovanje od β_2 -agonista. Prilikom upotrebe antiholinergika je tipičan neželjeni efekat pojava kserostomije [149] i manjeg izlučivanja pljuvačke [150,151].

Terapija astme može uzrokovati veći rizik pojave dentalnih erozija, jer smanjeno izlučivanje pljuvačke smanjuje zaštitu zuba od ekstrizičnih (slatka pića, voćni sokovi) i intrizičnih kiselina (gastroična kiselina kod gastroezofagealnog refluksa) [69,138]. Osim toga lijekovi koji se koriste u liječenju astme, posebno prah u inhalatoru, smanjuju pH ispod 5,5, koji je kritičan nivo za razgradnju hidroksiapatita te predstavljaju dodatni rizični faktor za nastanak dentalnih erozija [152]. Gastroezofagealni refluks je oboljenje koje se češće javlja kod osoba oboljelih od astme, u poređenju sa zdravim osobama [144]. Pretpostavlja se da je takođe zbog toga prisutan veći broj dentalnih erozija kod osoba oboljelih od astme [153,154].

Veća raznolikost oralne mikrobiote je povezana sa boljom funkcijom pluća [155]. Rodovi *Veillonella* i *Corynebacterium* su prisutniji kod pacijenata sa atopičnom astmom, s tim da je rod *Veillonella* još i češće prisutan kod pacijenata koji su neodzivni na liječenje sa IKS [156].

2. HIPOTEZE

Postavljene su sljedeće hipoteze:

- Astma (alergijska, nealergijska) i antiastmatička terapija utiču na oralno zdravlje.
- Djeca sa astmom koja primaju stalnu terapiju imaju više dentalnih erozija praćenih po sistemu BEWE i kip/KIP indeks u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom koja primaju stalnu terapiju imaju slabije stanje gingivalnog (mjereno po *Löe-Silnessovi* metodi) i OHI-S indeksa u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom, koja primaju stalnu terapiju imaju manje izlučivanje pljuvačke, nižu pH vrijednost pljuvačke u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom, koja primaju stalnu terapiju imaju promijenjenu raznolikost/sastav mikrobiote u pljuvački u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.

3. CILJEVI

1. Primarni ciljevi su utvrditi uticaj astme (alergijska, nealergijska) i antiastmatičke terapije (vrsta, doza i dužina trajanja) tj. uticaj IKS kao stalne odnosno povremene terapije. Pratili smo dozu stalne antiastmatičke terapije (IKS ili IKS+LABA) u zadnjih šest mjeseci (kod pacijenata koji primaju stalnu terapiju) i da li je pacijent koristio dodatnu terapiju bronhodilatatora u zadnjem mjesecu na:

- a) sastav oralne mikrobiote (promjene u raznolikosti mikroorganizama),
- b) količinu nestimulisane pljuvačke,
- c) biokemijske (pH vrijednost) osobine pljuvačke.

2. Sekundarni ciljevi su:

a) Ispitati uticaj astme (alergijska, nealergijska) i antiastmatičke terapije (stalne odnosno povremene) na zdravlje usne duplje, odnosno kliničke indikatore oralnog zdravlja:

- kip/KIP,
- gingivalni indeks (mjereno po Löe- Silnessovi metodi),
- OHI-S indeks,
- prisustvo erozija (praćeno po sistemu BEWE).

b) Ispitati uticaj kontrole astme (ACT anketa, Prilog) i dijetetsko-higijenskog režima (anketa je priložena kao Prilog) na zdravlje usne duplje, odnosno kliničke indikatore oralnog zdravlja kip/KIP indeks, gingivalni indeks (mjereno po Löe- Silnessovi metodi), OHI-S indeks i prisustvo erozija praćeno po sistemu BEWE).

4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je izvedeno kao studija presjeka. Pregledano je 100 djece sa astmom i 50 zdrave djece, kao kontrolna grupa. U istraživanju su istovremeno bili sprovedeni pedijatrijski i stomatološki pregledi djece kod kojih je dijagnostikovana astma i stomatološki pregledi zdrave djece kao kontrolne grupe. Podaci o pacijentima su anonimni, u kartonima su obilježeni sa šifrom. Istraživanje je dobilo saglasnost Ministarstva zdravlja Republike Slovenije broj: 0120-99/2022/4, od 5. 5. 2022. Istraživanje je u skladu sa odredbama helsinške deklaracije. Pacijenti (mlađi od 15 godina i njihovi staratelji) su nakon objašnjenja potpisali obrazac „Informisani pristanak za učešće u istraživanju”.

4.1. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U ISTRAŽIVANJE I KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE IZ ISTRAŽIVANJA

a) Kriterijumi za uključivanje u istraživanje, odnosno kriterijumi za dijagnozu astme:

- na osnovu pozitivnog bronhodilatatornog testa (rast FEV1 $\geq$ 12% nakon aplikacije salbutamola iz nebulizatora- četiri udisaja po 100 mcg) ili
- na osnovu visoko pozitivnog bronhoprovokacijskog testa metaholinom (PD20 < 0,4 mg) ili
- na osnovu provokacijskog testa napora (pad FEV1 > 10%).

Dijagnoza je bila postavljena u skladu s mjerilima European Respiratory Society (ERS) (Evropsko respiratorno društvo) [157].

b) Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

Iz ispitivanja su bili isključeni pacijenti:

- koji pored astme imaju još drugo hronično zapaljenje pluća (cistična fibroza, primarna ciliarna diskinezija, hronična aspiracija),
- koji imunsko uslovljeno oboljenje (autoimunska oboljenja, zapaljenska oboljenja crijeva, celijakija),
- sa globalnim razvojnim zaostankom, autizmom,
- sa teškoćama u gutanju i hroničnim aspiracijskim sindromom, teškoćama u hranjenju,

- sa *Diabetes mellitus*,
 - sa renalnom insuficijencijom, hroničnim neurološkim ili neuromuskularnim teškoćama, metaboličkim teškoćama, sistemskim skeletalnim teškoćama
 - sa genetskim oboljenjima, kao što su: *Papillon-Lefever* sindrom, neurofibromatoza, *dentinogenesis* i *amelogenesis imperfecta* itd.
 - djeca koja su upotrebljavala imunosupresive (osim IKS) ili druge lijekove koji utiču na oralnu mikrobiotu (npr. antibiotik ili probiotik) u zadnjem mjesecu prije pregleda.
- Pacijenti s alergijskim rinitisom ili atopijskim dermatitisom nisu bili isključeni.

4.2. PEDIJATRIJSKI PREGLED

Pregledano je 100 djece i adolescenata, uzrasta 5-18 godina, koji su se liječili u alergološko-pulmološkoj ambulanti Klinike za pedijatriju, UKC Maribor i koji su bili liječeni prema prije navedenim metodama. Svi subjekti su ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanje i pristali su na učešće u istraživanju. Uključena su bila djeca i adolescenti kojima je astma bila dijagnostikovana od 2011. godine. Astma je bila dijagnostikovana i liječena prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (Global Initiative for Asthma – GINA) i ERS [125,157].

Svim ispitanicima sa astmom su bili urađeni spirometrija, alergološki testovi, bronhoprovokacijski test metaholinom i mjerenje azot-oksida u izdahnutom vazduhu (FeNO). Također je bila zabilježena vrsta i doza antiastmatičke terapije (stalne u zadnjih 6 mjeseci) i da li su upotrebljavali dodatno bronhodilatatore u zadnjem mjesecu. Svi podaci su bili upisani u anonimnom obrazcu- Prilog.

4.2.1. OCJENA KONTROLE ASTME

Prilikom pedijatrijskog pregleda je također bila ispunjena ACT anketa [158] (Prilog) (ispitanici stariji od 15 godina sami su ispunjavali anketu, mlađi od 15 godina pomoću roditelja/staratelja) u vezi sa ocjenjivanjem kontrole astme i određeni su sljedeći kriterijumi za ocjenjivanje:

- a) već od 25 tački je astma potpuno kontrolisana,
- b) između 20 i 24 tačke je dobra kontrola astme,

c) manje od 20 tački je loša kontrola astme.

Za slabu kontrolu astme smo smatrali također ako je FEV_1 ili odnos $FEV_1/FVC < 80\%$ predviđenog u odnosu na starost [157].

4.2.2. KOŽNO ALERGOLOŠKO TESTIRANJE I ODREĐIVANJE VRIJEDNOSTI UKUPNIH I SPECIFIČNIH IgE, IgA, IgG I IgM U KRVI

Kod svih ispitanika sa astmom je urađeno kožno alergološko testiranje prick testovima (Lofarma, Milano, Italija) na najčešće inhalirane alergene: grinje kućnog praha, životinjsku dlaku, polen (lješnik, jova, breza, mješavina trava, mješavina korova) i mješavinu plijesni. Izmjerena je vrijednost ukupnih IgE u serumu i vrijednost specifičnih IgE u krvi metodom ImmunoCAP (Phadia, Inc., Uppsala, Švedska).

Ispitanike smo ocijenili i opredijelili u grupu atopika ako su imali promjer urtikarije na kožnom testu, barem 3 mm veći od negativne kontrole ili ako su imali vrijednost specifičnih IgE veću od 0.35 kU/l za barem jednog od testiranih alergena. Uzeta je krv za određivanje IgA, IgG i IgM u serumu. Sva nabrojana alergološka ispitivanja (kožno testiranje i mjerenje vrijednosti ukupnih i specifičnih IgE, IgA, IgG i IgM u serumu) se rutinski rade kod redovnih pregleda pacijenata sa astmom.

4.2.3. MJERENJE FUNKCIJE PLUĆA

Funkcija pluća se mjerila sa spirometrom Spiroscout (Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer, Njemačka). Mjerio se forsirani vitalni kapacitet (FVC) i volumen forsiranog ekspirijuma u prvoj sekundi (FEV_1). Izračunat je odnos FEV_1/FVC tj. indeks Tiffenau (IT). Spirometrija se izvodila u skladu sa zajedničkim smjernicama ERS i Američkog društva za torakalnu medicinu (American Thoracic Society – ATS). Za izračun postotka predviđenih vrijednosti FEV_1 u odnosu na starost, pol i visinu upotrijebljene su referentne vrijednosti koje preporučuje udruženje ERS [157].

4.2.4. ODREĐIVANJE RESPIRATORNE HIPERREAKTIVNOSTI

Respiratorna hiperreaktivnost je određena bronhoprovokacijskim testiranjem metaholinom prema smjernicama ERS. Upotrijebljen je dozimetar Provojet (Ganshorn Medizin Electronic,

Niederlauer, Njemačka). Provokacijski test metaholinom smatrao se kao pozitivan ako je bila kumulativna doza metaholina (PD20) koja uzrokuje pad FEV1 za 20% (PD20) 0,4 mg ili manje [159].

4.2.5. MJERENJE AZOT- OKSIDA

Ispitanicima se izmjerio udio azot- oksida u izdahnutom vazduhu (fraction of exhaled nitric oxide - FeNO). Povećan FeNO je posredni dokaz eozinofilnog zapaljenja u respiratornom sistemu. Mjerenja su vršena aparatom FeNO plus (Medisoft, Sorrines, Belgija), prema preporukama ATS. Vrijednosti veće od 50 dijelova na milijardu (parts per billion – ppb) tj. veće od 35 ppb kod subjekata mlađih od 12 godina su smatrani kao povećane vrijednosti [160].

4.2.6. VRSTA I DOZA ANTIASMTIČKE TERAPIJE

Zabilježena je doza stalne antiastmatičke terapije, tj. IKS (budezonid, flutikazon propionat, flutikazon furoat) ili IKS+LABA (salmeterol, formoterol) u zadnjih šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje (kod pacijenata koji primaju stalnu terapiju) i zabilježeno je da li su pacijenti dodatno upotrebljavali bronhodilatatore u zadnjem mjesecu prije uključivanja u istraživanje. Za potrebe statističke obrade podataka je doza IKS izražena kao klinički ekvivalent budezonida, prema smjernicama GINA [125].

Ispitanike smo podijelili u grupe:

- po obliku astme: grupa ispitanika sa alergijskom astmom i grupa ispitanika sa nealergijskom astmom. U obje grupe su podgrupe:
- ispitanici sa stalnom antiastmatičkom terapijom odnosno bez stalne antiastmatičke terapije,
- kontrolna grupa (zdravi ispitanici slične starosti). Kod kontrolne je rađen samo stomatološki pregledi sa uzimanjem uzorka pljuvačke. Za kontrolnu grupu je bilo pregledano 50 djece slične starosti, bez astme, alergija, bolesti respiratornog sistema ili drugih hroničnih zapaljenskih bolesti.

4.3. STOMATOLOŠKI PREGLED

Stomatološki pregledi su izvođeni u ambulanti Medicinskog fakulteta Maribor, pod vještačkim svjetlom i standardnim stomatološkim instrumentima (stomatološka sonda i ogledalce).

Prije početka istraživanja formiran je studijski karton (Prilog), uzorak, određene su mjere, standardi i indeksi. Planirano istraživanje za stomatološke preglede je zasnovano i dizajnirano prema preporukama SZO [161]. Istraživanje je bilo obavljeno od strane jednog istraživača, koji je prethodno kalibrisan i obučen za procjenu oralnog zdravlja djece (u specijalističkoj stomatološkoj ambulanti za dječiju i preventivnu stomatologiju). Uz stomatološke preglede je sprovedena takođe i anketa (Prilog) koja sadrži pitanja koja se odnose na oralnu higijenu, ishranu, upotrebu preparata fluora, te o posjetama stomatologu. Podaci su unešeni u posebno formulisane stomatološke kartone, u skladu sa zahtjevima SZO. Stomatološki karton obuhvata podatke vezane za ocjenjivanje kip/KIP indeksa, ocjenjivanje erozija po sistemu BEWE, ocjenjivanje OHI-S indeksa, mjerenje gingivalnog indeksa po *Löe-Silness* metodi, količini nestimulisane pljuvačke u mililitrima i pH vrijednosti pljuvačke. Rendgenska snimanja se nisu radila.

Za kontrolnu grupu je bilo izabrano 50 zdrave djece iste starosti kao subjekti sa astmom koji su bili uključeni u istraživanje. Pomoću metode slučajnog izbora odabrala se jedna osnovna i jedna srednja škola sa učenicima koji su bili slične starosti kao grupa djece sa astmom koja je bila pregledana u istraživanju.

4.3.1. OCJENJIVANJE I MJERENJE kip/KIP INDEKSA

Kep/KEP je indikator koji mjeri stanje/ status karijesa. KEP (za stalne zube)/kep (za mliječne zube) je zbir karioznih zuba, zuba koji su izvađeni zbog karijesa i zuba koji su sanirani sa ispunom. Za epidemiološko praćenje karijesa primjenjen je indeks prisustva ili odsustva karioznog procesa, koji su definisali Klein i Palmer [162], a označava se sa DMF ili DMFT (u našem prevodu KEP). Indeks predstavlja zbir Decayed (k/K kariozni zub), Missing (e/E zub izvađen zbog karijesa) i Filling (p/P zub sa ispunom) kao kumulativan dokaz prisustva karioznog procesa. Kod subjekata starih do 12 godina mjerio se kep (za mliječne zube) i KEP (za stalne zube). Kod subjekata starijih od 12 godina mjerio se samo KEP (bez obzira da li ima mliječne zube ili ne).

Metoda mjerenja:

pregledaju se svi zubi (iz praćenja su se isključivali treći molari) pomoću reflektora, sonde i stomatološkog osnovnog pribora. Status denticije svakog zuba (kruna i korijen) je ocjenjeno rezultatom od 0 do 9.

0 na kruni/korijenu zuba nema ispuna niti karijesa. Regstruje se samo prisutni kavitet; rane faze karijesa su isključene,

1 karijes je registrovan kao lezija u jamicama, fisurama ili na glatkim površinama; kao kavitet, podminirana gleđ ili omekšano tvrdo tkivo zuba,

2 prisutan ispun sa karijesom,

3 prisutan ispun bez karijesa,

4 zub koji nedostaje zbog karijesa,

5 zub izvađen iz drugih razloga (kod stalnih zuba zbog aplazije, zbog ortodontskih razloga, parodontalnog oboljenja, traume...),

6 zub sa zalivenom fisurom,

7 zub koji ima solo krunicu ili estetsku nadoknadu ili je nosač mosta, kao i nadoknađen frakturisan zub,

8 zub koji nije izrastao,

9 zub nije registrovan; za izrasli stalni zub kojeg nije moguće pregledati npr. zub sa ortodontskim aparatom, hipoplastičan zub...

Individualna vrijednost kep/KEP je zbir broja k/K , e/E in p/P zob. k/K komponenta uključuje sve zube sa ocjenom 1 ili 2. e/E komponenta uključuje ocjenu 4. p/P komponenta uključuje ocjenu 3. Ocjene 6 i 7 nisu uključene u kalkulaciju kep/KEP [163].

Izračunava se za svaku osobu:

$$KEP/kep = K/k + E/e + P/p$$

Nakon analize kartona primjenjen je i indeks KIP (kip) -karijes indeks prosjek (broj oboljelih zuba koje ima u prosjeku svaka pregledana osoba, bez obzira da li neki nemaju karijesa, imaju mnogo ili malo karijesa).

ukupan KEP/kep (kariozni+izvađeni+zubi sa ispunima)

KIP (kip)= -----

ukupno pregledanih osoba

4.3.2. REGISTRACIJA EROZIJA PO SISTEMU BEWE (BASIC EROSIVE WEAR EXAMINATION)

je sistem ocjenjivanja erozija na površini zuba u sekstantima:

1. sekstant 17–14 (stalna denticija); 55-54 (mliječna denticija);
2. sekstant 13–23 (stalna denticija); 53-63 (mliječna denticija);
3. sekstant 24–27 (stalna denticija); 64-65 (mliječna denticija);
4. sekstant 37–34 (stalna denticija); 75-74 (mliječna denticija);
5. sekstant 33–43 (stalna denticija); 73-83 (mliječna denticija);
6. sekstant 44–47 (stalna denticija); 84-85 (mliječna denticija).

U primjeru mješovite denticije ocjenjuju se i mliječni i stalni zubi.

Ocjenjivana je prisutnost i veličina erozija tvrdih zubnih tkiva na vestibularnoj, oralnoj i okluzalnoj površini zuba. Bilježeno je za svaki zub i bilježena je najveća vrijednost u odnosu na sistem ocjenjivanja:

0. intaktna površina,
1. erozija na površini gleđi,
2. erozija tvrdih zubnih tkiva koja obuhvata do 50% površine zuba,
3. širok defekt tvrdih zubnih tkiva koji obuhvata više od 50% površine zuba,

Bilježena je najviša vrijednost za svaki sekstant. Zbir vrijednosti svih sekstanta daje ukupnu vrijednost BEWE. Na osnovu toga pacijenti imaju:

- nizak stepen erozije (BEWE 3-8)
- napredni stepen erozije (BEWE 9-13)
- visok stepen erozije (BEWE više od 14) [164].

4.3.3. MJERENJE OHI-S INDEKSA

OHI-S (Oral hygiene index- simplified) je jednostavan indeks oralne higijene, koji uključuje opis prisutnosti dentalnog biofilma i zubnog kamenca. Sistem ocjenjivanja uključuje šest zubnih površina, četiri posteriorne (plak se mjeri na najdistalnijem zubu u sva četiri kvadranta, koji je u potpunosti izrastao (drugi mlečni molar, odnosno prvi ili drugi stalni molar), na bukalnoj površini gornjih molara i lingvalnoj površini donjih molara) i dvije anteriorne (mjeri se na labijalnoj površini gornjeg desnog i donjeg lijevog centralnog inciziva; u slučaju da zub nedostaje indeks se određuje na centralnom incizivu sa suprotne strane). Prisutnost dentalnog biofilma i zubnog kamenca je ocjenjena na skali od 0 do 3.

OHI-S indeks se sastoji od dva indeksa:

- DI-S (eng. debris index-simplified) plak indeks
- CI-S (eng. calculus index- simplified) indeks zubnog kamenca

1. *DI-S indeks* se mjeri tako da se postavi sonda na incizalnu trećinu površine zuba i nježno povlači prema gingivalnoj trećini.

Ocjenjivanje prisutnosti plaka:

0 biofilm nije prisutan,

1 biofilm prekriva manje od jedne trećine površine zuba,

2 biofilm prekriva više od jedne trećine ali ne više od dvije trećine površine zuba,

3 biofilm prekriva više od dvije trećine površine zuba.

Ocjena indeksa se izračuna tako da se zbir ocjena sa svih površina (A) dijeli sa brojem pregledanih površina (B), tj. $DI-S = A/B$

2. *CI-S indeks* se mjeri tako da se postavi sonda u distalni dio gingivalnog sulkusa i povlači duž sulkusa prema mezijalnoj strani.

