



03268



**Универзитет "Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ**

**ОРТОДОНТСКИТЕ АНОМАЛИИ РИЗИК ФАКТОР ВО
ИНИЦИРАЊЕТО И ПРОГРЕСИЈАТА НА ИНФЛАМАТОРНО-
ДЕСТРУКТИВНИТЕ ПРОМЕНИ НА ПАРОДОНТАЛНО
ТКИВНИОТ КОМПЛЕКС**

Докторска дисертација

Кандидат,
д-р. Сабетим Черкези

Ментор,
Проф. д-р Марија Накова

Скопје, 2016



**Универзитет "Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ**

**ОРТОДОНТСКИТЕ АНОМАЛИИ РИЗИК ФАКТОР ВО
ИНИЦИРАЊЕТО И ПРОГРЕСИЈАТА НА ИНФЛАМАТОРНО-
ДЕСТРУКТИВНИТЕ ПРОМЕНИ НА ПАРОДОНТАЛНО
ТКИВНИОТ КОМПЛЕКС**

Докторска дисертација

Кандидат,
Д-р. Сабетим Черкези

Ментор,
Проф. Д-р Марија Накова

Скопје, 2016

Членови на комисија

1. проф. д-р Лидија Кануркова
 2. проф. д-р Мрија Накова
 3. проф. д-р Марија Жузелова
 4. Проф. д-р Јулијана Ѓоргова
 5. Проф. д-р Милаим Сејдини

Дата на одбрана 19.04.2017 год.

Дата на промоција

АПСТРАКТ

АПСТРАКТ

Денес сосема е јасно дека иницирањето и прогресијата на воспалително деструктивните промени на пародонтално ткивниот комплекс е од инфективен карактер, и е условено од микроорганизмите во денталниот биофилм. И затоаа денталниот биофилм односно некои видови на строго специфични грам негативни бактерии (*porphyromonas gingivalis*, *tannerella forsythia*, *prevotella intermedia*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*), го имаат приматот во етиопатогенезата на оваа патоза, било преку нивното дирекно дејство или преку нивните метаболни продукти (ензими, токсини, нискомолекуларни соединенија и алергени). Степенот и видот на ткивните промени или поточно кажано на ткивното оштетување на пародонталниот комплекс на ткива е во директна корелација со видот и патогеноста на микроорганизмите од денталниот биофилм како и од успешниот односно неуспешниот одбрамбен капацитет на домаќинот, презентиран во прв ред преку факторите на одбраната на оралната празнина а секако и општатаа имунолошка состојба на организамот. Доминантното учество на денталниот биофилм во етиопатогенезата на оваа патоза, често пати се надополнува и со присуството на некои поединачни ризик фактори, било од општи или локален карактер (метаболни нарушувања, ендокрини пореметувања, јатрогени фактори, ортодонтски аномали, кариозни лезии), кои го доведуваат ткиватата од овој ткивен комплекс на ткива во преморбидна состојба од една страна, а од друга страна го овозможуваат кумулирањето на денталниот плак, односно го попречуваат неговото механичко и физиолошко комплетно елиминирање.

Влијанието на малпозицијата (инклинацијта, ротацијата на забите), збиеноста, длабокиот загриз, втора класа второ одделение – II/2, како ризик фактор на оваа патолошка состојба на пародонтално ткивниот комплекс, денес се потврдени од повеќе автори, како ризик фактори во етиопатогенезата на оваа заболување и од тука се наметнува потребата за интердисциплинарен приод при третманот на овие занбноволични аномалии.

Познато е дека гингивата како најкоронарно поставен дел од пародонталниот комплекс на ткива, преставува не само механичка, туку и хистолошко-

биохемиска бариера на останатите делови од пародонтот. При интеракцијата на полиморфонуклеарите и бактериите од денталниот биофилм, се покренуваат низа физиолошки, биохемиски и имунолошки процеси од страна на домаќинот, со една основна цел да ги совлада бактериите и нивните метаболни продукти и да ги заштити ткивата на домаќинот. Но, секако дека одбраната не е секогаш успешна, која е условена од повеќе фактори (патогеноста на микрорганизмите, времетраењето на нивното делување, имунолошката способност на домаќинот, генетските карактеристики и др.). Во вака створен амбиент, не се исклучува можноста за оштетувања на ткивата од пародонтот на домаќинот, како резултат на отстапувањата од нормалните физиолошко-биохемиски процеси кои се одигруваат во гингивалното ткиво.

Имајќи ја во предвид високата процентуална застапеност на гингивалната инфламација односно пародоналната болест, условени од присуството на денталниот биофилм со неговите конституенти од една страна, а од друга страна, високата процентуална застапеност на ортодонтските аномалии, како ризик фактори и метаболните отстапувања при интеракцијата на микроорганизмите од денталниот плак и одбрамбените механизми на организамот ја поставивме и целта на овој труд: да се проследи влијанието на ортодонтските аномалии во иницирањето и прогресијата на воспалително-деструктивниот процес во пародонталните ткива и да се изврши процена на метаболните нарушувања преку следење на кислородно-азотните реактивни материји во гингивалното ткиво и плунката (азотниот моноксид) од една страна а од друга страна да се проценат и дел од заштитните механизми на домаќинот (антиоксидативната заштита).