Ocjenjivanje prisutnosti zubnog kamenca:

0 Zubnog kamenca nema,

1 supragingivalni zubni kamenac je prisutan/pokriva do jedne trećine površine zoba,

2 supragingivalni zubni kamenac pokriva više od jedne trećine ali ne više od dvije trećine površine zuba ili prisustvo subgingivalnog zubnog kamenca oko vrata zuba ili oboje,

3 supragingivalni zubni kamenac pokriva više od dvije trećine površine zuba ili prisustvo zubnog kamenca na svim površinama subgingivalno na vratu zuba ili oboje.

Ocjena indeksa se izračunala tako da se zbir ocjena sa svih površina (C) dijeli sa brojem pregledanih površina (D), tj. $CI-S = C/D$

Ocjena OHI-S indeksa je zbir DI-S i CI-S indeksa, tj. $OHI-S = DI-S + CI-S$

Indeks se izračunao za svaku osobu posebno.

Na osnovu rezultata ocjenjuje se stanje oralne higijene [165] (Tabela 1):

Tabela 1: Ocjenjivanje OHI-S (Oral hygiene index- simplified).

oralna higijena	DI-S i CI-S	OHI-S
dobra	0-0,6	0-1,2
zadovoljavajuća	0,7-1,8	1,3-3
loša	1,9-3	3,1-6

4.3.4. MJERENJE GINGIVALNOG INDEKSA PO LÖE- SILNESS METODI

Za ocjenu stanja gingive odnosno prisutnosti zapaljenja gingive tj. gingivitisa upotrijebljen je gingivalni indeks po *Löe-Silness* metodi, gdje se ocjenjuje boja, prisutnost otoka i krvarenja iz desni, prema sljedećim kriterijumima [166] (Tabela 2):

Tabela 2: Ocjenjivanje gingivalnog indeksa po Löe- silness metodi.

rezultat	Stanje gingive	Kriterijumi
0	Normalna gingiva	Prirodno blijedo crvena boja bez znakova inflamacije.
1	Blaga inflamacija	Blaga promjena boje, blagi edem u području slobodne gingive. Gingiva ne krvari na sondiranje.
2	Umjerena inflamacija	Crvena i otečena gingiva oko zuba. Prisutno krvarenje na sondiranje. Spojni epitel nije oštećen.
3	Teška inflamacija	Izrazito crvenilo i edem ulceracije/ spontano krvarenje.

4.3.5. POSTUPAK UZIMANJA UZORKA PLJUVAČKE I ANALIZE PLJUVAČKE

Uzorak pljuvačke se uzimao u istom vremenskom periodu (od 9 do 10 sati prije podne). Subjekt nije pio, niti jeo, niti prao zube najmanje dva sata prije uzimanja uzorka. Uzimanje uzorka je potpuno bezbolna procedura. Pljuvačka se uzimala po nestimulisanoj metodi, tako da je subjekt zadržavao izlučenu pljuvačku u ustima 3 minute i zatim je ispljunuo svu pljuvačku u sterilnu posudu. Količina nestimulisane izlučene pljuvačke mjerila se gravimetrijski u mililitrima [167]. Dio uzorka se odvojio u sterilnu posudicu za mikrobiološko istraživanje tj. za analizu oralne mikrobiote, pomoću metode sekvenciranja nove generacije i poslao na analizu Nacionalnom laboratoriju za zdravlje, okolinu i hranu (NLZOH) Maribor. Iz preostalog dijela uzorka izmjerena je vrijednost pH pljuvačke (pomoću testne trake „SimplexHealth“ (SimplexHealth, Wollaston, Ujedinjeno kraljevstvo).

4.4. SEKVENCIRANJE UZORKA PLJUVAČKE

Dio uzorka pljuvačke za mikrobiološku analizu tj. analizu oralne mikrobiote sa sekvenciranjem nove generacije je poslan u sterilnoj posudi Odjelu za mikrobiološka ispitivanja Nacionalnog laboratorija za zdravlje, okolinu i hranu (NLZOH) Maribor. Cjelokupna DNK je bila iz uzoraka pljuvačke izolovana sa komercijalnim kompletom MasterPureComplete DNA and RNA Purification Kit (LGC Biosearch Technologies, London, Ujedinjeno kraljevstvo). Sastav bakterijskih zajednica je određen metodom amplikon sekvenciranja V3V4 varijabilne regije

gena za 16S rRNA. Knjižnice su bile pripremljene po prijedlogu 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, Kalifornija, SAD) sa upotrebom početnih nukleotida Bakt_341F (5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')-Bakt_805R (5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3'). Kvalitet pripremljenih knjižnica je provjeren na aparatu BioAnalyzer komercijalnim kompletom High Sensitivity DNA kit (Agilent, Kalifornija, SAD). Sekvenciranje se odvijalo na platformi Illumina NextSeq tehnologijom čitanja 2x300 baznih parova. Kvalitativna analiza sirovih sekvencijalnih čitanja, raspored ASV (eng. Amplicon Sequencing Variants) i određivanje taksonomije su bili urađeni u programu mothur (v.1.48.0). Taksonomija je bila dodijeljena na osnovu RDP referentne baze podataka (v.18).

4.5. ANKETE

U istraživanju subjekti su ispunjavali dvije ankete. Roditelji/staratelji su ispunjavali ankete ako su subjekti bili mlađi od 15 godina, ako su stariji od 15 godina ankete su ispunjavali sami.

Prva anketa je u vezi sa kontrolom astme (ACT anketa, Prilog) i bila je ispunjavana prilikom pedijatrijskog pregleda, druga je u vezi sa pridobivanjem podataka o higijensko-dijetetskom režimu subjekta i informacije o posjeti stomatologu (Prilog) koja je bila ispunjavana prilikom stomatološkog pregleda.

4.6. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

Statistička analiza je napravljena pomoću programa IBM SPSS 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, SAD). Podaci su bili najprije uređeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrijednost, standardna devijacija, standardna greška i raspršenost (varijansa)). Da bi se ocijenila normalnost raspoređenosti podataka napravljen je Kolmogorov-Smirnov test.

Za analizu demografskih podataka upotrijebljen je Hi-kvadrat test, odnosno t-test. Za analizu podataka povezanosti između astme (tj. podgrupa astme) i numeričkih podataka, koji su dobijeni stomatološkim pregledom, upotrijebljen je Mann-Whitney U test ili nezavisni t-test, u zavisnosti od raspodjele podataka. Za atributivne podatke upotrijebljen je Mann-Whitney U test ili Hi-kvadrat test, u zavisnosti od raspodjele podataka. Uticaj trajanja astme na varijable koje su dobijene stomatološkim pregledom analizirane su pomoću Spearmanove ili Pearsonove korelacije. Korelacija funkcionalnih testova (FVC, FEV1, FEV1/FVC, PD20, FeNO), ACT

ankete i doze stalne terapije na indikatore oralnog zdravlja upotrijebljena je Spearmanova korelacija

Za analizu podataka iz stomatološke ankete i poređenja između grupa upotrijebljen je Hi-kvadrat test.

Za sve nabrojane statističke testove smo smatrali da je prisutna statistička razlika ako je p vrijednost bila $\leq 0,05$.

Statistička analiza podataka sekvenciranja mikrobiote iz pljuvačke:

Statistička analiza i vizualizacija podataka napravljeni su u okruženju R (v.4.2.2) sa pripadajućim paketima „vegan” i „ggplot2” [168].

Za poređenje raznolikosti mikrobiote između grupe sa astmom i kontrolne grupe upotrijebljeni su AMOVA i ANOSIM test, sa statističkom razlikom $p \leq 0,05$ (rezultati su predstavljeni grafom NMDS i Bray-Curtis udaljenošću). Raznolikost mikrobiote je poređena pomoću Chao indeksa raznolikosti i ujednačenost zajednice *Shannon* indeksom ujednačenosti).

Za poređenje zastupanosti bakterijskih koljena između grupa, upotrijebljen je Wilcoxon rank-sum test.

LEfSe statistički test je upotrijebljen za identifikaciju diferencijalno zastupljenih rodova između grupe sa astmom i kontrolne grupe.

Statistički test PERMANOVA upotrijebljen je za provjeravanje korelacija između indikatora oralnog zdravlja i strukture bakterijske zajednice pljuvačke.

5. REZULTATI

Uticaj astme i antiastmatske terapije kod djece je istraženo kod 100 djece sa astmom i 50 zdrave djece, kao kontrolna grupa.

5.1. DEMOGRAFSKI PODACI

U istraživanju je bilo pregledano 100 djece sa astmom, starosti od 6 do 18 godina, od toga je bilo 62 (62%) dječaka i 38 (38%) djevojčica. U kontrolnoj grupi (zdrava djeca) je pregledano 50 djece, starosti od 6 do 18 godina, od toga je bilo 31 (62%) dječak i 19 (38%) djevojčica. Deskriptivna analiza podataka je pokazala da raspodjela podataka, za obje grupe ($p < 0,01$), nije bila normalna. Hi-kvadrat test ($p = 0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 3). Deskriptivna statistička analiza podataka za starost, za obje grupe, je pokazala da je raspodjela podataka ($p = 0,2$) normalna; srednja starost je bila 12 godina. T-test ($p = 0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 3).

Tabela 3: Starosna i spolna distribucija pregledane djece u grupi sa astmom i kontrolnoj grupi.

	djeca sa astmom		kontrolna grupa	
starost (u godi- nama)	M	Ž	M	Ž
6	3	3	1	1
7	3	2	2	1
8	7	4	4	2
9	2	3	1	1
10	8	4	4	2
11	5	2	3	1
12	7	2	3	2
13	6	1	2	1
14	5	6	3	3
15	6	2	3	1
16	2	4	1	2
17	4	2	2	1
18	4	3	2	1
zajedno (%)	62 (62%)	38 (38%)	31 (62%)	19 (38%)
zajedno	100		50	
srednja starost (u godinama)	12		12	
p vrijednost (poređenja starosti)	*0,8			
p vrijednost (poređenja iz- među spolova)	**0,8			

Legenda tabele 3: M- muški spol; Ž- ženski spol; *t-test; **Hi-kvadrat test

5.2. OSOBINE ASTME

U istraživanju su pregledani pacijenti kod kojih je dijagnostikovana astma od 2011. godine. Pacijenti su imali dijagnostikovanu astmu koja je trajala od 1 do 12 godina (Tabela 4). Deskriptivna analiza podataka je pokazala da raspodjela podataka ($p=0,01$) nije normalna. Medijana je bila 5 i interkvartilni rang je bio 6.

Pregledana su djeca koja su imala dijagnostikovanu alergijsku ili nealergijsku astmu. U istraživanju je sudjelovalo 86 (86%) djece sa alergijskom astmom i 14 (14%) sa nealergijskom astmom.

Stalnu terapiju je imalo 51 (59,3%) djece sa alergijskom astmom i 10 (71,4%) djece sa nealergijskom astmom (Tabela 5). Hi-kvadrat test ($p=0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 5)

U istraživanju je bilo zabilježeno da li su djeca sa astmom imali dodatnu terapiju bronhodilatatorima u zadnjem mjesecu prije istraživanja. 43 (50%) djece sa alergijskom astmom su imali dodatnu terapiju i 6 (42,9%) djece s nealergijskom astmom (Tabela 5). Hi-kvadrat test ($p=0,6$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 5).

Tabela 4: Trajanje astme (godine).

trajanje astme (godine)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
broj djece (%)	17 (17%)	3 (3%)	9 (9%)	11 (11%)	11 (11%)	10 (10%)	6 (6%)	6 (6%)	6 (6%)	6 (6%)	13 (13%)	2 (2%)

Tabela 5: Broj djece sa astmom u odnosu na fenotip i terapiju.

terapija	alergijska astma (N=86)	nealergijska astma (N=14)	p*
Stalna terapija sa inhalacijskim kortikosteroidima	51 (59,3%)	10 (71,4%)	*0,4
Bronhodilatatori u zadnjem mjesecu	43 (50%)	6 (42,9%)	*0,6

Legenda tabele 5: N- broj djece po grupama (postotak u zagradi); *p- p vrijednosti Hi-kvadrat testa poređenja između alergijske i nealergijske astme.

5.2.1. KOŽNO ALERGOLOŠKO TESTIRANJE

Prilikom pedijatrijskih pregleda urađeni su kožno alergijski prick testovi i alergija se utvrdila na osnovu prisutne urtike. Najviše djece je imalo alergiju na dva alergena (kod 36 djece; 41,8% djece sa alergijskom astmom), na tri alergena (kod 27 djece; 31,3 % djece sa alergijskom astmom) i na jedan alergen (kod 20 djece; 23,3% djece sa alergijskom astmom). Po jedno dijete (1,2% djece sa alergijskom astmom) je imalo alergiju na četiri, pet odnosno sedam alergena. Najčešći alergeni su bili grinje (kod 65 djece; 75,5% djece sa alergijskom astmom), mačka (kod 38 djece; 44,2% djece sa alergijskom astmom), trava (kod 35 djece; 40,6% djece sa alergijskom astmom), na polen drveća (jasen, jova) (kod 12 djece; 13,9% djece sa alergijskom astmom), na polen breze (kod 7 djece; 8,1% djece sa alergijskom astmom), lješnjak (kod 6 djece; 7% djece sa alergijskom astmom), pas i ambrozija (kod 5 djece; 5,8% djece sa alergijskom astmom).

5.2.2. MJERENJE UKUPNOG IgE, SPECIFIČNIH IgE, IgA, IgG I IgM

Svim ispitanicima iz grupe sa astmom izmjerene su vrijednosti ukupnog IgE i specifičnih IgE te vrijednosti IgA, IgG i IgM u krvi.

5.2.2.1. Vrijednosti ukupnih IgE

Deskriptivna analiza vrijednosti ukupnih IgE pokazala je da su vrijednosti bile od 15,1 kU/l do 4.395 kU/L. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 391,5 i interkvartilni rang je bio 588 (Tabela 6).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti ukupnih IgE bile su od 15,1 kU/L do 4.395 kU/L; Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 416 i interkvartilni rang je bio 567. U grupi s nealergijskom astmom vrijednosti ukupnog IgE bile su od 16,5 kU/L do 1.822 kU/L. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 278 i interkvartilni rang 806. Mann-Whitney U test ($p = 0,3$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 6).

b) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,2$; $p = 0,08$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti ukupnih IgE i trajanjem astme.

5.2.2.2. Vrijednosti specifičnih IgE

Vrijednosti specifičnih IgE za travu bile su od 0,85 kU/L do 246 kU/L; za grinje od 0,47 kU/L do 312 kU/L; za mačku od 0,38 kU/L do 991 kU/L; za brezu od 0,66 kU/L do 355 kU/L; za jovu od 0,76 kU/L do 100 kU/L; za psa od 0,4 kU/L do 212 kU/L; za ambroziju od 0,58 kU/L do 111 kU/L; za lješnjak od 0,57 kU/L do 240 kU/L; za osu 3,28 kU/L i za pčelu 1,73 kU/L.

5.2.2.3. Vrijednosti IgA

Deskriptivna analiza vrijednosti IgA je pokazala da su vrijednosti bile od 0,1 g/L do 2,84 g/L. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,13 i interkvartilni rang je bio 0,92 (Tabela 6).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti IgA su bile od 0,1 g/L do 2,84 g/L. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 1,3 g/L. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti IgA su bile od 0,48 g/L do 1,77 g/L. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 1,1 g/L. Nezavisni t-test ($p = 0,3$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 6).

b) Pearsonova korelacija ($R_s = -0,04$; $p = 0,7$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti IgA i trajanja astme.

5.2.2.4. Vrijednosti IgG

Deskriptivna analiza vrijednosti IgG je pokazala da su vrijednosti bile od 4,73 g/L do 71 g/L. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 10,5 i interkvartilni rang je bio 2,9 (Tabela 6).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 4,73 g/L do 71 g/L. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 10,5 i interkvartilni rang je bio 3,1. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 6,55 g/L do 12 g/L. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 9,9 g/L. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 6).

b) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,08$; $p = 0,5$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti IgG i trajanja astme.

5.2.2.5. Vrijednosti IgM

Deskriptivna analiza vrijednosti IgM je pokazala da su vrijednosti bile od 0,25 g/L do 2,1 g/L. Raspodjela podataka ($p=0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 1 g/L (Tabela 6).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,25 g/L do 2,1 g/L. Raspodjela podataka ($p= 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 1 g/L. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,55 g/L do 1,59 g/L. Raspodjela podataka ($p= 0,07$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 1 g/L. Nezavisni t-test ($p= 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 6).

b) Pearsonova korelacija ($R_s= -0,08$; $p= 0,5$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti IgM i trajanja astme.

Tabela 6: Vrijednosti laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa astmom.

serumske vrijednosti	najniža vrijednost	najviša vrijednost	medijana	interkvartilni rang	p*
Ukupni IgE (kU/L)	15,1	4.395	391,5	588	0,3
IgA (g/L)	0,1	2,84	1,13	0,92	0,3
IgG (g/L)	4,73	71	10,5	2,9	0,5
IgM (g/L)	0,25	2,1	0,9	0,51	0,9

Legenda tabele 6: Ig- serumski imunoglobulin; *p- p vrijednosti poređenja između alergijske i nealergijske astme.

5.2.3. MJERENJE FUNKCIJE PLUĆA

5.2.3.1. FORSIRANI VITALNI KAPACITET

Deskriptivna analiza podatkova je pokazala da su bile vrijednosti od 62% do 129%. Raspodjela podataka ($p= 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 95,7% (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 62% do 129%. Raspodjela podataka ($p= 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 96%. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 77% do 120%. Raspodjela podataka ($p= 0,2$) je

bila normalna. Srednja vrijednost je bila 93,6%. Nezavisni t-test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 7).

b) Pearsonova korelacija ($R_s = 0,02$; $p = 0,9$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti FVC i trajanjem astme.

5.2.3.2. FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi izdaha)

Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 64% do 129%. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 93,9% (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 64% do 129%. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 94,3%. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 74% do 116%. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 91,3%. Nezavisni t-test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 7).

b) Pearsonova korelacija ($R_s = -0,05$; $p = 0,6$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti FEV1 i trajanjem astme.

5.2.3.3. INDEKS OPSTRUKCIJE (FEV1/FVC)

Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 65% do 100%. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 85,9% (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 65% do 100%. Raspodjela podataka ($p = 0,08$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 85,9%. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 69% do 100%. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 85,9%. Nezavisni t-test ($p = 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 7).

b) Pearsonova korelacija ($R_s = -0,09$; $p = 0,4$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti FEV1/FVC i trajanjem astme.

5.2.3.4 PD20mg (test bronhijalne reaktivnosti)

Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 3,77. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,1 i interkvartilni rang je bio 0,35 (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 3,77. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,08 i interkvartilni rang je bio 0,2. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,1 do 2,9. Raspodjela podataka ($p = 0,08$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 0,8. Mann-Whitney U test ($p = 0,05$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa djece sa alergijskom astmom ima niže vrijednosti od grupe s nealergijskom astmom, odnosno više izraženu hiperreaktivnost bronhija (Tabela 7).

b) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,03$; $p = 0,8$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti PD20mg i trajanjem astme.

5.2.3.5. FeNO (nivo azotnog oksida u izdahnutom vazduhu)

Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 2 ppb (eng. parts per bilion-dijelova na milijardu) do 397 ppb. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 45 i interkvartilni rang je bio 68 (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 3 ppb do 397 ppb. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 51,5 i interkvartilni rang je bio 69. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 2 ppb do 185 ppb. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 17 i interkvartilni rang je bio 26. Mann-Whitney U test ($p = 0,03$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa alergijskom astmom ima veće vrijednosti od grupe s nealergijskom astmom (Tabela 7).

b) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,3$; $p = 0,005$) je utvrdila da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti FeNO i trajanjem astme.

5.2.4. OCJENA UREĐENOSTI OBOLJENJA ODNOSNO NADZORA NAD ASTMOM (ACT anketa)

Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 13 do 25. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 22 i interkvartilni rang je bio 6 (Tabela 7).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 13 do 25. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 22 i interkvartilni rang 6. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 17 do 25. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 23 i interkvartilni rang je bio 8. Mann-Whitney U test ($p = 0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 7).

b) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,09$; $p = 0,4$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti ACT ankete i trajanjem astme.

5.2.5. ANTIASTMATIČKA TERAPIJA

61 djeteta (61%) uzimalo je stalnu antiastmatičku terapiju (od toga je 37 (59,7%) bilo muških), 39 djece (39%) su bili bez stalne terapije (od toga je 25 (64,1%) bilo muških).

a) U grupi djece sa alergijskom astmom stalnu terapiju je uzimalo 51 djeteta (59,3% od djece koja ima alergijsku astmu). U grupi djece s nealergijskom astmom stalnu terapiju je uzimalo 10 djece (71,4% djece koja ima alergijsku astmu). Hi-kvadrat test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa.

b) Deskriptivna analiza podataka doze IKS, koja je izražena kao klinički ekvivalent Budezonida pokazala je da su vrijednosti bile od 69 do 1.526. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 160 i interkvartilni rang je bio 100 (Tabela 7).

c) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti doze IKS su bile od 69 do 763. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 160 i interkvartilni rang je bio 60. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 80 do 1.526. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 200 i interkvartilni rang je bio 180. Mann-Whitney U test ($p = 0,06$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 7).

c) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,06$; $p = 0,6$) je utvrdila da ne postoji korelacija između uzimanja stalne terapije i trajanjem astme.

5.2.6. UZIMANJE BRONHODILATATORA U ZADNJEM MJESECU

49 djece (49%) sa astmom (od toga je 32 (65,3%) muških) je koristilo bronhodilatatore u zadnjem mjesecu.

a) U grupi djece sa alergijskom astmom bronhodilatatore u zadnjem mjesecu je koristilo 43 djece (50%), u grupi djece s nealergijskom astmom bronhodilatatore u zadnjem mjesecu je koristilo 6 djece (42,9%). Hi-kvadrat test ($p=0,6$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa.

b) U grupi djece sa stalnom terapijom bronhodilatatore u zadnjem mjesecu je koristilo 26 djece (42,6%), u grupi bez stalne terapije bronhodilatatore je koristilo 23 djece (59%). Hi-kvadrat test ($p=0,1$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa.

Tabela 7: Vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom

funkcionalni nalaz	najniže vrijednosti	najviše vrijednosti	medijana	interkvartilni rang	p*
FVC (%)	62	129	95,5	19	0,5
FEV1 (%)	64	129	93	18	0,4
FEV1/FVC (%)	65	100	86	12	0,9
PD20 (mg)	0	3,77	0,1	0,35	0,05
FeNO (ppb)	2	397	45	68	0,03
ACT (broj tački)	13	25	22	6	0,8
ekvivalent Budezonida (mcg)	69	1,526	160	100	0,06

Legenda tabele 7: FVC- forsirani vitalni kapacitet; FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi izdaha; FEV1/FVC- Tiffenau indeks; PD20mg- vrijednosti bronhoprovokacijskog testa metaholinom; FeNO- nivo azotnog oksida u izdahnutom vazduhu; ACT- anketa; ekvivalent Budezonida- klinički ekvivalent IKS: *p- p vrijednost poređenja između alergijske i nealergijske astme.

5.3. STOMATOLOŠKI PREGLED

5.3.1. MJERENJE kip/KIP INDEKSA

5.3.1.1. k/K komponenta

a) Deskriptivna analiza u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti k/K komponente bile od 0 do 12. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 2. Deskriptivna analiza u kontrolnoj grupi je pokazala da su vrijednosti k/K komponente bile od 0 do 5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Mann-Whitney U ($p = 0,003$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti k/K komponente od kontrolne grupe (Tabela 8).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 12. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 1. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 4. Raspodjela podataka ($p = 0,03$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,5 i interkvartilni rang je bio 2. Mann-Whitney U test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0 do 8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 2. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 12. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 2. Mann-Whitney U test ($p = 0,6$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 12. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 2. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 7. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 1. Mann-Whitney U test ($p = 0,3$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,2$; $p = 0,1$) je utvrdila da ne postoji korelacija između vrijednosti k/K komponente i trajanja astme (Tabela 8).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između k/K komponente i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,09$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između k/K komponente i vrijednosti FVC;
- ($R_s = 0,2$; $p = 0,08$) nije utvrđeno da postoji korelacija između k/K komponente i vrijednosti FEV1;
- ($R_s = 0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti k/K komponente i vrijednosti FEV1/FVC;
- ($R_s = -0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti k/K komponente i vrijednosti PD20mg;
- ($R_s = 0,2$; $p = 0,03$) utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti k/K komponente i vrijednosti FeNO;
- ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti k/K komponente i vrijednosti ACT ankete (Tabela 8).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,1$; $p = 0,5$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti k/K komponente i ekvivalentom Budezonida (Tabela 8).

5.3.1.2. e/E komponenta

a) Deskriptivna analiza u grupi sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,04$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti e/E komponente od kontrolne grupe (Tabela 8).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 4. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0 do 3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna.

Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,1$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore vrijednosti su bile od 0 do 4. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,08$; $p = 0,4$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i trajanja astme (Tabela 8).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između e/E komponente i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = -0,08$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i vrijednosti FVC;

- ($R_s = -0,02$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = 0,06$; $p = 0,6$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = -0,09$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i PD20mg;

- ($R_s = 0,2$; $p = 0,1$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i FeNO;

- ($R_s = 0,06$; $p = 0,6$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i vrijednosti ACT ankete (Tabela 8).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,2$; $p = 0,1$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti e/E komponente i ekvivalentom Budezonida (Tabela 8).

5.3.1.3. p/P komponenta

a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p = 0,03$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 4. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 0 do 4. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 1. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti p/P komponente od kontrolne grupe (Tabela 8).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 9. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 4. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 4,21. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 4. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 9. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 2 i interkvartilni sektor je bio 4. Mann-Whitney U test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 9. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 3 i interkvartilni rang je bio 4. U grupi djece koja nije upotrebljavala bronhodilatatore vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 4. Mann-Whitney U test ($p = 0,2$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,03$; $p = 0,8$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i trajanja astme (Tabela 8).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između p/P komponente i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti FVC;

- ($R_s = 0,2$; $p = 0,07$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti FEV1;
 - ($R_s = 0,08$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti FEV1/FVC;
 - ($R_s = 0,007$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti PD20mg;
 - ($R_s = 0,09$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti FeNO;
 - ($R_s = 0,2$; $p = 0,04$) utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti p/P komponente i vrijednosti ACT ankete (Tabela 8).
- g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,3$; $p = 0,03$) je utvrdila da postoji pozitivna korelacija između p/P komponente i ekvivalenta Budezonida (Tabela 8).

5.3.1.4. kip/KIP INDEKS

- a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 14. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 4,5 i interkvartilni rang je bio 6. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 0 do 5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 2. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veći indeks od kontrolne grupe (Tabela 8).
- b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 6. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 2 do 14. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 5,6. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).
- c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0 do 14. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 6. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p = 0,03$) nije bila normalna.

Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 6. Mann-Whitney U test ($p=0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 13. Raspodjela podataka ($p=0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 6. U grupi djece koja nije upotrebljavala bronhodilatatore vrijednosti su bile od 0 do 14. Raspodjela podataka ($p=0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 4 i interkvartilni rang je bio 5. Mann-Whitney U test ($p=0,7$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 8).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,007$; $p=0,9$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i trajanja astme (Tabela 8).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,1$; $p=0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FVC;

- ($R_s = 0,2$; $p=0,03$) utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = 0,1$; $p=0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = -0,2$; $p=0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti PD20mg;

- ($R_s = 0,01$; $p=0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i FeNO;

- ($R_s = 0,1$; $p=0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i ACT ankete (Tabela 8).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,2$; $p=0,2$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i ekvivalenta Budezonida (Tabela 8).

5.3.2. MJERENJE EROZIJA PO BEWE SISTEMU

a) U grupi djece sa astmom samo 5 djece (5%) je imalo registrovane erozije (u drugom sekstantu) koje su ocijenjene po BEWE sistemu sa ocjenom 1 (početni gubitak površine gleđi). Deskriptivna analiza podataka je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 1. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,1$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

b) Sve petero djece s zabilježenim erozijama su imali alergijsku astmu, vrijednosti su bile od 0 do 1. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

c) Svo petero djece s zabilježenim erozijama su imali stalnu terapiju, vrijednosti su bile od 0 do 1. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,07$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

d) Od 5 djece s zabilježenim erozijama 3 (60% zabilježenih erozija) su upotrebljavali bronhodilatatore u zadnjem mjesecu. U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore i koja ih nisu upotrebljavala vrijednosti su bile iste tj. od 0 do 1. Raspodjela podataka, za obe grupe ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana, za obe grupe je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0. Mann-Whitney U test ($p = 0,6$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,03$; $p = 0,8$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između BEWE erozija i vrijednost funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = -0,01$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti FVC;

- ($R_s = -0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = 0,07$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti FEV1/FVC;
 - ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti PD20mg;
 - ($R_s = -0,06$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti FeNO;
 - ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).
- g) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,02$; $p = 0,9$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti BEWE erozija i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.3.3. MJERENJE OHI-S INDEKSA

5.3.3.1. DI-S indeks

- a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0,3 do 1,5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,8 i interkvartilni rang je bio 0,3. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti DI-S indeksa od kontrolne grupe (Tabela 9).
- b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,2 do 1,5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,8 i interkvartilni rang je bio 0,3. U grupi s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,5 do 1,3. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 0,9. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).
- c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0,2 do 1,5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 0,5. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0,3 do 1. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,7 i interkvartilni rang je bio 0,3. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$)

je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa stalnom terapijom ima veće vrijednosti DI-S indeksa od grupe bez stalne terapije (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0,5 do 1,5. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,8 i interkvartilni rang je bio 0,3. U grupi djece koja nije upotrebljavala bronhodilatatore vrijednosti su bile od 0,2 do 1,5. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,8 i interkvartilni rang je bio 0,5. Mann-Whitney U test ($p = 0,6$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,4$; $p < 0,01$) je utvrdila da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti indeksa i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između indeksa i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FVC;

- ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = -0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti PD20;

- ($R_s = -0,007$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FeNO;

- ($R_s = -0,08$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,02$; $p = 0,9$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.3.3.2. CI-S indeks

a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. U kontrolnoj grupi sve vrijednosti su bile 0. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti indeksa od kontrolne grupe (Tabela 9).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 0,2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p = 0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p = 0,2$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p = 0,02$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa koja je upotrebljavala bronhodilatatore ima veće vrijednosti od grupe koja ih nije upotrebljavala (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,07$; $p = 0,5$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti CI-S indeksa i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između indeksa i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FVC;

- ($R_s = 0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1;
 - ($R_s = -0,05$; $p = 0,6$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1/FVC;
 - ($R_s = 0,02$; $p = 0,91$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti PD20mg;
 - ($R_s = 0,06$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FeNO;
 - ($R_s = 0,02$; $p = 0,8$) nije dokazano da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).
- g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,06$; $p = 0,7$) nije utvrdila da postoji korelacija između indeksa i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.3.3.3. OHI-S indeks

- a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom pokazala je da su vrijednosti bile od 0,1 do 1,8. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,9 i interkvartilni rang je bio 0,4. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 0 do 0,3. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti od kontrolne grupe (Tabela 9).
- b) U grupi sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,1 do 1,8. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,9 i interkvartilni rang je bio 0,4. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,5 do 1,5. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) je bila normalna. Srednja vrijednost je bila 0,9. Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).
- c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0,1 do 1,8. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 0,5. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0,3 do 1,2. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,8 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$)

je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa stalnom terapijom ima veće vrijednosti od grupe bez stalne terapije (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0,1 do 1,8. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 0,9 i interkvartilni rang je bio 0,5. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0,2 do 1,5. Raspodjela podataka ($p = 0,06$) bila je normalna. Srednja vrijednost je bila 0,9. Mann-Whitney U test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,4$; $p < 0,01$) je utvrdila da postoji pozitivna korelacija između vrijednosti indeksa i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između indeksa i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = -0,02$; $p = 0,8$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FVC;

- ($R_s = -0,07$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = -0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = -0,06$; $p = 0,6$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti PD20mg;

- ($R_s = 0,09$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FeNO;

- ($R_s = -0,005$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,05$; $p = 0,7$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.3.4 MJERENJE GINGIVALNOG INDEKSA PO LÖE- SILNESS METODI

a) Rezultati su pokazali da u grupi djece sa astmom, samo četvero djece (4%) su imali „zdravu gingivu“ (ocjena indeksa 0), 55 djece (55%) su imali blagu inflamaciju (ocjena indeksa 1) i 41 dijete (41%) je imalo umjerenu inflamaciju (ocjena indeksa 2). U kontrolnoj grupi sva djeca su imala „zdravu gingivu“ (ocjena indeksa 0). Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 1. U kontrolnoj grupi su sve vrijednosti bile 0. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa sa astmom ima veće vrijednosti gingivalnog indeksa (Tabela 9).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 1. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 1 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 1. Mann-Whitney U test ($p = 0,4$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom i bez stalne terapije vrijednosti su bile od 0 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 1. Mann-Whitney U test ($p = 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 1 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 2 i interkvartilni rang je bio 1. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore vrijednosti su bile od 0 do 2. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 1. Mann-Whitney U test ($p = 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa koja je upotrebljavala bronhodilatatore ima veće vrijednosti indeksa (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,01$; $p = 0,9$) nije utvrdila da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između indeksa i vrijednostima funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FVC;

- ($R_s = 0,07$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = -0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = 0,07$; $p = 0,6$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti PD20mg;

- ($R_s = -0,07$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti FeNO;

- ($R_s = -0,08$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između vrijednosti indeksa i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,7$; $p < 0,01$) je utvrdila da postoji pozitivna korelacija između gingivalnog indeksa i CI-S indeksa.

h) Spearmanova korelacija ($R_s = 0,03$; $p = 0,8$) nije utvrdila korelaciju između vrijednosti indeksa i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.4. PLJUVAČKA

5.4.1. KOLIČINA PLJUVAČKE U ml

a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom je pokazala da su vrijednosti bile od 0,5 ml do 1,8 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,2 i interkvartilni rang je bio 0,6. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 2 ml do 2,9 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,03$) nije bila normalna. Medijana je bila 2,5 i interkvartilni rang je bio 0,4. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Kontrolna grupa ima veće vrijednosti od grupe sa astmom (Tabela 9).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,5 ml do 1,8 ml. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,4 i interkvartilni rang je bio 0,6. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 0,5 ml do 1,6 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,2$) bila je normalna. Srednja vrijednost je bila 1,1 ml (Tabela 6). Mann-Whitney U test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 0,5 ml do 1,6 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1 i interkvartilni rang je bio 0,8. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 1 ml do 1,8 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,5 i interkvartilni rang je bio 0,2. Mann-Whitney U test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa bez stalne terapije ima veće vrijednosti od grupe sa stalnom terapijom (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0,5 ml do 1,6 ml. Raspodjela podataka ($p < 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,4 i interkvartilni rang je bio 0,6. U grupi djece koja nije upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 0,5 ml do 1,8 ml. Raspodjela podataka ($p = 0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 1,3 i interkvartilni rang je bio 0,6. Mann-Whitney U test ($p = 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,4$; $p < 0,01$) je utvrdila da postoji negativna korelacija između vrijednosti količine pljuvačke i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,08$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti FVC;

- ($R_s = 0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti FEV1;

- ($R_s = 0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti FEV1/FVC;

- ($R_s = 0,09$; $p = 0,4$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti PD20mg;

- ($R_s = 0,002$; $p = 0,9$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti FeNO;

- ($R_s = 0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između količine pljuvačke i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).

g) Spearmanova korelacija ($R_s=0,1$; $p=0,4$) nije utvrdila korelacije između količine pljuvačke i ekvivalenta Budezonida (Tabela 9).

5.4.2. pH VRIJEDNOST PLJUVAČKE

a) Deskriptivna analiza podataka u grupi djece sa astmom pokazala je da su vrijednosti bile od 5,75 do 7. Raspodjela podataka ($p=0,02$) nije bila normalna. Medijana je bila 6,25 i interkvartilni rang je bio 0,8. U kontrolnoj grupi vrijednosti su bile od 7 do 7,5. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 7 i interkvartilni rang je bio 0,25. Mann-Whitney U test ($p<0,01$) je utvrdio da postoji statistička razlika između grupa. Kontrolna grupa ima veće pH vrijednosti od grupe sa astmom (Tabela 9).

b) U grupi djece sa alergijskom astmom vrijednosti su bile od 5,75 do 7. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 6,25 i interkvartilni rang je bio 0,75. U grupi djece s nealergijskom astmom vrijednosti su bile od 5,75 do 7. Raspodjela podataka ($p=0,2$) bila je normalna. Medijana je bila 6,25 i interkvartilni rang je bio 0,56. Mann-Whitney U test ($p=0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 9).

c) U grupi djece sa stalnom terapijom vrijednosti su bile od 5,75 do 6,5. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 6,25 i interkvartilni rang je bio 0,5. U grupi djece bez stalne terapije vrijednosti su bile od 6,25 do 7. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 6,75 i interkvartilni rang je bio 0,5. Mann-Whitney U test ($p<0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa bez stalne terapije ima više pH vrijednosti od grupe sa stalnom terapijom (Tabela 9).

d) U grupi djece koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 5,75 do 7. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 6 i interkvartilni rang je bio 1. U grupi djece koja nisu upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu vrijednosti su bile od 5,75, do 7. Raspodjela podataka ($p<0,01$) nije bila normalna. Medijana je bila 6,25 i interkvartilni rang je bio 0,75. Mann-Whitney U test ($p=0,04$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa koja nije upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu je imala više pH vrijednosti od grupe koja ih je upotrebljavala (Tabela 9).

e) Spearmanova korelacija ($R_s=0,1$; $p=0,2$) nije utvrdila da postoji korelacija između pH vrijednosti i trajanja astme (Tabela 9).

f) Pomoću Spearmanove korelacije utvrđeno je da li postoji korelacija između pH pljuvačke i vrijednosti funkcionalnih nalaza kod pacijenata sa astmom:

- ($R_s = 0,04$; $p = 0,7$) nije utvrđeno da postoji korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti FVC;
- ($R_s = 0,1$; $p = 0,2$) nije utvrđeno da postoji korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti FEV1;
- ($R_s = 0,07$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti FEV1/FVC;
- ($R_s = 0,09$; $p = 0,5$) nije utvrđeno da postoji korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti PD20mg;
- ($R_s = 0,1$; $p = 0,3$) nije utvrđeno da postoji korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti FeNO;
- ($R_s = 0,3$; $p = 0,01$) utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija između pH vrijednosti i vrijednosti ACT ankete (Tabela 9).

g) Spearmanova korelacija ($R_s = -0,3$; $p = 0,05$) je utvrdila da postoji negativna korelacija između pH vrijednosti i ekvivalenta Budesonida (Tabela 9).

Tabela 8: Poređenje k/K, e/E, p/P komponente, kip/KIP indeksa, između djece sa astmom i kontrolne grupe, te korelacije između testova plućne funkcije, ACT ankete i doze stalne terapije sa komponentama.

Parameter		k/K ¹ medijana (IKR)	p ²	e/E ³ medijana (IKR)	p ⁴	p/P ⁵ medijana (IKR)	p ⁶	indeks ⁷ medijana (IKR)	p ⁸
astma (N=100)		0 (2)	0,003	0 (0)	0,9	4 (4)	< 0,01	4,5 (6)	< 0,01
kontrola (N=50)		0 (0)		0 (0)		0 (1)		0 (2)	
oblik astme	alergijska (N=86)	0 (1)	0,4	0 (0)	0,1	4 (4)	0,5	4 (6)	0,5
	nealergijska (N=14)	0,5 (2)		0 (0)		4 (5)		5 (6)	
stalna terapija	DA (N=61)	0 (2)	0,6	0 (0)	0,1	4 (4)	0,4	4 (6)	0,9
	NE (N=39)	0 (2)		0 (0)		2 (4)		4 (6)	
bronhodil ator	DA (N=49)	0 (2)	0,3	0 (0)	0,5	3 (4)	0,2	4 (6)	0,7
	NE (N=51)	0 (1)		0 (0)		4 (4)		4 (5)	

Tabela 8 (Nastavak): Poređenje k/K, e/E, p/P komponente, kip/KIP indeksa, između djece sa astmom i kontrolne grupe, te korelacije između testova plućne funkcije, ACT ankete i doze stalne terapije sa komponentama.

korelacije ⁹				
	k/K ¹ Rs ¹⁰ (p) ¹¹	e/E ³ Rs ¹⁰ (p) ¹¹	p/P ⁵ Rs ¹⁰ (p) ¹¹	indeks ⁷ Rs ¹⁰ (p) ¹¹
Trajanje astme	-0,2 (0,1)	0,08 (0,4)	0,03 (0,8)	-0,007 (0,9)
FVC (%)	0,09 (0,4)	-0,08 (0,4)	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)
FEV1 (%)	0,2 (0,08)	-0,02 (0,9)	0,2 (0,07)	0,2 (0,03)
FEV1/FVC (%)	0,1 (0,3)	0,06 (0,6)	0,08 (0,5)	0,1 (0,2)
PD20 (mg)	-0,1 (0,2)	-0,09 (0,4)	0,007 (0,9)	-0,2 (0,2)
FeNO (ppb)	0,2 (0,03)	0,2 (0,1)	0,09 (0,4)	0,01 (0,9)
ACT (tačke)	-0,1 (0,3)	0,06 (0,6)	0,2 (0,04)	0,1 (0,3)
Budesonid ekvivalent (mcg)	-0,1 (0,5)	0,2 (0,1)	0,3 (0,03)	0,2 (0,2)

Legenda tabele 8: IKR – interkvartilni rang; ¹ karies komponenta (mliječnih i stalnih zuba), ² p vrijednosti poređivanja k/K komponente između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ³ ekstrakcije komponenta (mliječnih i stalnih zuba), ⁴ p vrijednosti poređivanja e/E komponente između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁵ plombe komponenta (mliječnih i stalnih zuba), ⁶ p vrijednosti poređivanja p/P komponente između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁷ kip/KIP indeks, ⁸ p vrijednosti poređivanja kip/KIP indeksa između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁹ korelacije plućnih testova, ACT ankete i doze stalne terapije između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme.

Tabela 9: Poređenje oralnih indikatora zdravlja između djece sa astmom i kontrolne grupe, te korelacije između testova plućne funkcije, ACT ankete i doze stalne terapije sa indikatorima.

parametar		BEWE ¹ medijana (IKR)	p ²	DI-S ³	p ⁴	CI-S ⁵	p ⁶	OHI-S ⁷	p ⁸	gingivalni indeks ⁹	p ¹⁰	pljuvačka (ml) ¹¹	p ¹²	pH pljuvačke ¹³	p ¹⁴
astma (N=100)		0 (0)	0,1	0,8 (0,3)	<0,01	0 (0,2)	<0,01	0,9 (0,4)	<0,01	1 (1)	<0,01	1,2 (0,6)	<0,01	6,25 (0,8)	<0,01
kontrola (N=50)		0 (0)		0 (0,2)		0 (0)		0 (0,2)		0 (0)		2,5 (0,4)		7 (0,25)	
oblik astme	Alergijska (N=86)	0 (0)	0,4	0,8 (0,3)	0,5	0 (0,2)	0,8	0,9 (0,4)	0,5	1 (1)1	0,4	1,4 (0,6)	0,5	6,25 (0,75)	0,9
	Nealergijska (N=14)	0 (0)		0,8 (0,3)		0 (0,2)		0,9 (0,3)		1 (1)		1,1 (0,7)		6,25 (0,56)	
stalna terapija	DA (N=61)	0 (0)	0,07	1 (0,5)	<0,01	0 (0,2)	0,2	1 (0,5)	<0,01	1 (1)	0,9	1 (0,8)	<0,01	6,25 (0,5)	<0,01
	NE (N=39)	0 (0)		0,7 (0,3)		0 (0,2)		0,8 (0,2)		1 (1)		1,5 (0,2)		6,75 (0,5)	
bronho- dilatator	DA (N=49)	0 (0)	0,6	0,8 (0,3)	0,6	0 (0,2)	0,02	0,9 (0,5)	0,4	2 (1)	0,01	1,4 (0,6)	0,9	6 (1)	0,04

Tabela 9 (Nastavak): Poređenje oralnih indikatora zdravlja između djece sa astmom i kontrolne grupe, te korelacije između testova plućne funkcije, ACT ankete i doze stalne terapije sa indikatorima.

	NE (N=51)	0 (0)		0,8 (0,5)		0 (0,2)		0,8 (0,3)		1 (1)		1,3 (0,6)		6,25 (0,75)	
korelacije ¹⁵															
				Rs ¹⁶ (p) ¹⁷		Rs ¹⁶ (p) ¹⁷		Rs ¹⁶ (p) ¹⁷		Rs ¹⁶ (p) ¹⁷		Rs ¹⁶ (p) ¹⁷		Rs ¹⁶ (p) ¹⁷	Rs ¹⁶ (p) ¹⁷
Trajanje astme				0,03 (0,8)		0,4 (<0,01)		0,07 (0,5)		0,4 (<0,01)		0,01 (0,9)		-0,4 (<0,01)	0,1 (0,2)
FVC				-0,01 (0,9)		-0,1 (0,3)		0,1 (0,2)		-0,02 (0,8)		0,1 (0,2)		0,08 (0,4)	0,04 (0,7)
FEV1				-0,04 (0,7)		-0,1 (0,3)		0,1 (0,3)		-0,07 (0,5)		0,07 (0,5)		0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
FEV1/FVC				0,07 (0,5)		-0,04 (0,7)		-0,05 (0,6)		-0,1 (0,3)		-0,04 (0,7)		0,04 (0,7)	0,07 (0,5)
PD20 (mg)				-0,1 (0,3)		-0,1 (0,3)		0,02 (0,91)		-0,06 (0,6)		0,07 (0,6)		0,09 (0,4)	0,09 (0,5)
FeNO (ppb)				-0,06 (0,3)		-0,007 (0,9)		0,06 (0,5)		0,09 (0,4)		-0,07 (0,5)		0,002 (0,9)	0,1 (0,3)
ACT (tačke)				-0,1 (0,3)		-0,08 (0,4)		0,02 (0,8)		-0,005 (0,9)		-0,08 (0,4)		0,04 (0,7)	0,3 (0,01)

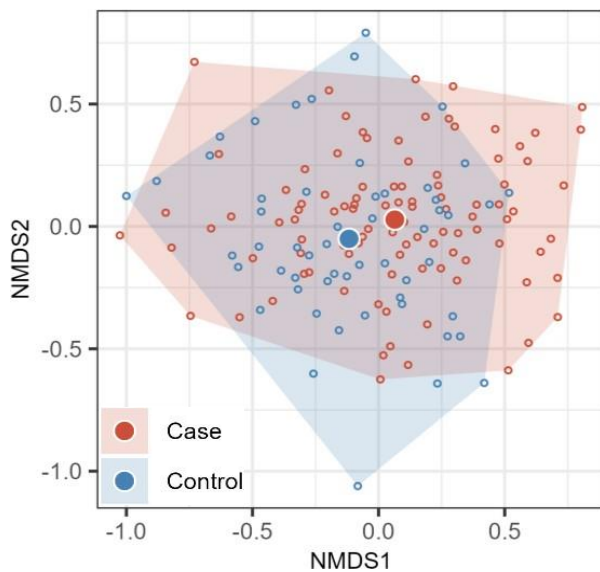
Boris Egić
DOKTORSKA DISERTACIJA

Budesonid ekvivalent (mcb)	-0,02 (0,9)	-0,02 (0,9)	0,06 (0,7)	0,05 (0,7)	0,03 (0,8)	0,1 (0,4)	-0,3 (0,05)
----------------------------	-------------	-------------	------------	------------	------------	-----------	------------------------

Legenda tabele 9: IKR-interkvartilni rang, ¹ mjerenje erozija po BEWE sistemu, ² p vrijednosti poređivanja BEWE erozija između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ³ DI-S- debris index simplex, ⁴ p vrijednosti poređivanja DI-S indeksa između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁵ CI-S- calculus index, ⁶ p vrijednosti poređivanja CI-S indeksa između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁷ OHI-S- Oral hygiene index- simplex, ⁸ p vrijednosti poređivanja OHI-S indeksa između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ⁹ gingivalni indeks mjeren po Löe-Silness metodi, ¹⁰ p vrijednosti poređivanja gingivalnog indeksa između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ¹¹ količina nestimulisane pljuvačke, ¹² p vrijednosti poređivanja količine nestimulisane pljuvačke između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ¹³ pH vrijednosti pljuvačke, ¹⁴ p vrijednosti poređivanja pH pljuvačke između djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ¹⁵ korelacije između testova plućne funkcije, ACT ankete i doze stalne terapije između grupe djece sa astmom i kontrolne grupe i između podgrupa astme, ¹⁶ koeficijent korelacije, ¹⁷ p vrijednost korelacije

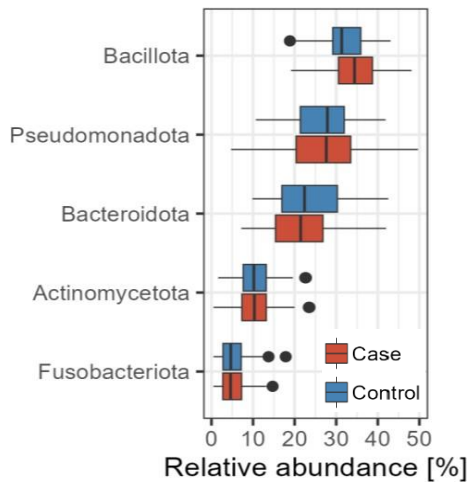
5.5. ANALIZA SEKVENCIRANJA ORALNE MIKROBIOTE IZ PLJUVAČKE

a) Rezultati sekvenciranja oralne mikrobiote i poređenja između grupe djece sa astmom i kontrolne grupe su pokazali da se struktura bakterijske zajednice statistički razlikuje između grupa (AMOVA, $p = 0,001$; ANOSIM, $p = 0,026$). (Slika 1) Bogatstvo zajednice je bilo značajno manje u grupi djece sa astmom u poređenju s kontrolnom grupom. (Chao indeks bogatstva, $p = 0,026$) i kontrolna grupa je imala bolju ujednačenost bakterijske zajednice (Shannon indeks ujednačenosti, $p = 0,012$).



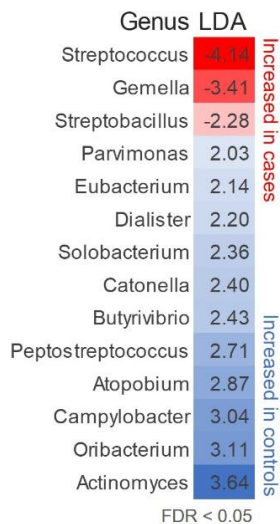
Slika 1: Bakterijska zajednica u grupi djece sa astmom i kontrolnoj grupi. NMDS (eng. Non-metric multidimensional scaling) prikaz Bray-Curtis udaljenosti između pojedinačnih uzoraka. Svaka između malih tačkica prikazuje uzorak, obojeno u odnosu na pripadnost grupe (grupa sa astmom je predstavljena crvenom bojom i kontrolna grupa plavom bojom), dva velika kruga predstavljaju geometrijsko središte grupa koje se porede.

b) U salivarnoj mikrobioti kako u grupi sa astmom tako i u kontrolnoj grupi dominira pet bakterijskih koljena (Slika 2) od ukupno identifikovanih predstavnika 21 koljena. Na nivou koljena između ispitivanih grupa nije detektovana značajna statistička razlika (za poređenje rezultata između grupa upotrijebljen je Wilcoxon rank-sum test; $p = 0,08$, dokazano je da nema statističke razlike između grupa).



Slika 2: Najčešća bakterijska koljena u pljuvački. Crvenim su predstavljene relativne zastupljenosti navedenih koljena u grupi djece sa astmom, plavim je predstavljena relativna zastupljenost koljena u kontrolnoj grupi.

c) Analiza pljuvačke otkrila je da su između ispitivanih grupa najveće razlike u taksonomskom sastavu bakterijske zajednice na nivou bakterijskih rodova. U grupi sa astmom dokazano je povećanje relativne zastupljenosti rodova *Streptococcus*, *Gemella* i *Streptobacillus*. (Slika 3). Rodovi koji su prikazani na slici 3 su oni kojima je bila dokazana diferencijalna zastupljenost testom LefSe sa statističkom značajnosti $FDR < 0,05$.



Slika 3: Bakterijski rodovi u pljuvački grupe sa astmom. Raspodjelu bakterijskih rodova analizujemo s testom LefSe (eng. Linear discriminant analysis Effect Size). Slika predstavlja vrijednosti linearne diskriminatorne analize (LDA) za rodove koji su bili diferencijalno značajno zastupljeni između grupa koje su se poredile, sa statističkom značajnosti $FDR < 0,05$.

d) Kod poređenja analize pljuvačke u grupi sa astmom i uticaja indikatora oralnog zdravlja, uticaja antiastmatičke terapije i fenotipa astme na sastav bakterijske zajednice, rezultati su pokazali da pomenuti parametri ne utiču na sastav bakterijske zajednice kod pacijenata sa astmom. (Tabela 10).

Tabela 10: Permutacijska analiza molekularne varijanse (PERMANOVA) u grupi sa astmom.

parametar	R2	p vrijednost
starost	0.00881	0.6264
spol	0.00999	0.4615
kip/KIP indeks	0.01205	0.2138
plak indeks	0.00978	0.4915
pljuvačka (ml)	0.00481	0.995
pH pljuvačke	0.01303	0.1718
trajanje astme (godine)	0.00859	0.6364
terapija (da/ne)	0.00984	0.4895
dodatna terapija (da/ne)	0.00732	0.8372
alergijska astma (da/ne)	0.009	0.6134

Legenda tabele 10: Za svaku kategoriju u metapodacima je predstavljena statistička vjerovatnoća (p vrijednost), da taj parametar utiče na sastav bakterijske zajednice i kolika je proporcija varijabilnosti u zajednici parametra- objašnjava (R2). Terapija: poređenje između grupe sa stalnom ili bez stalne terapije. Dodatna terapija: poređenje između grupe koja je upotrebljavala dodatno bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i koja nije upotrebljavala dodatne terapije. Alergijska astma: poređenje između grupa s različitim fenotipovima (alergijska i nealergijska astma).

5.6. STOMATOLOŠKA ANKETA O POSJETAMA STOMATOLOGU I DIJETETSKO-HIGIJENSKOM REŽIMU

U anketi su svi ispitanici odgovorili na deset pitanja, i to:

1) Na pitanje kada je dijete prvi put posjetilo stomatologa, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 42% je odgovorilo da je prvi posjet bio u 1. godini života; 38% u drugoj godini; 14% u trećoj godini i 6% kasnije.

- u kontrolnoj grupi: 66% je odgovorilo da je prvi posjet bio u prvoj godini života; 26% u drugoj godini; 6% u trećoj godini i 2% kasnije.

Hi-kvadrat test ($p=0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

2) Na pitanje šta je bio razlog prve posjete stomatologu, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 96% je odgovorilo da je razlog bio preventivni pregled; 2% da je razlog bio zubobolja i 2% da je razlog bila povreda zuba.

- u kontrolnoj grupi: 96% je odgovorilo da je razlog bio preventivni pregled i 4% da je razlog bio povreda zuba.

Hi-kvadrat test ($p=0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

3) Na pitanje kako često dijete odlazi stomatologu, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 38% je odgovorilo da odlazi stomatologu na pola godine; 31% jednom u godini; 3% u primjeru zubobolja i 28% kako ga stomatolog naruči.

- u kontrolnoj grupi: 34% odlazi na pola godine; 18% na godinu i 48% kako ga stomatolog naruči.

Hi-kvadrat test ($p=0,08$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

4) Na pitanje kako često dijete pere zube, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 7% je odgovorilo da pere zube nekoliko puta u sedmici; 16% da pere jedanput na dan; 75% dvaput na dan i 2% triput na dan.

- u kontrolnoj grupi: 4% je odgovorilo da pere zube jednom na dan i 96% pere zube dvaput na dan.

Hi-kvadrat test ($p = 0,2$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

5) Na pitanje koja sredstva se koriste kod izvođenja oralne higijene, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 90% je odgovorilo da koristi samo zubnu četku i zubnu pastu i 10% još dodatno zubni konac.

- u kontrolnoj grupi: 64% je odgovorilo da upotrebljava samo zubnu četku i zubnu pastu i 36% još dodatno zubni konac.

Hi-kvadrat test ($p = 0,5$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

6) Na pitanje kada su roditelji počeli sa pranjem zuba, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 55% je odgovorilo da su počeli sa pranjem zuba nakon erupcije prvog zuba; 36% da su počeli u prvoj godini starosti; 8% da su počeli u drugoj godini starosti i 1% da su počeli sa pranjem zuba kasnije od druge godine starosti.

- u kontrolnoj grupi: 68% je odgovorilo da su počeli sa pranjem zuba nakon erupcije prvog zuba; 22% da su počeli u prvoj godini starosti i 10% u drugoj godini starosti.

Hi-kvadrat test ($p = 0,8$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

7) Na pitanje šta dijete pije da ugasi žeđ, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 56% je odgovorilo da pije vodu; 9% pije sok; 29% pije sok i vodu; 2% pije vodu i zaslađen čaj; 3% pije vodu i nezaslađen čaj i 1% pije vodu, sok i nezaslađen čaj.

- u kontrolnoj grupi: 82% je odgovorilo da pije vodu; 10% pije vodu i sok; 2% pije vodu i zaslađen čaj; 2% pije vodu, sok i zaslađen čaj; 2% pije vodu, sok i nezaslađen čaj i 2% pije vodu, sok zaslađen i nezaslađen čaj.

Hi-kvadrat test ($p < 0,01$) je utvrdio da ima statističke razlike između grupa. Grupa djece sa astmom češće pije slatka pića da ugase žeđ (Tabela 11).

8) Na pitanje kako često dijete jede slatkiše, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 44% je odgovorilo da jede slatkiše jednom dnevno; 11% jede jednom u sedmici; 6% jede dvaput dnevno; 16% jede dvaput u sedmici i 23% jede triput u sedmici.

- u kontrolnoj grupi: 44% je odgovorilo da jede slatkiše jednom dnevno; 4% jede jedanput u sedmici; 16% jede dvaput na dan; 10% dvaput u sedmici i 26% jede triput u sedmici.

Hi-kvadrat test ($p=0,2$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

9) Na pitanje koliko obroka imaju dnevno, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 15% je odgovorilo da ima tri obroka; 45% ima četiri obroka; 38% ima pet obroka i 2% ima više od pet obroka.

- u kontrolnoj grupi: 38% je odgovorilo da ima tri obroka; 48% ima četiri obroka; 12% ima pet obroka i 2% ima više od pet obroka.

Hi-kvadrat test ($p= 0,9$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

10) Na pitanje da li dijete jede između obroka, bili su sljedeći odgovori:

- u grupi sa astmom: 56% je odgovorilo da jede između obroka i 44% da ne jede između obroka.

- u kontrolnoj grupi: 62% jede između obroka i 38% ne jede između obroka.

Hi-kvadrat test ($p= 0,7$) je utvrdio da nema statističke razlike između grupa (Tabela 11).

Tabela 11: Najčešći odgovori iz stomatološke ankete.

	grupe		p^1
	sa astmom (%)	kontrola (%)	
Dijete je prvi put bilo kod stomatologa u 1. godini starosti.	42%	66%	0,8
Preventivni pregled je bio razlog prve posjete stomatologu.	96%	96%	0,9
Dijete odlazi stomatologu na pola godine.	38%	34%	0,08
Dijete pere zube 2x na dan.	75%	96%	0,2
Prilikom izvođenja oralne higijene dijete upotrebljava samo zubno četku i zubnu pastu.	90%	64%	0,5
Roditelji su počeli izvoditi oralnu higijenu kod djeteta nakon nicanja prvog zuba.	55%	68%	0,8
Dijete pije vodu da ugasi žeđ.	56%	82%	<0,01
Dijete jede slatkiše 1x na dan.	44%	44%	0,2
Dijete ima četiri obroka dnevno.	45%	48%	0,9
Dijete jede između obroka.	56	62	0,7

¹p vrijednosti poređenje između grupe sa astmom i kontrolne grupe.

6. DISKUSIJA

Rezultati iz našeg istraživanja su dokazali da djeca sa astmom imaju više karijesa, više ispuna (sanacija zuba zbog karijesa) i veći broj ekstrahiranih zuba zbog karijesa, u poređenju s kontrolnom grupom. Takođe smo utvrdili da je veća prisutnost kako dentalnog biofilma tako tvrdih zubnih naslaga (zubnog kamenca). Sva djeca sa astmom su imali slabije zdravstveno stanje gingive. Djeca sa astmom su imali manje izlučivanje nestimulisane pljuvačke i nižu pH vrijednost pljuvačke. U našem istraživanju je takođe dokazano da je promijenjena oralna mikrobiota kod djece sa astmom. Istraživanje je veoma dobar primjer opširnog rada većeg broja stručnjaka (specijalista pedijatra, specijalista dječije i preventivne stomatologije i specijalista medicinske mikrobiologije te stručnjaka iz medicinskog biohemijskog laboratorija i mikrobiološkog laboratorija, odjela za sekvenciranje), po našim znanjima nismo uspjeli naći sličnog istraživanja koje bi uključivalo navedene stručnjake za analizu oralnog zdravlja odnosno uticaja astme i protiastmatične terapije na oralno zdravlje.

Karijes je oboljenje tvrdih zubnih tkiva s multikauzalno etiologijo. U nastanku karijesa imaju ulogu vrsta prehrana, količina i pH vrijednost pljuvačke, sastav mikrobiote, oralna higijena i režim prehrane. Jedan od indikatora oralnog zdravlja je kep/KEP kojim se ocjenjuje zdravstveno stanje tvrdih zubnih tkiva, odnosno prisutnost/odsutnost karijoznih promjena, prisutnost terapijskih mjera, koje su bile potrebne zbog nastanka karijesa (prisutnost ispuna odnosno ekstrakcija zuba zbog karijesa). Pomoću kip/KIP indeksa iz našeg istraživanja se utvrdilo da je grupa djece sa astmom imala veće vrijednosti sve tri komponente indeksa (srednje vrijednosti: k/K- 1,06; e/E- 0,12; p/P- 3,98; kip/KIP indeks- 5,16), u poređenju s kontrolnom grupom (srednje vrijednosti: k/K- 0,3; e/E- 0; p/P- 0,62; kip/KIP indeks- 0,9), što je dokazano i u istraživanju Bansala i saradnika, koji su imali rezultate KIP indeksa u grupi sa astmom od 2,29, za razliku od kontrolne grupe, koja je imala vrijednost indeksa 1,24 [169]. Takođe su Wu i saradnici došli do podatka da je prevalenca karijesa kod djece sa astmom (90%) veća u poređenju s zdravom djecom (85,2%) [170]. U našem istraživanju je takođe poređeno da li postoji statistička razlika u vrijednosti svake komponente indeksa između grupe djece sa alergijskom i nealergijskom astmom, međutim to nismo dokazali. Pregledom dostupne literature nismo našli istraživanje koje bi obradilo te odnose. Prilikom ocjenjivanja indeksa smo poredili razliku između grupa djece koja ima stalnu terapiju i koja je nema, niti tu nismo dokazali da postoji statistička razlika između grupa. Za razliku od našeg istraživanja

Hassanpour i saradnici su dokazali da pacijenti sa antiastmatičkom terapijom imaju veći KIP indeks (0,71) od pacijenata koji nemaju stalne terapije (0,48) [171]. U našem istraživanju je dokazano da astma (bez obzira na fenotip) povećava rizik za nastanak karijesa. Nismo dokazali da je antiastmatička terapija veći faktor rizika za nastanak karijesa. Kako je već spomenuto karijes ima multikauzalnu etiologiju koja je uzrokovala pad pH vrijednosti u ustima pod kritičnom granicom i kao posljedica toga je nastala demineralizacija na površini gleđi i nastanak karijesa. Faktori koji bi mogli dovesti do povećanog rizika za nastanak odnosno pad pH u ustima je ili pad pH vrijednosti pljuvačke, ili prisutnost u većem broju acidogenih mikroorganizama koji se nalaze u dentalnom biofilmu, ili upotreba određene terapije koja uzrokuje npr. pad pH vrijednosti u ustima. Zbog toga je potrebno kod određivanja ocjene da je astma rizični faktor za nastanak karijesa biti veoma pažljiv i istražiti takođe druge indikatore koji se pojavljuju kod astme i mogu uticati na nastanak karijesa.

Upotreba inhalatora ili nebulizatora u terapiji astme je često ocijenjena da snižava pH vrijednost na mjestu „upotrebe“ zbog čega može doći do demineralizacije gleđi odnosno do nastanka erozija na zubima. Studije, koje su istraživale uticaj antiastmatičke terapije na nastanak erozija su sa sigurnošću potvrdile da utiče na nastanak erozija [172], isto tako su potvrdile da antiastmatička terapija može uticati i na nastanak erozija tvrdih zubnih tkiva [173]. U našem istraživanju prilikom stomatoloških pregleda u obje grupe se ocjenjivalo da li ima prisutnih erozija na zubima i u kojem stepenu su prisutne te erozije. Zabilježili smo da je od 100 djece sa astmom samo 5% imalo prisutne erozije i svih pet su bili iz grupe sa alergijskom astmom i svi su imali stalnu antiastmatičku terapiju. Statističkim testom nismo potvrdili da ima razlike između grupe sa astmom i kontrolne grupe, između grupe koja ima stalnu terapiju i koja je nema. Rezultati iz našeg istraživanja ne mogu sa sigurnošću tvrditi da astma i antiastmatička terapija predstavljaju veći rizik za nastanak erozija na tvrdim zubnim tkivima. Prilikom erozija dolazi do gubitka gleđi, koja je površinski sloj zuba, otvara se put ulaska bakterija u dentinske kanale i u pulpu zuba. Tim ulaskom bakterija u pulpu zuba dolazi do infekcije pulpe i nastanka komplikacija zbog neliječenja infekcije. Prilikom zaključivanja o tom da li je prisutnost erozija kod pacijenata sa astmom samo zbog upotrebe antiastmatičke terapije, treba isključiti druge rizične faktore koji mogu uzrokovati nastanak erozija tvrdih zubnih tkiva. Erozija odnosno gubljenje najtvrdjeg tkiva u organizmu nije uzrokovana zbog djelovanja acidogenih bakterija (što je uzrok nastanka karijesa) nego zbog djelovanja kiselina koje mogu biti intrizičnog ili ekstrizičnog porijekla [174]. Ekstrizično porijeklo može biti pijenje većih količina bezalkoholnih pića, koja sadrže više fosforne ili limunske kiseline, voćnih napitaka [175] ili

gaziranih pića [176]. Od intrizičnih faktora najviše se spominje djelovanje želudačne kiseline [177] koja se javlja u ustima u primjeru povraćanja. Jedan od kliničkih znakova astme je kašalj, koji je u akutnoj fazi oboljenja češći. Ponekad je zbog velikog nadražaja na kašalj prisutno povraćanje. Zbog svega navedenog je potrebno veoma detaljno uzeti anamnezu da bi se isključili dodatni faktori rizika za nastanak erozija i nakon toga tvrditi ili ne da antiastmatička terapija predstavlja veći rizik za nastanak erozija tvrdih zubnih tkiva.

Stvaranje i akumulacija dentalnog biofilma je fiziološki proces koji se odvija na svim površinama zuba. Dentalni biofilm sadrži različite mikroorganizme koji svojom međusobnom saradnjom održavaju homeostatske uslove i štite organizam od štetnih faktora [178]. Kilian i saradnici su prvi dali ime „mikrobiom“ toj zajednici komensalnih, simbiotičnih i patogenih mikroorganizama [179] koja živi u simbiozi. U primjeru da se poruši ta simbioza mogu nastati patološka stanja u ustima [180]. Posljedica te neravnoteže je da „zdrav“ dentalni biofilm postane „patogen“. Zbog toga možemo reći da je dentalni biofilm potencijalno jedan od etioloških faktora nastanka oralnih oboljenja, kao što su karijes, parodontopatija, peri-implantitis ili orofacijalna kandidijaza [181]. U našem istraživanju smo ocjenjivali količinu dentalnog biofilma pomoću DI-S indeksa i rezultati su pokazali da grupa sa astmom ima značajno veću količinu dentalnog biofilma u poređenju s zdravom grupom. Bansal i saradnici [169] su imali rezultate slične našim, međutim Ibraheem i saradnici nisu dokazali veću količinu dentalnog biofilma kod pacijenata sa astmom [182]. U našem istraživanju nismo utvrdili da ima razlike između fenotipova astme i količinom dentalnog biofilma i između grupa koja ima stalnu terapiju i koja je nema. Pretpostavljamo da se sa rastom dentalnog biofilma mijenja takođe i struktura odnosno zastupljenost vrsta bakterija koje mogu porušiti harmonični suživot mikroorganizama u dentalnom biofilmu. Porastom biofilma mijenjaju se životni uslovi u njemu i iz aerobne okoline nastaje anaerobna, što posljedično vodi većem broju mikroorganizama koji mogu preživjeti u toj okolini, kao što su *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermediate*, *Tannerella forsythia*, koje su Oliviera i saradnici prepoznali kao parodontalnopatogene bakterije [183]. Yin i saradnici su zaključili da većom akumulacijom biofilma postoji „opasnost“ rasta broja acidogenih bakterija koje utiču na nastanak karijesa [184]. U našem istraživanju je dokazano da grupa djece sa astmom ima veću količinu dentalnog biofilma i veći KIP indeks, u poređenju s kontrolnom grupom; kako je već citirano da povećana količina dentalnog biofilma češće uzrokuje nastanak karijesa, u tom primjeru možemo zaključiti da astma ima veći rizik za nastanak karijesa. U skladu sa dosadašnjim istraživanjima i dokazima da se zbog veće količine dentalnog biofilma javljaju

parodontopatogene bakterije je važno bolje istraživati to područje, da bi mogli uticati na smanjenje nastanka odnosno napredovanja parodontalnog oboljenja. Kako je već Gurenlian 2007. godine zaključio, da je kontrola dentalnog biofilma glavni cilj očuvanja optimalnog oralnog zdravlja [185], treba nastaviti u smjeri edukacije pacijenata sa astmom da je pravilno i redovno izvođenje oralne higijene veoma važno za smanjenje količine dentalnog biofilma, s čim bi se očuvalo ne samo oralno nego i opšte zdravlje.

U primjeru veće akumulacije dentalnog biofilma, zahvaljujući mineralima iz pljuvačke, prvenstveno kalcijum fosfatu, dolazi do mineralizacije postojećeg dentalnog biofilma i nastaje zubni kamenac [15]. Njegova hrapava površina omogućava dobru adheziju bakterija i njihovu rast [186]. Zbog toga je prisutnost zubnog kamenca još veći rizik nastanka za karijes i parodontopatiju. U našem istraživanju je pomoću CI-S indeksa dokazano da postoji statistička razlika u količini tj. prisutnosti zubnog kamenca između grupe sa astmom (srednja vrijednost je bila 0,09) i kontrolnom grupom (gdje nije bila zabilježena prisutnost zubnog kamenca). Grupa sa astmom je imela veću količinu zubnog kamenca, u poređenju s zdravom grupom. Naše istraživanje je pokazalo da je OHI-S indeks statistički veći bio u grupi sa astmom (srednja vrijednost je bila 0,9), u poređenju s zdravom grupom (srednja vrijednost je bila 0,07), do sličnih rezultata su došli takođe Ucuncu i saradnici [172], njihove vrijednosti su bile od 0,95 za grupu sa astmom i 0,26 za kontrolnu grupu. Prilikom poređenja rezultata CI-S indeksa iz našeg istraživanja nismo našli razlike između fenotipova astme i između grupe koja ima stalnu terapiju i grupe koja je nema. Zanimljivo je da je grupa djece sa astmom koja je upotrebljavala dodatno bronhodilatatore u zadnjem mjesecu imala više zubnog kamenca, u poređenju s grupom koja ih nije upotrebljavala. Rezultati iz našeg istraživanja su pokazali da stalna terapija nije imala veći uticaj na nastanak zubnog kamenca, međutim ta „dodatna akutna“ terapija je uzrokovala veći rizik. Pacijenti s tom „dodatnom“ terapijom su unijeli još veću količinu ugljenih hidrata koji su mogli uzrokovati nastanak zubnog kamenca s podsticanjem kolonizacije bakterija [18]. Ugljeni hidrati mijenjaju lokalnu mikrookolinu i uzrokuju neravnotežu mikroorganizama u biofilmu [187]. Prema našim rezultatima može se tvrditi da astma (bez obzira na fenotip) i dodatna upotreba bronhodilatatora u zadnjem mjesecu imaju veći rizik za nastanak zubnog kamenca. Zubni kamenac sa svojom hrapavom površinom predstavlja predilekcijsko mjesto za bolju adheziju bakterija. Na površini zubnog kamenca se nalaze bakterije koje uzrokuju nastanak karijesa i parodontalnog oboljenja [188]. Zbog toga možemo zaključiti da su astma i dodatna upotreba bronhodilatatora faktori rizika za nastanak

parodontalnog oboljenja i dobro bi bilo da se u sljedećim istraživanjima uključe i specijalisti parodontologije.

Prilikom liječenja sa određenim lijekovima koji smanjuju lučenje sline, dolazi do njene smanjene funkcije vlaženja sluzokože u ustima i može doći do isušivanja gingive. Takva gingiva je razdražena i zapaljena [189]. Pacijenti sa astmom imaju otežano disanje i češće dišu na usta, zbog toga dolazi do isušivanja sluzokože usne šupljine [190]. Smanjena količina pljuvačke vodi do dehidracije površine gingive, što pomaže razvoju gingivitisa i parodontalnog oboljenja [191], nakupljanju veće količine dentalnog biofilma, koji je najčešći uzrok nastanka zapaljenja gingive [192]. Zbog manje količine pljuvačke u ustima, smanjuje se i njena odbrambena uloga i uloga fiziološkog čišćenja, što opet vodi većoj akumulaciji dentalnog biofilma [193]. Zapaljenje gingive ili gingivitis je nedestruktivni oblik „parodontalnog oboljenja“ [194], reverzibilan je i u primjeru neliječenja može napredovati u parodontalno oboljenje koje je ireverzibilno [195]. U našem istraživanju se svim ispitanicima mjerila vrijednost gingivalnog indeksa koji pokazuje odsutnost odnosno prisutnost zapaljenja gingive, i rezultati su pokazali da grupa djece sa astmom češće ima prisutno zapaljenje gingive od kontrolne grupe. Naši rezultati su slični, kao rezultati iz Moeintaghav i saradnika, gdje su bile vrijednosti gingivalnog indeksa značajno više kod pacijenata sa astmom, u poređenju s zdravim pacijentima [196]. Zdravlje gingive, koje je bilo zabilježeno u našem istraživanju je pokazalo da u grupi djece sa astmom polovica djece ima „blago zapaljenje gingive“ (blaga promjena boje i blagi edem u području slobodne gingive). 41% djece sa astmom je imalo „umjereno zapaljenje gingive“ (crvena i otečena gingiva oko zuba). Rezultati iz našeg istraživanja su pokazali da djeca sa astmom imaju više dentalnog biofilma, više zubnog kamenca, što se vjerovatno izrazilo češćim zapaljenjem gingive kod djece sa astmom, u poređenju s kontrolnom grupom. Naše istraživanje nije dokazalo da ima razlike između grupa djece sa alergijskom i nealergijskom astmom i između grupa koja ima stalnu terapiju i koja je nema. Međutim zabilježena je razlika između grupe koja je upotrebljavala dodatno bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i grupe koja ih nije upotrebljavala. Grupa koja je upotrebljavala dodatno bronhodilatatore je imala veći broj ocjenjenog stanja gingive sa „umjerenim zapaljenjem“. Dodatna upotreba bronhodilatatora u zadnjem mjesecu je uzrokovala pogoršanje zdravstvenog stanja gingive, i tako možemo zaključiti da je to još jedan faktor rizika za nastanak zapaljenja gingive.

Pravilno i dovoljno izlučivanje pljuvačke omogućava sve njene fiziološke funkcije (vlaženje, odbranu, olakšava žvakanje, govor). Ako dođe do smanjenog izlučivanja pljuvačke dolazi do veće pojave karijesa, više dentalnog biofilma i češćeg zapaljenja gingive. U našem istraživanju dokazano je da grupa djece sa astmom ima značajno manju količinu nestimulisane sline (srednja vrijednost je bila 1,2 ml), u poređenju s zdravom grupom (srednja vrijednost je bila 2,5 ml). Rezultati iz našeg istraživanja su slični rezultatima iz istraživanja Bairappan i saradnika, koji su dokazali da grupa djece sa astmom ima značajno manje pljuvačke (srednja vrijednost je bila 0,21 ml/min), u poređenju s zdravom djecom (srednja vrijednost je bila 0,71 ml/min) [197]. Nismo našli razlike u količini nestimulisane pljuvačke između fenotipova astme, niti između grupe koja je dodatno upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i koja ih nije upotrebljavala. Međutim zabilježili smo značajnu razliku između grupe koja ima stalnu antiastmatičku terapiju i grupe koja je nema. Grupa koja ima terapiju (srednja vrijednost je bila 1,02 ml) ima značajno manju količinu nestimulisane pljuvačke, u poređenju s grupom koja nema stalne terapije (srednja vrijednost je bila 1,5 ml). Lijekovi β_2 agonisti koji se upotrebljavaju u terapiji astme, vežu se za β_2 adrenergične receptore i rezultat njihovog djelovanja je bronhodilatacija i antizapaljenski učinak [198]. Stimulacijom tih receptora u pljuvačnim žlijezdama dolazi do smanjenog izlučivanja pljuvačke [199], tako da bi mogli zaključiti da antiastmatička terapija ima negativan uticaj na oralno zdravlje, jer uzrokuje smanjeno izlučivanje pljuvačke. Taj uticaj lijekova je još veći ako terapija traje duže vrijeme. Dokazana je bila korelacija s trajanjem astme u našem istraživanju. Djeca koja su uzimala terapiju duže vrijeme imaju manju količinu nestimulisane pljuvačke, u poređenju s djecom koja terapiju uzimaju kraće vrijeme.

Istraživanja su pokazala da antiastmatička terapija sadrži fermentabilne ugljiko hidrate koji se u procesu razgradnje pretvaraju u kiseline i tako dovode do snižavanja pH vrijednosti pljuvačke [200-202]. Naše istraživanje je pokazalo slične rezultate, tj. grupa djece sa astmom ima niže pH vrijednosti pljuvačke od zdrave djece, takođe grupa djece koja ima stalnu antiastmatičku terapiju ima niže pH vrijednosti pljuvačke u poređenju s grupom koja nema stalne terapije. Još dodana vrijednost tom zaključku je da su rezultati iz našeg istraživanja pokazali da je pH vrijednost pljuvačke niža kod djece koja su dodatno upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu, u poređenju s djecom koja ih nisu upotrebljavali. Regulacija pH vrijednosti pljuvačke zavisi od regulacije bikarbonatnih i fosfatnih jona i uree [45] koji neutrališu kiseline iz dentalnog biofilma [203]. U našem istraživanju pH vrijednosti pljuvačke, u grupi koja ima stalnu terapiju, nisu bile niže od 5,75 niti više od 6,5, što znači da nisu prošli rizičnu granicu

za početak demineralizacije, ali sve vrijednosti su još uvijek u području kisele sredine; što opet znači da postoji povećan rizik za nastanak procesa demineralizacije i nastanka karijesa. S obzirom na rezultate možemo zaključiti da je organizam prilično uspio aktivirati svoje homeostatske mehanizme i održavati nivo pH vrijednosti tik iznad rizične granice. Za sljedeća istraživanja dobro bi bilo proučiti mehanizme puferskog sistema pljuvačke, tj. istražiti način njegovog prilagođavanja prilikom upotrebe antiastmatičke terapije. Ovdje sa sigurnošću možemo tvrditi da antiastmatička terapija ima veoma jak učinak na pH vrijednost pljuvačke.

Da bi se sačuvalo oralno zdravlje važno je redovno otkloniti biofilm. Preporučuje se svakodnevno izvođenje oralne higijene zubnom pastom s fluoridima i zubnom četkom, kao i upotreba drugog pribora (npr. zubni konac) [204]. Preporučuje se ograničen unos šećera [205] i smanjenje uzimanja hrane između obroka. Takođe se preporučuju redovni pregledi kod stomatologa. Nastanak oralnih oboljenja ima veoma kompleksnu etiologiju. Podaci o navikama prilikom izvođenja oralne higijene, način prehrane i posjete kod stomatologa su od velike važnosti prilikom nastanka oralnih oboljenja, očuvanja oralnog zdravlja i za pravovremeno liječenje oralnih oboljenja s ciljem sprječavanja nastanka komplikacija u primjeru neliječenja. Svi ispitanici su ispunili stomatološku anketu, gdje su odgovarali na pitanja koja su u vezi s spomenutim dodatnim faktorima rizika nastanka oralnih oboljenja. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je prisutna razlika između grupa jedino u običaju pijenja slatkih pića u cilju gašenja žeđi. 56% djece sa astmom gasi žeđ vodom i 82% djece iz kontrolne grupe. U dostupnoj literaturi nismo našli istraživanje koje bi se bavilo tom razlikom. Grupa djece sa astmom češće pije slatka pića, u poređenju s kontrolnom grupom. Pretpostavljamo da djeca s astmom zbog češćega disanja na usta imaju osjećaj suhih usta i potrebu da češće piju. Prekomjerno pijenje slatkih pića predstavlja još dodatan faktor rizika za nastanak karijesa. S tim bi mogli zaključiti da je astma još „indirektan“ faktor rizika za nastanak karijesa. Prilikom sljedećih istraživanja treba usmjeriti ciljeve većem podizanju svijesti pacijenata o štetnosti pijenja slatkih napitaka u cilju gašenja žeđi.

Oralna mikrobiota je sastavljena iz mnoštva različitih mikroorganizama koji žive u lokalnoj simbiozi. Dokazano je da mikroorganizmi iz oralne mikrobiote mogu imati kako zaštitnu tako i patogenu ulogu prilikom razvoja oboljenja [206]. U primjeru da dođe do promjene raznolikosti mikrobiote, poruši se homeostatski sistem i može nastati parodontalno oboljenje [207]. Istraživanja su pokazala da neravnoteža u oralnoj mikrobioti ima povezanost sa gestacijskim *Diabetes mellitus* [208], Parkinsonovim oboljenjem [209] ili oboljenjima disajnog

sistema [210]. Prilikom analize oralnog mikrobioma upotrijebili smo isključivo uzorke pljuvačke. Pljuvačka obezbjeđuje kumulativno predstavljanje mikrobnih zajednica iz različitih anatomskih mjesta u oralnoj šupljini. Takav pristup nam nudi cjelovit pogled na oralnu mikrobiotu. Takođe je naše istraživanje dokazalo da postoji statistička raznolikost mikrobiote između grupa. Grupa sa astmom imala je manju raznolikost, u poređenju s kontrolnom grupom. Neke studije su dokazale da postoji statistički smanjena raznolikost oralne mikrobiote kod djece prilikom razvoja alergijskih oboljenja [211], prilikom napredovanja karijesa [212] i kod pretilih djece [213]. Međutim suprotno rezultatima iz našeg istraživanja, Pérez-Losada i saradnici su dokazali o povećanoj raznolikosti kod pacijenata sa alergijskim rinitisom s komorbidnom astmom, međutim pacijenti samo sa astmom nisu pokazali razlike u raznolikosti mikrobne zajednice u poređenju s zdravom kontrolnom grupom [214]. Zbog te porušene raznolikosti i međusobne homeostatke saradnje mikroorganizama u oralnoj mikrobioti, može doći do većeg rizika nastanka ne samo oralnih oboljenja nego i sistemskih oboljenja. Analiza mikrobiote, u našem istraživanju, na nivou bakterijskih koljena nije pokazala razlike među grupama. Međutim otkrili smo razlike na nivou rodova. Grupa sa astmom je imala povećanu relativnu zastupljenost rodova *Streptococcus*, *Gemella* i *Streptobacillus*. Bakterije iz roda *Streptococcus* su prvi kolonizatori usta po rođenju [215], predstavnici tog roda *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sobrinus* su već dugo vremena nazad prepoznani kao mikroorganizmi koji imaju kariogeni efekat, jer metabolišu ugljiko hidrate u kiseline [216]. *Streptococcus mutans* je često nađen kod infekcija zubne pulpe [217], takođe je rod *Streptococcus* identifikovan kao uzročnik gingivitisa [218]. Rod *Gemella* je prepoznat kao uzročnik oportunističkih zapaljenja [219]. Neki predstavnici roda *Gemella* su povezani s nastankom srčano- vaskularnih oboljenja [220]. Predstavnik roda *Streptobacillus*, *Streptobacillus moniliformis* je češći kod osoba koje imaju cerebralnu paralizu i više karijesa [221]. Drugih podataka o tome kakva je uloga spomenutog roda u ustima nismo mogli naći. Iz navedenog možemo zaključiti da je ta neravnoteža/disbioza u salivarnoj mikrobioti jedan od uzroka slabijeg oralnog zdravlja djece sa astmom. Iz analize pljuvačke, odnosno iz analize njene mikrobiote nije dokazano da postoji statistička razlika između fenotipova astme i između grupe koja ima stalnu antiastmatičku terapiju i grupe koja je nema. Zanimljivo je da je u grupi djece sa astmom u većem broju prisutan rod *Gemella*. Predstavnik tog roda *Gemella haemolysans* je značajno češći kod pacijenata koji imaju oralni rak [222], sljedeće studije bi trebalo usmjeriti u istraživanja te povezanosti, zbog mogućeg većeg rizika za nastanak oralnog raka kod pacijenta sa astmom. Rezultat povećanog broja *Gemella haemolysans* koji inhibira rast

Porphyromonas gingivalis [223], a dokazano je da on ima ključnu ulogu u nastanku parodontalnog oboljenja [224], ta prisutnost *Gemella haemolysans* bi mogla imati zaštitnu ulogu prilikom očuvanja parodontalnog zdravlja. Zbog toga bi bilo dobro uraditi studiju i istražiti uticaj *Gemmella haemolysans* na parodontalna tkiva kod djece sa astmom. U našem istraživanju (što je i njegov nedostatak) nisu pregledani parodontalni statusi ispitanika, a to bi bila dobra početna tačka za sljedeće studije.

Rezultati koje smo dobili prilikom pedijatrijskih pregleda pokazali su da je alergijska astma češća od nealergijske i naši rezultati su slični kao rezultatima iz literature [225]. U našem istraživanju dokazano je da djeca sa alergijskom astmom imaju češće stalnu terapiju, u poređenju s djecom koja imaju nealergijsku astmu. U grupi djece sa alergijskom astmom najčešće je bila dokazana alergija na dva alergena, najmanje alergija na sedam alergena. Najčešći alergen je bio grinja kućne prašine, što je slično rezultatima do kojih su došli Ankermann i Brehler [226], najrjeđi alergen je bio ambrozija (5,8% djece) što je suprotno od rezultata iz drugih studija koje su dokazale visok postotak atopika na ambroziju [227-229].

Imunoglobulin E proizvode mastociti kao odgovor na alergijske reakcije i on se često mjeri kod tih oboljenja [230]. Referentne vrijednosti ukupnog IgE kod djece rastu do 12. godine starosti i nakon toga se smanjuju [231], što je i slično dokazano u našem istraživanju. Međutim vrijednosti su od 15. do 18. godine starosti bile više od referentnih vrijednosti, do istih podataka su došli Stokes i Casaleu u svom istraživanju [232]. Vrijednosti ukupnog IgE u grupi sa stalnom terapijom, bez stalne terapije, u grupi koja je dodatno upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i grupi koja ih nije upotrebljavala se nisu razlikovale. Guida i saradnici su dokazali da su vrijednosti ukupnog IgE veće kod alergijskih astma, u poređenju s nealergijskim [233], rezultati iz našeg istraživanja to nisu pokazali. IgA ima ulogu u zaštiti protiv antigena i antizapaljensku funkciju [234]. Referentne vrijednosti rastu do 12. godine i nakon toga se smanjuju [235]. Rezultati iz našeg istraživanja su pokazali da su bile vrijednosti IgA u granicama referentnih vrijednosti, najviša vrijednost je bila u 17. i 14. godini starosti. Sánchez Montalvo i saradnici su dokazali da postoji povezanost između niskih vrijednosti serumskih IgA i astmom [236], međutim rezultati iz našeg istraživanja nisu dokazali te povezanosti. Takođe nismo dokazali da postoji statistička razlika između vrijednosti IgA i fenotipima astme, između grupe sa stalnom terapijom i bez nje, između grupe koja je dodatno upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i koja ih nije upotrebljavala. Slične studije koje su se bavile istraživanjem povezanosti vrijednosti IgA i spomenutim grupama nismo uspjeli naći.

IgG ima ulogu u prepoznavanju i neutralizovanju antigena i u fagocitozi [237]. U našem istraživanju vrijednosti IgG su bile u referentnim granicama [238]. Nismo dokazali razlike između analiziranih grupa sa astmom, takođe nismo uspjeli naći istraživanja koja su se tim bavila. IgM sudjeluje prilikom neutralizovanja patogena i izazivanja inflamatorne reakcije protiv patogena, preko aktivacije komplementa [239]. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su vrijednosti IgM bile u granicama referentnih vrijednosti, isto su dokazali Al Shamahy i saradnici [240]. Naše istraživanje je pokazalo da nije bilo razlike u vrijednostima IgM u grupama astme, nismo uspjeli naći studije koje bi istraživale tu problematiku.

Rezultati FVC iz našeg istraživanja su pokazali vrijednosti od 62% do 129%. Rezultati FEV1 testa, kojeg upotrebljavamo za kategorizaciju ozbiljnosti opstrukcije disajnih puteva [241], iz našeg istraživanja bili su od 64% do 129%. Referentne vrijednosti testa su 100% [242]. Nismo dokazali razlike unutar grupa sa astmom. Odnos između FVC i FEV1 ($FEV1/FVC$) ili Tiffenau indeks je suštinski dio plućnog funkcijskog testa koji dijagnostikuje opstrukciju protoka vazduha [243]. Referentne vrijednosti za djecu su 85% i više; rezultati našeg istraživanja su imali prosječne vrijednosti nad 85%, što ukazuje na dobro kontrolisanu astmu. Jedino su vrijednosti u 11. godini trajanja astme (83,2% i u 12. godini (81,5%) bile ispod prosjeka. Nismo zabilježili razlike između posmatranih grupa sa astmom. PD20mg, tj. bronhoprovokacijskim testom metaholinom se dokazuje hiperreaktivnost bronhija i pomoću njega se dijagnostikuje astma. Za bronhoprovokaciju se najčešće upotrebljava metaholin. Doze metaholina se postepeno povećavaju dok se FEV ne smanji za 20% i to predstavlja provokativnu dozu ili PD20 [244]. Pozitivan metaholinski test je ako su vrijednosti ≤ 8 mg/ml; negativan test je ako su vrijednosti više od 16 mg/ml [245]. U našem istraživanju vrijednosti su bile od 0 do 3,77 mg/ml, što znači da su svi ispitanici iz grupe sa astmom imali pozitivan metaholinski test, odnosno dijagnostikovanu astmu. Statistička razlika je dokazana jedino između grupe sa alergijskom astmom i grupe s nealergijskom astmom; grupa sa alergijskom astmom je imala više vrijednosti. FeNO je neinvazivan test kojim se mjeri nivo NO u izdahnutom vazduhu. Prilikom zapaljenja disajnih puteva nivo NO se povećava [246]. Vrijednosti manje od 20 ppb predstavljaju normalne vrijednosti FeNO u izdahnutom vazduhu. U našem istraživanju vrijednosti su bile od 2 ppb do 397 ppb. Djeca iz grupe sa alergijskom astmom imali su više vrijednosti FeNO u poređenju sa grupom s nealergijskom astmom. Rezultati su pokazali da djeca sa alergijskom astmom imaju češće prisutno zapaljenje disajnih puteva. Anketa o kontroli nad astmom (ACT) je pokazala da postoji statistička razlika samo između grupe koja je dodatno

upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu i grupe koja ih nije upotrebljavala. Grupa koja ih nije upotrebljavala je imala bolju kontrolu nad astmom.

Oralno i opšte zdravlje su tijesno povezani, opšte zdravlje može ugroziti oralno zdravlje, isto tako oralno zdravlje može ugroziti opšte zdravlje. Naše istraživanje je pokazalo da astma i antiastmatska terapija predstavljaju veći rizik za nastanak oralnih oboljenja. S obzirom na to da postoji sumnja da loše oralno zdravlje može uticati na nastanak astme, najvjerojatnije zbog promjena oralne mikrobiote [247] preporučuju se istraživanja slična našem, gdje je uključeno više stručnjaka iz užih profesionalnih oblasti. Naše istraživanje je pokazalo da astma ima negativan uticaj na keP/KEP, povećanu količinu dentalnog biofilma i zubnog kamenca, na češće prisutno zapaljenje gingive, smanjenu količinu pljuvačke i nižu pH vrijednost pljuvačke. Takođe je antiastmatska terapija faktor rizika za nastanak zapaljenja gingive, smanjenog izlučivanja pljuvačke i niže pH vrijednosti pljuvačke te bi bilo dobro u buduća istraživanja uključiti stručnjake iz parodontologije, jer su zapaljenja gingive i veća količina dentalnog biofilma faktori rizika za nastanak parodontalnog oboljenja.

7. ZAKLJUČAK

Astma (alergijska, nealergijska) i antiastmatička terapija utiču na oralno zdravlje.

Manje bogata raznolikost i manja ujednačenost salivarne mikrobiote je prisutna kod djece sa astmom u poređenju sa zdravom djecom. Djeca sa astmom imaju povećanu zastupljenost rodova *Streptococcus*, *Gemella* i *Streptobacillus* u poređenju sa zdravom djecom. Nema razlike u podgrupama astme.

Količina nestimulisane pljuvačke je manja kod djece sa astmom u poređenju s zdravom djecom. Djeca sa stalnom terapijom imaju manju količinu nestimulisane pljuvačke u odnosu na djecu koja nemaju stalnu terapiju.

Niža vrijednost pH pljuvačke je kod djece sa astmom. Niže vrijednosti pH pljuvačke imaju djeca sa astmom koja upotrebljavaju stalnu terapiju u odnosu na djecu koja nemaju stalnu terapiju. Djeca sa astmom koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu imaju niže vrijednosti pH pljuvačke od djece koja ih nisu upotrebljavala.

Kep/ KEP indeks je viši kod djece sa astmom u odnosu na zdravu djecu. Nema razlike između djece sa astmom koja upotrebljavaju stalnu terapiju i djece koja ne upotrebljavaju stalnu terapiju.

Lošije zdravstveno stanje gingive prisutno je kod djece sa astmom u poređenju s zdravom djecom. Djeca koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu imaju slabije zdravstveno stanje gingive u odnosu na djecu koja ih nisu upotrebljavala.

Veće vrijednosti indeksa oralne higijene (indeks dentalnog biofilma i indeks zubnog kamenca) imaju djeca sa astmom u odnosu na zdravu djecu. Djeca sa astmom koja su upotrebljavala stalnu terapiju imaju veće vrijednosti indeksa oralne higijene u poređenju s djecom koja nemaju stalnu terapiju. Više zubnog kamenca imaju djeca koja su upotrebljavala bronhodilatatore u zadnjem mjesecu od djece koja ih nisu upotrebljavala.

Djeca sa astmom nemaju više dentalnih erozija od zdrave djece. Nema razlike između djece sa astmom koja upotrebljavaju stalnu terapiju i djece koja ne upotrebljavaju stalnu terapiju.

8. LITERATURA

1. WHO. Oral health. Accessed on 11.01.2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/oral-health#tab=tab_2. Accessed on 11.1.2022.
2. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-260.
3. FDI. About oral health: FDI's definition of oral health. Available from: <https://www.fdiworlddental.org/fdis-definition-oral-health>. Accessed on 11.01.2022.
4. Glick M, Williams DM, V. Kleinman D, Vujicic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *JADA*. 2016;147(12):915-917.
5. Demmer J. What Is Plaque—and How Can You Remove It From Your Teeth? Health. Available from: <https://www.health.com/plaque-8387525>. Accessed on 18. 8. 2024.
6. Mohan Koka K, Pillarisetti P, Kumar Yasangi M, Mannem D, Reddy Karra S. Dental Plaque Biofilm: Development, Pathogenicity and Analysis. *International Journal of Science and Healthcare Research*. 2021;6(3).
7. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol*. 2023;15(1).
8. Trautmann S, Künzel N, Fecher-Trost C, Barghash A, Dudek J, Flockerzi V, et al. Is the proteomic composition of the salivary pellicle dependent on the substrate material? *Proteomics Clinical Applications*. 2022;16(3):e2100109.
9. Enax J, Ganss B, Amaechi BT, Schulze Zur Wiesche E, Meyer F. The composition of the dental pellicle: an updated literature review. *Front Oral Health*. 2023;4:1260442.
10. Lubarsky GV, D'Sa RA, Deb S, Meenan BJ, Lemoine P. The role of enamel proteins in protecting mature human enamel against acidic environments: a double layer force spectroscopy study. *Biointerphases*. 2012;7(1–4):14.

11. Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. *Rambam Maimonides Med J*. 2021;12(1):e0004.
12. Lee SW, Phillips KS, Gu H, Kazemzadeh-Narbat M, Ren D. How microbes read the map: Effects of implant topography on bacterial adhesion and biofilm formation. *Biomaterials*, 2021;(268):120595.
13. Kreve S, Dos Reis AC, Bacterial adhesion to biomaterials: What regulates this attachment? A review, *Japanese Dental Science Review*. 2021;(57):85-96.
14. Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends in Microbiology*. 2020;28(8):668-681.
15. Ray RR. Dental biofilm: Risks, diagnostics and management. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2022;(43):102381.
16. Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Bottalico L, Charitos IA, Cazzolla AP, et al. Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023;248(15):1288-1301.
17. Sudhakara P, Gupta A, Bhardwaj A, Wilson A. Oral dysbiotic communities and their implications in systemic diseases. *Dent J* 2018;6:10.
18. Wei Y, Dang GP, Ren ZY, Wan MC, Wang CY, Li HB, Zhang T, Tay FR, Niu LN. Recent advances in the pathogenesis and prevention strategies of dental calculus. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):56.
19. Akcalı A, Lang NP. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontology 2000*. 2018;76,109–115.
20. Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, Stafford GP, Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000*. 2021;86(1):32-56.
21. Peyron MA, Santé-Lhoutellier V, François O, Hennequin M. Oral declines and mastication deficiencies cause alteration of food bolus properties. *Food Funct*. 2018;9(2):1112-1122.

22. Brichford C. Reviewed by Sinha S. The 4 types of teeth and how they function. Dental health. 2017. Available from: <https://www.everydayhealth.com/dental-health/basics/types-teeth-how-they-function/>. Accessed on 21.02.2022.
23. Lopes CMI, Cavalcanti MC, Alves E, Luna AC, Marques KMG, Rodrigues MJ, et al. Enamel defects and tooth eruption disturbances in children with sickle cell anemia. Braz Oral Res. 2018;32:e87.
24. Sarna-Boś K, Boguta P, Skic K, Wiącek D, Maksymiuk P, Sobieszczański J, Chałas R. Physicochemical Properties and Surface Characteristics of Ground Human Teeth. Molecules. 2022;27(18):5852.
25. Sharma V, Rastogi S, Kumar Bhati K, Srinivasan A, Roychoudhury A, Nikolajeff F, Kumar S. Mapping the Inorganic and Proteomic Differences among Different Types of Human Teeth: A Preliminary Compositional Insight. Biomolecules. 2020;10:1540.
26. Rathee M, Jain P. Embryology, Teeth. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560515/>. Accessed on 9.3.2024.
27. Rathee M, Sapra A. Dental Caries. Book-StatPearls. 2021;PMID: 31869163.
28. Rathee M, Sapra A. Dental Caries. [Updated 2021 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551699/>. Accessed on 13.01.2022.
29. Telatar G, Ermiş B. Çürük riski ve genetik. J Dent Fac Atatürk Uni. 2019;29(2):350–6.
30. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. Nutrients. 2020;12(5):1471.
31. Okawa R, Nakano K. Dental manifestation and management of hypophosphatasia. Jpn Dent Sci Rev. 2022;58:208-216.
32. Chavez MB, Kramer K, Chu EY, Thumbigere-Math V, Foster BL. Insights into dental mineralization from three heritable mineralization disorders. Journal of Structural Biology. 2020;212(1):107597.

33. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000*. 2000;24(1):9-27.
34. Chukkapalli SS, Lele TP. Periodontal cell mechanotransduction. *Open Biol*. 2018;8(9):180053.
35. Parameswari BD, Ranjith R, Annapoorni H. Osseoperception in osseointegrated implants- A review. *IJOHD*. 2020;6(3):197-200.
36. Ali M, Yang F, Plachokova AS, Jansen JA, Walboomers XF. Application of specialized pro-resolving mediators in periodontitis and peri-implantitis: a review. *Eur J Oral Sci*. 2021;129(1):e12759.
37. Lauritano D, Moreo G, Limongelli L, Tregambi E, Palmieri A, Carinci F. Drug-induced gingival overgrowth: A pilot study on the effect of diphenylhydantoin and gabapentin on human gingival fibroblasts. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
38. Tungare S, Paranjpe AG. Drug induced gingival overgrowth. [Updated 2021 Sep 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/>. Accessed on 22.02.2022.
39. Deveci B, Ayna B, Tacir IH, Deveci E, Tuncer MC, Pala A. Effects of nicotine administration in rats on MMP2 and VEGF levels in periodontal membrane. *Folia morphologica*. 2018;77(3):471–477.
40. Miller K. Saliva and your mouth. Webmd. 2019. Available from: <https://www.webmd.com/oral-health/what-is-saliva>. Accessed on 15.01.2022.
41. Alhajj M, Babos M. Physiology, Salivation. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542251/>. Accessed on 23.02.2022.
42. Kumar B, Kashyap N, Avinash A, Chevvuri R, Sagar MK, Shrikant K. The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. *IJCDMR*. 2017;2017:1-6.

43. Pedersen AML, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis.* 2018;24:1399–1416.
44. Zalewska A, Waszkiewicz N, Lopez-Pintor RS. The use of saliva in the diagnosis of oral and systemic diseases. *Dis Markers.* 2019;2019:9149503.
45. Maddu N. Functions of saliva. In: Gokul, S, editor. *Saliva and Salivary Diagnostics* [Internet]. London: IntechOpen; 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66233>. Accessed on 15.01.2022.
46. Bilbilova, E.Z. Dietary Factors, Salivary Parameters, and Dental Caries, *Dental Caries*; IntechOpen: London, UK, 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/72145>. Accessed on 3.3.2024.
47. Jafary F, Hanachi P, Gorjipour K. Osteoblast differentiation on collagen scaffold with immobilized alkaline phosphatase. *Int J Organ Transplant Med.* 2017;8(4):195-202.
48. Jockel-Schneider Y, Schlagenhauf U, Stölzel P, Goßner S, Carle R, Ehmke B, et al. A nitrate-rich diet alters the composition of the oral microbiota in periodontal recall patients. *J Periodontol.* 2021;92(11):1536–1545.
49. Pedersen AML, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* 2019;80 Suppl 1:S3-S12.
50. Li Y, Jin L, Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2032057.
51. Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunol.* 2019;13:12-21.
52. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory IgA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9254.
53. Brennan R. Dental Health and Dry Mouth. WebMD. 2023. Available from: <https://www.webmd.com/oral-health/dental-health-dry-mouth>. Accessed on 23.08.2024.

54. Taylor J. Immune responses in the oral cavity. British society for immunology. Available from: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-and-tissues/immunity-in-the-oral-cavity>. Accessed on 27.12.2021.
55. Gul P, Celik N, Hanci H, Aydin T, Akgul N, Seven N. Analysis of Saliva and Gingival Crevicular Fluid Immunoglobulins in Adults Having Different Caries Status. *Clin Exp Health Sci*. 2022;12:128-133.
56. Lahiri D, Nag M, Banerjee R, Mukherjee D, Garai S, et al. Amylases: biofilm inducer or biofilm inhibitor? *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021;11:660048.
57. Cawley A, Golding S, Goulsbra A, Hoptroff M, Kumaran S, Marriott R. Microbiology insights into boosting salivary defences through the use of enzymes and proteins. *J Dent*. 2019;80S1:S19-S25.
58. Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):11773.
59. Kilian M. The oral microbiome - friend or foe? *Eur. J. Oral Sci*. 2018;126(Suppl.1):5-12.
60. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-128.
61. Dong L, Yin J, Zhao J, Ma S, Wang H, Wang M, et al. Microbial similarity and preference for specific sites in healthy oral cavity and Esophagus. *Front Microbiol*. 2018;9:1603.
62. Barboza-Solís C, Acuña-Amador LA. The oral microbiota: A literature review for updating professionals in dentistry. Part I. *IJDS*. 2020;22(3):59-68.
63. Paqué PN, Herz C, Jenzer JS, Wiedemeier DB, Attin T, Bostanci N, et al. Microbial analysis of saliva to identify oral diseases using a point-of-care compatible qPCR Assay. *J Clin Med*. 2020;9(9):2945.
64. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*. 2018;4:42–66.

65. Ghazal TS, Levy SM, Childers NK, Carter KD, Caplan DJ, Warren JJ, et al. Mutans Streptococci and dental caries: A new statistical modeling approach. *Caries Res.* 2018;52(3):246-252.
66. Ahirwar SS, Gupta MK, Snehi SK. Dental caries and lactobacillus: role and ecology in the oral cavity. *IJPSR.* 2019;10(11):4818-4829.
67. Read E, Curtis MA, Neves JF. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18:731–742.
68. Huang Z, et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:646–656.
69. Cao Y, Fanning S, Proos S, Jordan K, Srikumar S. A review on the applications of next generation sequencing technologies as applied to food-related microbiome studies. *Front Microbiol.* 2017;8:1829.
70. Nafea AM, Wang Y, Wang D, Salama AM, Aziz MA, Xu S and Tong Y. Application of next-generation sequencing to identify different pathogens. *Front. Microbiol.* 2024;14:1329330.
71. Bhatnagar DM. Oral Health: A Gateway to Overall Health. *Contemp Clin Dent.* 2021;12(3):211-212.
72. Tan X, Wang Y, Gong T. The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systematic diseases. *J Oral Microbiol.* 2023;15(1):2213112.
73. Kane SF. The effects of oral health on systemic health. *Gen Dent.* 2017;65(6):30-34.
74. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000.* 2021;87:11–16.
75. BaniHani A, Deery C, Toumba J, Munyombwe T, Duggal M. The impact of dental caries and its treatment by conventional or biological approaches on the oral health-related quality of life of children and carers. *Int J Paediatr Dent.* 2018;28:266–276.

76. Song JS, Hyun HK, Shin TJ, Kim YJ. Effects of dental treatment and systemic disease on oral health-related quality of life in Korean pediatric patients. *BMC Oral Health*. 2018;18:92.
77. Shin-Young P, Sun-Hwa K, Si-Hyuck K, Chang-Hwan Y, Hyo-Jung L, Pil-Young Y, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1138-1145.
78. Arjunan P. Eye on the Enigmatic Link: Dysbiotic oral pathogens in ocular diseases; the flip side. *Int Rev Immunol*. 2021;40(6):409-432.
79. Hung M, Blazejewski A, Lee S, Lu J, Soto A, Schwartz C, Mohajeri A. Nutritional Deficiencies and Associated Oral Health in Adolescents: A Comprehensive Scoping Review. *Children*. 2024;11(7):869.
80. Pillai RS, Iyer K, Spin-Neto R, Kothari SF, Nielsen JF, Kothari M. Oral health and brain injury: Causal or casual relation? *Cerebrovasc Dis Extra*. 2018;8(1):1-15.
81. Son M, Jo S, Lee JS, Lee DH. Association between oral health and incidence of pneumonia: a population-based cohort study from Korea. *Sci Rep*. 2020;10:9576.
82. Uwambaye P, Munyanshongore C, Rulisa S, Shiao H, Nuhu A, Kerr MS. Assessing the association between periodontitis and premature birth: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:204.
83. Meqa K, Dragidella F, Disha M, Sllamniku-Dalipi Z. The Association between periodontal disease and preterm low birthweight in Kosovo. *Acta Stomatol Croat*. 2017;51(1):33-40.
84. Pussinen PJ, Paju S, Koponen J, Viikari JSA, Taittonen L, Burgner DP, et al. Association of childhood oral infections with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in adulthood. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e192523.
85. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978.
86. Kimble R, McLellan G, Lennon LT, Papacosta AO, Weyant RJ, Kapila Y, et al. Association between oral health markers and decline in muscle strength and physical

performance in later life: longitudinal analyses of two prospective cohorts from the UK and the USA. *Lancet Healthy Longev.* 2022; 3(11):e777-e788.

87. WHO. Asthma. 2021. Accessed on 29.01.2022. Available from:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Accessed on 10.8.2024.
88. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>. Accessed on 19.02.2022.
89. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front. Pediatr.* 2019;7:68.
90. van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. Hygiene hypothesis in asthma development: Is hygiene to blame? *Arch Med Res.* 2017;48(8):717-726.
91. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity.* 2019;50(4):975-991.
92. Allergy & asthma network. Accessed on 10.02.2022. Available from:
<https://allergyasthmanetwork.org/what-is-asthma/asthma-in-babies-and-children/>. Accessed on 15.8.2024.
93. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy.* 2017;10:83-98.
94. Huston K. Allergic asthma most common in children. 2021. Available from:
<https://nortonchildrens.com/news/allergic-asthma-most-common-in-children/>. Accessed on 10.01.2022.
95. Fulghum Bruce D. Allergic Asthma. WebMD (Internet). Available from:
<https://www.webmd.com/asthma/guide/allergic-asthma>. Accessed on 29.01.2022.
96. AAAA&I. Is your asthma allergic? Available from: <https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Conditions-Library/Asthma/Is-Your-Asthma-Allergic>. Accessed on 29.01.2022.

97. Toppila-Salmi S, Luukkainen AT, Xu B, Lampi J, Auvinen J, Dhaygude K, et al. Maternal smoking during pregnancy affects adult onset of asthma in offspring: a follow up from birth to age 46 years. *Eur Respir J*. 2020;1901857.
98. Di Cicco M, D'Elis S, Peroni DG, Comberiati P. The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):131-137.
99. Trivedi M, Denton E. Asthma in children and adults—What are the differences and what can they tell us about asthma? *Front Pediatr*. 2019;7:256.
100. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:302–313.
101. Resiliac J, Grayson MH. Epidemiology of infections and development of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(3):297–307.
102. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/> Accessed on 25.1.2022.
103. Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. 2021 Oct 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194344/>. Accessed on 25.1.2022.
104. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:50.
105. van de Veen W, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1452-1462.
106. Samuchiwal SK, Boyce JA. Role of lipid mediators and control of lymphocyte responses in type 2 immunopathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1182.
107. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ. Pollut*. 2018;235:489–496.

108. Gautier C, Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:47-56.
109. What to know about intrinsic and extrinsic asthma. *Medical News Today*. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/325536.php#intrinsic-vs-extrinsic>. Accessed on 31.01.2022.
110. Intrinsic asthma. *Healthline website*. Available from: <https://www.healthline.com/health/intrinsic-asthma>. Accessed on 31.01.2022.
111. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, Standl M, Pershagen G, Bauer C-P, et al. Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):047005.
112. Yamauchi K, Ogasawara M. The Role of Histamine in the Pathophysiology of Asthma and the Clinical Efficacy of Antihistamines in Asthma Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1733.
113. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias Cb, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol*. 2018;9:1873.
114. Cuzzo B, Lappin SL. Physiology, Leukotrienes. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526114/>. Accessed on 19.02.2022.
115. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018;50(1): 42–53.
116. Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front. Pediatr*. 2019;7:6.
117. Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, Helling BA, Magnaye KM, Stanhope C, et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):749-764.e3.

118. Miller M, Vuong C, Garcia MF, Rosenthal P, Das S, Weng N, et al. Does reduced zona pellucida binding protein 2 (ZBP2) expression on chromosome 17q21 protect against asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):706-709.e4.
119. Yan Q, Brehm J, Pino-Yanes M, Forno E, Lin J, Oh SS, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in Puerto Ricans. *Eur Respir J*. 2017;49:1601505.
120. Almoguera B, Vazquez L, Mentch F, Connolly J, Pacheco JA, Sundaresan AS, et al. Identification of four novel loci in asthma in European American and African American populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:456–463.
121. Ferrante G, Fasola S, Malizia V, Licari A, Cilluffo G, Piacentini G, et al. Pharmacogenomics: A step forward precision medicine in childhood asthma. *Genes*. 2022;13(4):599.
122. Vijverberg SJH, Farzan N, Slob EMA, Neerincx AH, Maitland-van der Zee AH. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation. *Exp Rev Respir Med*. 2018;12:55–65.
123. Pichardo G. Asthma Treatments. WebMD. 2020. Available from: <https://www.webmd.com/asthma/asthma-treatments>. Accessed on 07.02.2022.
124. Numbere B, Liu Y, Zhang S, Czira A, Lu Y. Characteristics, treatment patterns and burden of illness in US patients with asthma newly initiating multiple-inhaler triple therapy. *BMJ Open Respiratory Research* 2024;11:e001702.
125. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2018. Available from: <http://www.ginasthma.com>. Accessed on 09.02.2022.
126. Sawicki G, Haver K. Asthma in children younger than 12 years: Management of persistent asthma with controller therapies. UpToDate. 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-children-younger-than-12-years-management-of-persistent-asthma-with-controller-therapies>. Accessed on 25.02.2022.

127. Heffler E, Girardi Madeira LN, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):776-781.
128. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655-670.
129. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384–406.
130. Side effects of Trelegy ellipta. Available from: <https://www.rxlist.com/trelegy-ellipta-drug.htm#warnings>. Accessed on 19.02.2022.
131. Yadav PK, Saha S, Singh S, Gupta ND, Agrawal N, Bharti K. Oral health status and treatment needs of asthmatic children aged 6-12 years in Lucknow. 2017;15(2):122-126.
132. Arafa A, Aldahlawi S, Fathi A. Assessment of the oral health status of asthmatic children. *Eur J Dent*. 2017;11(3):357–363.
133. More D. 4 common side effects of inhaled steroids. 2022. Available from: <https://www.verywellhealth.com/side-effects-of-inhaled-steroids-83086>. Accessed on 01.03.2022.
134. Erdoğan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. The frequency and risk factors for oropharyngeal candidiasis in adult asthma patients using inhaled corticosteroids. *Turk Thorac J*. 2019;20(2):136-139.
135. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD010126.
136. Kumar S, Kalra N, Tyagi R, Faridi MMA, Khatri A, Satish VNV. Evaluation of oral health of 6 to 10-year-old asthmatic children receiving bronchodilator through inhaler. *Indian J Dent Res*. 2019;30(5):670-677.
137. Ashuja RB, Nandini DB, Vidyasagar B, Ashwini R, Donoghue M, Madhushankari GS. Oral carriage of cariogenic bacteria and *Candida albicans* in

- asthmatic adults before and after anti-asthma medication: A longitudinal study. JOMFP. 2018;22(1):144.
138. Upadhyay S, Bhavthankar J, Mandale M, Kaorey N. The impact of asthma and its medications on dental caries status and Streptococcus mutans count in children: a cross-sectional study. Int J Sci Res. 2020;10.36106/ijsr/7515919:20-23.
139. Velicki Bozejec B, Stojšin I, Đuric M, Zvezdin B, Brkanić T, Budišin E, et al. Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. JAOS. 2017;25(5): 506-514.
140. Einhorn OM, Georgiou K, Tompa A. Salivary dysfunction caused by medication usage. Salivary dysfunction caused by medication usage. Physiol Int. 2020;107(2):195-208.
141. Gotter A. Inhaled steroids: What to know. 2021. Available from: <https://www.healthline.com/health/inhaled-steroids>. Accessed on 01.03.2022.
142. Doğan M, Şahiner ÜM, Ataş AS, Ballıkaya E, Soyer ÖU, Şekerel BE. Oral health status of asthmatic children using inhaled corticosteroids. Turk J Pediatr. 2021;63(1):77-85.
143. Erpaci B, Bahsi E, Sonkaya E. Dental Erosion and Treatment Methods. Int. Biol. Biomed. J. 2018;4(4):170-176.
144. Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S, Pellicano R. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. Minerva Med. 2017;108(4):350-356.
145. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>. Accessed on 03.02.2022.
146. Ilias I, Zoumakis E, Ghayee H. An Overview of Glucocorticoid Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>. Accessed on 03.02.2022.

147. Chiu KL, Lee CC, Chen CY. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep*. 2021;11:724.
148. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170259.
149. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, et al. Oral health in asthmatic patients: a review. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:22.
150. Brown K. Anticholinergic drugs. Updated on January 27, 2022. Available from: <https://www.addictiongroup.org/drugs/other/anticholinergic/>. Accessed on 02.03.2022.
151. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/>. Accessed on 14.02.2022.
152. Sköld UM, Birkhed D, Xu JZ, Lien KH, Stensson M, Liu JF. Risk factors for and prevention of caries and dental erosion in children and adolescents with asthma. *J Dent Sci*. 2022;17(3):1387-1400.
153. Li W, Liu J, Chen S, Wang Y, Zhang Z. Prevalence of dental erosion among people with gastroesophageal reflux disease in China. *J Prosthet Dent*. 2017;117(1):48-54.
154. Warsi I, Ahmed J, Younus A, Rasheed A, Akhtar TS, Ain QU, Khurshid Z. Risk factors associated with oral manifestations and oral health impact of gastro-oesophageal reflux disease: a multicentre, cross-sectional study in Pakistan. *BMJ Open*. 2019;9(3):e021458.
155. Joossens M. Oral cavity as gateway to lungs and gut: latest insights about the impact of oral microbiota on systemic diseases. *Microb Health Dis*. 2021;3:e594
156. Durack J, Christian LS, Nariya S, Gonzalez J, Bhakta NR, Ansel KM, et al. Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1016-1026.

157. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J*. 2021;58:2004173.
158. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
159. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culve BH, Carlsen KH, Diaman Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eu Resp J*. 2017;49(5):1601526.
160. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled Nitric Oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–615.
161. WHO. Oral health Surveys-Basic Methods, 4th Edition Geneva. 1997. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41905>. Accessed on 03.02.2022.
162. Klein H, Palmer CE. Studies on dental caries. XI. Comparison of the caries susceptibility of the various morphological types of permanent teeth. *J Dent Res*. 1941;20:203-16.
163. WHO. The Global Health Observatory. 2022. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3812>. Accessed on 27.12.2022.
164. Bartlett D, Ganss C, Lussi A. Basic Erosive Wear Examination (BEWE): a new scoring system for scientific and clinical needs. *Clin Oral Investig*. 2008; 12(Suppl 1): 65–68.
165. Greene JG, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*. 1964;68(1):7-13.
166. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.

167. Forcella L, Filippi C, Waltimo T, Filippi A. Measurement of unstimulated salivary flow rate in healthy children aged 6 to 15 years. *Swiss Dent J*. 2018;128(12):962-967.
168. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(23):7537-41.
169. Bansal V, Reddy KVG, Shrivastava S, Dhaded S, Noorani SM, Shaikh MI. Oral health assessment in children aging 8-15 years with bronchial asthma using inhalation medication. *Tzu Chi Med J*. 2022;17;34(2):239-244.
170. Wu FY, Liu JF. Asthma medication increases dental caries among children in Taiwan: an analysis using the National Health Insurance Research Database. *J Dent Sci*. 2019;14:413–418.
171. Hassanpour K, Tehrani H, Goudarzian M, Beihaghi S, Ebrahimi M, Amiri P. Comparison of the frequency of dental caries in asthmatic children under treatment with inhaled corticosteroids and healthy children in Sabzevar in 2017-2018. *Electron J Gen Med*. 2019;16(2):em119.
172. Ucuncu MY, Topcuoglu N, Kulekci G, Ucuncu MK, Erelel M, Gokce YB. A comparative evaluation of the effects of respiratory diseases on dental caries. *BMC Oral Health*. 2024;24: 13.
173. Sivaramakrishnan G, Sridharan K, Alsobaiei M. The association between erosive toothwear and asthma – is it significant? A meta-analysis. *BDJ Open*. 2023;9:9.
174. Kantorowicz M, Olszewska-Czyż I, Lipska W, Kolarzyk E, Chomyszyn-Gajewska M, Darczuk D, et al. Impact of dietary habits on the incidence of oral diseases. *Dent Med Probl*. 2022;59(4):547-554.
175. Brennan R. Tooth Enamel Erosion and Restoration. WebMD. Available from: <https://www.webmd.com/oral-health/tooth-enamel-erosion-restoration>. Accessed on 17. 11. 2024.

176. Samman M, Kaye E, Cabral H, Scott T, Sohn W. Dental Erosion: Effect of Diet Drink Consumption on Permanent Dentition. *JDR Clinical & Translational Research*. 2022;7(4):425-434.
177. IAPD Foundational Articles and Consensus Recommendations: Management of Dental Erosion, 2022. Available from: http://www.iapdworld.org/2022_07_management-of-dental-erosion. Accessed on 17. 11. 2024.
178. Jian-Na C, Dongyeop K. Chapter Two - Biofilm ecology associated with dental caries: understanding of microbial interactions in oral communities leads to development of therapeutic strategies targeting cariogenic biofilms. *Advances in Applied Microbiology*. 2023;(122):27-75.
179. Kilian M., Chapple I.L., Hannig M., Marsh P.D., Meuric V., Pedersen A.M., Tonetti M.S., Wade W.G., Zaura E. The oral microbiome-an update for oral healthcare professionals. *Br. Dent. J.* 2016;221:657–666.
180. Giordano-Kelhoffer B, Lorca C, March Llanes J, Rábano A, Del Ser T, Serra A, Gallart-Palau X. Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(8):1803.
181. Ramachandra SS, Wright P, Han P, Abdal-Hay A, Lee RSB, Ivanovski S. Evaluating models and assessment techniques for understanding oral biofilm complexity. *MicrobiologyOpen*, 2023;12(4), e1377.
182. Ibraheem WI, Bhati AK, Essa Ageeli FM, Sufyani RA, Ahmed Darraj M, et al. Association between asthma and periodontitis. *Bioinformation*. 2024;20(1):59-64.
183. Oliveira RRDS, Fermiano D, Feres M, Figueiredo LC, Teles FRF, et al. Levels of Candidate Periodontal Pathogens in Subgingival Biofilm. *J. Dent. Res.* 2016;95:711–718.
184. Yin W, Wang Y, Liu L, He J. Biofilms: The Microbial “Protective Clothing” in Extreme Environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3423.

185. Gurenlian JR. The Role of Dental Plaque Biofilm in Oral Health. *Journal of Dental Hygiene*. 2007;5:116.
186. Saraiya K, Nadig P, Shah M, Deepak D. Dental calculus—an evergrowing heap of periodontal pathogens. *J. Integr. Health Sci*. 2019;7:73.
187. Souza JGS, Cury JA, Ricomini Filho AP, Feres M, de Faveri M, Barão VAR. Effect of sucrose on biofilm formed in situ on titanium material. *J Periodontol*. 2019; 90: 141–148.
188. Li Q, Luo K, Su Z, Huang F, Wu Y, et al. Dental calculus: A repository of bioinformation indicating diseases and human evolution. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022.12:1035324.
189. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Overview: Gingivitis and periodontitis. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279593/>. Accessed on 28.9.2024.
190. Ubertalli JT. Gingivitis. *MSD Manual*. 2024. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/dental-disorders/periodontal-disorders/gingivitis?query=gingivitis>. Accessed on 29.9.2024
191. Benisek A. What to Know About Mouth Breathing. *WebMD*. 2023. Available from: <https://www.webmd.com/oral-health/mouth-breathing>. Accessed on 29.7.2024.
192. Buzinin S, Ftis K. Prevalence and severity of plaque-induced gingivitis in a sample of adult Libyan population. *Alq J Med App Sci*. 2023;6(2):635-640.
193. Ballikaya E, Guciz Dogan B, Onay O, Uzamis Tekcicek M. Oral health status of children with mouth breathing due to adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;113:11–5.
194. Miller K. Oral Side Effects of Medications. *WebMD*. 2023. Available from: <https://www.webmd.com/oral-health/oral-side-effects-of-medications>. Accessed on 28.9.2024.

195. Newman T. Causes and treatment of gingivitis. MedicalNewsToday. 2023. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/241721>. Accessed on 29.9.2024.
196. Moeintaghav A, Akbari A, Rezaeetalab F. Association between periodontitis and periodontal indices in newly diagnosed bronchial asthma. J Adv Periodontal Implant Dent. 2022;14(2):97-103.
197. Bairappan S, Puranik MP, Sowmya RK. Impact of asthma and its medication on salivary characteristics and oral health in adolescents: a cross-sectional comparative study. Spec Care Dent. 2020;40:227–237.
198. Abosamak NER, Shahin MH. Beta2 Receptor Agonists and Antagonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559069/>. Accessed on 01.09.2024.
199. Hsu E, Bajaj T. Beta2-Agonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/>. Accessed on 5. 10. 2024.
200. Speller J. Regulation of Saliva. TeachMe Physiology. 2023. Available from: <https://teachmephysiology.com/gastrointestinal-system/mouth/regulation-of-saliva/>. Accessed on 5. 10. 2024.
201. Pacheco-Quito EM, Jaramillo J, Sarmiento-Ordoñez J, Cuenca-León K. Drugs Prescribed for Asthma and Their Adverse Effects on Dental Health. Dentistry journal. 2023;11(5):113.
202. Tuğrul E. The Relationship Between Inhaler Use and Oral Problems in Patients with COPD and Affecting Factors: A Cross-Sectional Study. Florence Nightingale J Nurs. 2022:196-201.56.
203. Hatipoğlu Ö, Pertek Hatipoğlu F Association between Asthma and Caries-Related Salivary Factors: A Meta-Analysis. J. Asthma. 2022;59:38–53.
204. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Oral Hygiene. 2024. Available from: <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/oral-hygiene>. Accessed on 7. 10. 2024.

205. Tungare S, Paranjpe AG. Diet and Nutrition to Prevent Dental Problems. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023. Available from: [//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534248/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534248/). Accessed on 7. 10. 2024.
206. Cai Y, Zhao Y, Kang Y, Yang Y. Future Prospect of Oral Microbiota Influencing Allergy/Asthma Development. *Frontiers in microbiology*. 2022;13:875664.
207. Alvarez S, Leiva-Sabadini C, Schuh CM, Aguayo S. Bacterial adhesion to collagens: implications for biofilm formation and disease progression in the oral cavity. *Critical Reviews in Microbiology* . 2022;48(1):83–95.
208. Xu Y, Zhang M, Zhang J. Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2020;319, E247–E253.
209. Shen L. Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease. *Microb. Cell Fact*. 2020;19,50.10.1186/s12934-020-01313-4.
210. Pathak J, Yan Y, Zhang Q. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir. Med*. 2021;185,106475.10.1016/j.rmed.2021.106475.
211. Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Collado MC, Mira A, Jenmalm MC. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(10):2000–11.
212. Gross EL, Leys EJ, Gasparovich SR, Firestone ND, Schwartzbaum JA, Janies DA, et al. Bacterial 16S sequence analysis of severe caries in young permanent teeth. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4121-8.
213. Alqaderi H, Ramakodi MP, Nizam R, Jacob S, Devarajan S, Eaaswarkhanth M, et al. Salivary Microbiome Diversity in Kuwaiti Adolescents with Varied Body Mass Index-A Pilot Study. *Microorganisms*. 2021;9(6):1222.
214. Pérez-Losada M, Castro-Nallar E, Laerte Boechat J, Delgado L, Azenha Rama T, Berrios-Farías V, et al. The oral bacteriomes of patients with allergic rhinitis and asthma differ from that of healthy controls. *Front Microbiol*. 2023;14:1197135.

215. Klein MI. "'Oral streptococci," in Molecular Typing in Bacterial Infections. Volume I. Ed. de Filippis I. Springer International Publishing, Cham. 2022;125–137.
216. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, et al. The biology of *Streptococcus mutans* . Microbiol. Spectr. 2019;7:GPP3-0051-2018.
217. Lima AR, Ganguly T, Walker AR, Acosta N, Francisco PA, Pileggi R, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from endodontic infections. J. Endodont. 2020;46,1876–1883.
218. Rathee M., Jain P. Gingivitis. Aust. J. Pharm. 2023;96:64–67.
219. Torres-Morales J, Mark Welch JL, Dewhirst FE, Borisy GG. Site-specialization of human oral *Gemella* species. Journal of oral microbiology. 2023;15(1):2225261.
220. Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Bottalico L, Charitos IA, Cazzolla M et al. Oral microbiota in human health and disease: A perspective. Experimental Biology and Medicine. 2023;248(15):1288-1301.
221. Liu M, Shi Y, Wu K, Xie W, Ser HL, Jiang Q, et al. From Mouth to Brain: Distinct Supragingival Plaque Microbiota Composition in Cerebral Palsy Children With Caries. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2022;12:814473.
222. Unlu O, Demirci M, Paksoy T, Eden AB, Tansuker HD, Dalmizrak A, et al. Oral microbial dysbiosis in patients with oral cavity cancers. Clin Oral Invest. 2024;28:377.
223. Miyoshi T, Oge S, Nakata S, Ueno Y, Ukita H, Kousaka R, et al. *Gemella haemolysans* inhibits the growth of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. Sci Rep. 2021;11:11742.
224. Lunar Silva I, Cascales E. Molecular Strategies Underlying *Porphyromonas gingivalis* Virulence. Journal of Molecular Biology. 2021;433;(7):166836.
225. Fulghum Bruce D. Allergic Asthma. WebMD. 2023. Available from: <https://www.webmd.com/asthma/allergic-asthma>. Accessed on 18.9.2024.

226. Ankermann T, Brehler R. Allergic asthma: An indication for allergen immunotherapy. *Allergologie select*, 2023;7,33–38.
227. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64(10): 1507-1515.
228. Thibaudon M, Hamberger C, Guilloux L, Massot R. Ragweed pollen in France: origin, diffusion, exposure. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010;42(6): 209.
229. Tosi A, Bonini M, Wüthrich B, Pietragalla-Köhler B. Time lag between Ambrosia sensitisation and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989–2008) in Legnano, northern Italy. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:3940.
230. Hashim IA. Immunoglobulin E. ScienceDirect. 2024. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunoglobulin-e>. Accessed on 12.9.2024.
231. Martins TB, Bandhauer BE, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014;133(2);589-591.
232. Stokes J, Casale T. The relationship between IgE and allergic disease. 2024. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/83038>. Accessed on 19. 9. 2024.
233. Guida G, Bertolini F, Carriero V, Levra S, Sprio AE, Sciolla M, et al. Reliability of Total Serum IgE Levels to Define Type 2 High and Low Asthma Phenotypes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(17):5447.
234. Patel A, Jialal I. Biochemistry, Immunoglobulin A. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551516>. Accessed on 19. 9. 2024.
235. Lemos M. Immunoglobulin A (IgA): What It's For (& What High or Low Levels Mean). 2024. Available from: <https://www.tuasaude.com/en/immunoglobulin-a/>. Accessed on 20. 9. 2024.
236. Sánchez Montalvo A, Gohy S, Rombaux P, Pilette C, Hox V. The role of IgA in chronic upper airway disease: Friend or foe? *Front Allergy* (2022) 3:852546.

237. Kronimus Y, Dodel R, Galuska SP, Neumann S. IgG Fc N-glycosylation: Alterations in neurologic diseases and potential therapeutic target? *Journal of Autoimmunity*. 2019;96:14-23.
238. Yox S. Normal IgG Levels by Age: Understanding Immunoglobulin. 2023. Available from: <https://www.patientpower.info/navigating-cancer/normal-igg-levels-by-age>. Accessed on 20.9.2024.
239. Sathe A, Cusick JK. Biochemistry, Immunoglobulin M. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555995/>. Accessed on 20.9.2024.
240. Al Shamahy HA, Nassar MYH, Salah MM, AL Magrami RTF, Al Moyed KA. Immunoglobulin Levels (IgG, IgM And IgA): Normal Values for Healthy Infants and Children in Sana'a City-Yemen. *Glob J of Ped & Neonatol Car*. 1(5): 2019. GJPNC.MS.ID.000525.
241. David S, Edwards CW. Forced Expiratory Volume. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540970/>. Accessed on 27.9.2024.
242. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec 1;40(6):1324–43.
243. Laufer B, Docherty PD, Jalal NA, Krueger-Ziolek S, Hoeflinger F, et al. Tiffeneau-Testing by means of a Smart-Shirt. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2022;8(2): 616-619.
244. Ponce MC, Sankari A, Sharma S. Pulmonary Function Tests. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482339/>. Accessed on 23.9.2024.
245. Sayeedi I, Widrich J. Methacholine Challenge Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547716/>. Accessed on 23.9.2024.

246. Allergy and asthma network. What is FeNO in Asthma? Available from: <https://allergyasthmanetwork.org/what-is-asthma/how-is-asthma-diagnosed/nitric-oxide-testing/>. Accessed on 23.9.2024.
247. Zhai Y, Gao L, Yu G. Does dental caries play a role on the asthma development?—systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2023;47(4):95-103.

9. SPISAK SKRAĆENICA

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

FDI- Svjetska stomatološka organizacija

PDL- parodontalni ligament

Ig- imunoglobulin

Th- T pomoćna ćelija

IFN- interferon

TNF- faktor tumorske nekroze

IL- interleukin

SNP- pojedinačni nukleotidni polimorfizam

ZPBP2- „zona pellucida-binding protein 2“

ORMDL3- oromucoid-like 3

GRM4- glutamat metabotropic receptor4

SABA- kratko djelujući beta agonist

IKS- inhalacijski kortikosteroid

LABA- dugo djelujući agonist

FEV1- volumen forsiranog ekspirijuma u prvoj sekundi

PD20- kumulativna doza metaholina oja uzrokuje pad FEV1 za 20%

ERS- Evropsko respiratorno društvo

GINA- globalna inicijativa za astmu

ACT- anketa o kontroli astme

FEV1/FVC (IT)- Tiffenau indeks

kU/L- kilo jedinica u litri

FVC- forsirani vitalni kapacitet

ATS- Američko društvo za torakalnu medicinu

FeNO- udio azotnog oksida u izdahnutom vazduhu

ppb- dijelovi na milijardu

kep/KEP- zbir karioznih, ekstrahiranih zuba zbog karijesa i zuba s ispunom

dmft/DMFT- engleska skraćenica za kep/KEP

BEWE- basic erosive wear examination (sistem ocjenjivanja prisutnosti i veličine erozija tvrdih zubnih tkiva)

OHI-S- oral hygiene index- simplified (pojednostavljen oralni indeks higijene)

DI-S- plak indeks

CI-S- kalkulus indeks

NLZOH- Nacionalni laboratorij za zdravlje, okolinu i hranu

ASV- amplicon sequencing variants (varijante amplikonskih sekvenci)

NMDS- non-metric multidimensional scaling

LefSe- Linear discriminant analysis effect size

LDA- linearna diskriminatorska analiza

PRILOZI

Pedijatrijski karton

Šifra pacijenta:

Datum:

Pregledao:

1. *Kožno alergološko testiranje i utvrđivanje vrijednosti ukupnog i specifičnih imunoglobulina klase E te imunoglobulina klase A, G i M u krvi*

Vrsta alergen na koje je pacijent alergičan	Ukupni IgE IU/ml	Specifični IgE (> 0.35 IU/ml)	Promjer urtike (> 3 mm veći od negativne kontrole)	sIgA (g/l)	sIgG (g/l)	sIgM (g/l)

2. *Mjerenje funkcije pluća*

FVC	FEV1	FEV1/FVC	% FEV1

3. *Dokazivanje hiperreaktivnosti respiratornog sistem*

Pozitivan (PD20-mg)	negativan
---------------------	-----------

4. *Mjerenje azotovog oksida*

FeNO (ppb)

5. *Vrsta i doza antiastmatičke terapije*

Vrsta terapije	stalna IKS/IKS+LABA v 6 mjes.	SABA /LABA u zadnjem mjesecu
----------------	-------------------------------	------------------------------

doza		
------	--	--

ACT anketa

Šifra pacijenta:

Datum:

Pregledao:

Kako dobra je vaša kontrola nad astmom? (ACT anketa)

Kod svakog od pet pitanja zaokružite odgovarajući broj.

1. Koliko vremena vam je u zadnje četiri sedmice astma onemogućila da bi na poslu, u školi, na fakultetu ili kod kuće izvodili svoje uobičajene aktivnosti?

1 2 3 4 5

sve vrijeme	većinu vremena	neko vrijeme	malo vremena	nikada
-------------	----------------	--------------	--------------	--------

2. Koliko puta ste u zadnje četiri sedmice imali otežano disanje?

1 2 3 4 5

više od 1x na dan	1x na dan	3 - 6x sedmično	1 – 2x sedmično	nikada
-------------------	-----------	-----------------	-----------------	--------

3. Koliko puta su vas u zadnje četiri sedmice tokom noći ili rano ujutro probudili simptomi astme (zviždanje, kašalj, dušenje, stiskanje ili bol u grudima)?

1 2 3 4 5

4 ili više noći sedmično	od 2 – 3 noći sedmično	1x u sedmici	1 – 2x mjesečno	nikada
--------------------------	------------------------	--------------	-----------------	--------

4. Koliko puta ste u zadnje četiri sedmice upotrijebili dodatno lijekove za lakše disanje u spreju ili kao inhalacije (kao što su Ventolin, Berodual ili dodatna doza lijeka Symbicort)?

1 2 3 4 5

3x ili više na dan	1 – 2x na dan	2 – 3x u sedmici	1x u sedmici	nikada
--------------------	---------------	------------------	--------------	--------

5. Kako bi ocijenili svoju kontrolu astme u zadnje četiri sedmice?

1 2 3 4 5

uopšte nisam imao kontrolu	loša kontrola	prilično dobra kontrola	dobra kontrola	potpuna kontrola
----------------------------	---------------	-------------------------	----------------	------------------

Tačke se sabiraju. Ako ste (ili vaše dijete) imali 25 tački, znači da je obiljenje potpuno kontrolisano. Rezultat između 20 i 24 ukazuje na dobru kontrolu astmu. Ako ste imali manje od 20 tački obiljenje je loše kontrolisano. (*ref. Nathan RA et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59-65.*)

Stomatološki karton

Šifra pacijenta:

Datum pregleda:

Pregledao:

1. Status zuba za evidenciju kep/KEP

		55	54	53	52	51	61		62	63	64	65		
17	16	15	14	13	12	11	21		22	23	24	25	26	27

		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75		
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

2. Status zuba za evidenciju erozija po sistemu BEWE

1. sekstant				2. sekstant						3. sekstant			
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65		
17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27

47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75		
6. sekstant				5. sekstant						4. sekstant			

3. Status OHI-S indeksa

zub	plak indeks	indeks zubng kamenca
1		
2		
3		
4		
5		
6		

4. Status gingivalnog indeksa po Löe- Silnessovi metodi

ocjena	
--------	--

5. Ostalo

Količina nestimulisane pljuvačke (ml)	
vrijednost pH pljuvačke	

Anketa o dijetetsko-higijenskom režimu i posjetama kod stomatologa

Šifra pacijenta:

Datum:

Pregledao:

Pred Vama je anketa koja je sastavni dio istraživanja »Uticaj astme i antiastmatičke terapije na oralno zdravlje djece«. Anketa je napravljena s ciljem da se dobiju podaci o dijetetsko-higijenskom režimu vašeg djeteta, o posjetama stomatologu i o oralnoj higijeni. Analiza ankete je sastavni dio kliničkog pregleda pedijatra i stomatologa, podaci će se upotrijebiti isključivo za potrebe istraživanja.

Od vas očekujemo da čitate pažljivo pitanja i iskreno odgovorite. Molimo da na svako pitanje odgovorite s znakom »X« ili odgovor zaokružite ili dopunite. Molimo da anketu ne potpisujete i ne upisujete druge podatke. Ispunjavanje ankete će trajati 5-10 minuta.

Zahvaljujemo Vam se za saradnju!

1. Kada je Vaše dijete prvi put posjetilo stomatologa?
 - ☐ u 1. godini starosti
 - ☐ u 2. godini starosti
 - ☐ u 3. godini starosti
 - ☐ kasnije
2. Šta je bio razlog prve posjete stomatologu?
 - ☐ preventivni pregled
 - ☐ zubobolja
 - ☐ povreda zuba
3. Kako često Vaše dijete posjećuje stomatologa?
 - ☐ na pola godine
 - ☐ jednom u godini
 - ☐ u slučaju zubobolje
 - ☐ po naručavanju stomatologa
4. Kako često Vaše dijete čisti zube?
 - ☐ nekoliko puta u sedmici
 - ☐ jednom na dan

- ☐ dvaput na dan
- ☐ triput na dan
- 5. Prilikom izvođenja oralne higijene Vaše djetete upotrebljava:
 - ☐ zubnu četkicu
 - ☐ zubno pastu s koncentracijom fluora (ppm)_____
 - ☐ zubni konac
 - ☐ vodica za ispiranje usta
 - ☐ interdentalna četkica
 - ☐ drugo_____
- 6. Kada ste počeli čistiti zube Vašem djetetu?
 - ☐ nakon izrastanja prvog zuba
 - ☐ u 1. godini starosti
 - ☐ u 2. godini starosti
 - ☐ kasnije
- 7. Šta pije Vaše djetete da ugasi žeđ?
 - ☐ vodu
 - ☐ sok
 - ☐ zaslađen čaj
 - ☐ nezaslađen čaj
 - ☐ drugo_____
- 8. Kako često Vaše djetete jede slatkiše?
 - ☐ jednom na dan
 - ☐ dvaput u sedmici
 - ☐ triput na dan
 - ☐ dvaput u sedmici
 - ☐ triput na dan
 - ☐ triput u sedmici
- 9. Koliko obroka ima dnevno?
 - ☐ tri
 - ☐ četiri
 - ☐ pet
 - ☐ više od pet

10. Da li vaše dijete jede između obroka?

o da

o ne

Изјава 1

Прилог 3.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем
да је докторска дисертација/докторски умјетнички рад

Наслов дисертације/рада UTICAJ ASTME I ANTIASTMATIČKE TERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE KOD DJECE

Наслов дисертације/рада на енглеском језику IMPACT OF ASTHMA AND ANTIASTHMATIC THERAPY
ON ORAL HEALTH IN CHILDREN

- ☒ резултат сопственог истраживачког/умјетничког рада,
☒ да докторска дисертација/докторски умјетнички рад, у цјелини или у дијеловима, није
била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других
високошколских установа,
☒ да су резултати коректно наведени и
☒ да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци: 29.01.2025.

Потпис докторанда

Boris Egić

Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију/докторски умјетнички рад учини јавно доступним

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад под насловом

UTICAJ ASTME I ANTI-ASTMATIČKE TERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE KOD DJECE

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступним.

Докторску дисертацију/докторски умјетнички рад са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију/докторски умјетнички рад похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – дијелити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Бањој Луци: 29.01.2025

Потпис докторанда

Boris Egić

Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске
дисертације/докторског умјетничког рада

Име и презиме аутора BORIS EGIĆ
Наслов дисертације/рада UTICAJ ASTME I ANTIASTMATIČKE TERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE KOD DJECE
Ментор vanr.prof., dr. VOJKO BERCE

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације/докторског умјетничког
рада идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум
Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци: 29.01.2025

Потпис докторанда

Boris Egić