Во студијата вклучивме 90 испитаника, од кои 30 без ортодонтски аномалии и со клинички здрав пародонт (контролна група), 30 со ортодонтски аномалии (малпозиција на забите, збиеност и втора класа 2 оделење -II/2) и со клиничка и рентгенолошка верификација на иницијалните промени од воспалителен карактер на ткивата од пародонтот и 30 испитаници со истите ортодонтски аномалии и клинички манифестни знаци на воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс. Сите испитаници, во испитуваните групите беа вклучувани према предходно одредени критериуми.

Сите испитаници беа подвргнати на клинички и биохемиски исследување со цел да можеме да одговориме на поставените цели.

Со клинички преглед беше верифицирано присуството односно отсуството на ортодонтските аномали (малпозиција на забите, збиеност и втора класа 2 одделење -II/2).

Денталниот биофилм го верифициравме со специјална пародонтолошка сонда, а го изразувавме преку индекс на денталниот плак (IDP) по Loe и Sillnes.

Процена на состојбата на пародонтот ја евидентирајме клинички и рентгенолошки и ја изразувавме преку следните индекси: индекс на гингивална инфламација (IGI Sillnes-Loe); индекс на гингивално крварење (IGK-Muchellman), ниво на припоен епител (NPE), степен на ресорпција на коскените структури (IKR-Miller-Pelzer).

Процена на метаболните нарушувања во пародонталните ткива и процената на степенот на оштетувањето ја евидентирајме преку одредување на азотниот моноксид, како слободен радикал и проинфламаторниот цитокин TNF-alfa, затоа што обимот на деструкција на пародонталните ткивата е последица на интеракцијата на периодогените микроорганизмите (*porphyromonas gingivalis*, *tannarella forsythia*, *prevotella intermedia*, *aggregatibacter actinomycetemcomitas*) од денталниот биофилм и имунолошкиот одговор на домаќинот. Исто така вршена е и процена на антиоксидативната заштита на плунката и гингивалното ткиво кај испитуваните групи, затоа што, тие молекули вршат неутрализација на слободните радикали.

Детекцијата на азотниот моноксид е реализирана со методата за детекција преку редукција на присутните нитрити и нитрати во примерокот, користејќи кадмиум како катализатор, а потоа се детектираат вкупните нитрити со Гизиев реагенс.

Детекцијата на TNF-alfa е реализирана со ензиматска метода со таканаречена сендвич техника (ELISA).

Глутатион пероксидазата е одредувана индиректно преку оксидација на глутатионот. Методата се базира на оксидација на глутатионот.

Каталазата е одредувана со метода која базира на разградување на водородниот супероксид.

Сите добиени резултати се статистички обработувани во статистичкиот програм Statistics 7 for Windows.

Резултатите добиени од клиничките испитувања, за присуството на денталниот плак кај испитуваните групи, покажа дека постојат статистички значајни разлики на присуството на денталниот плак помеѓу контролната група и групата на испитаници со ортодонтски аномалии (малпозиција на забите, збиеност и втора класа второ одделение II/2), што укажува на индиректната улога на ортодонтските аномали како ризик фактор во етиологијата на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс.

1 Клиничката процена на состојбата на пародонтално-ткивниот комплекс, изразена преку индексот на инфламација (Sillnes-Loe); индексот на крварење од гинигивата (Muchelman); позицијата на епителниот припој (NPE); степенот на коскена ресорпција. Меѓугрупните разлики за сите испитувани параметри, за процена на состојбата на ткивата од пародонтот покажаа статистички значајни разлики, за $p < 0.001$ ($p=0.00\ 000$).

Тргнувајќи од фактот дека слободните радикали активно учествуваат во оштетување на тквата во организмот во тек на инфламаторниот процес, Chaplle и соработниците истанкуваат дека истите можат да имаат и активна улога и во создавањето на инфламаторниот процес на пародонталната болест. Од тука се смета дек во тек на процесот на инфламација доаѓа до активација на полиморфонуклеарите (PMN), моноцитите и макрофагите и се покренува респираторна експлозија, која се карактеризира со зголемена потрошувачка на кислород и анаеробна гликолиза, хексозаминскифосфатен шант и се зголемува продукцијата на слободните радикали. Исто така во тек на развојот на воспалително-деструктивните промени на ткивата од пародонталниот комплекс, како дел од имунолошкиот одговор на домаќинот на дејството на пародонтопатогените микрорганизми и нивните продукти се ослободуваат инфламаторни медијатори, кои ја потстrekнуваат хемотаксијата на одбрамбените клетки на местото на инфламацијата. При тоа полиморфонуклеарните леукоцити (PMN), со

бројни оксидативни и неоксидативни механизми ги уништуваат микроорганизите на местото на воспалението, при што се ослободуваат слободни радикали. Како показател во оваа докторска дисертација на директното токсично оксидационо оштетување на клетките и инхибицијата на нивните ензими беше земен азотниот моноксид, кој го одредувавме во плунка и гингивално ткиво кај испитуваните групи, односно кај испитаниците без промени од воспалително-деструктивен карактер на ткивата од пародонтално-ткивниот комплекс, со иницијални и со клинички манифестни промени. Добиените резултати за концентрацијата на азотниот моноксид во плунката покажаа статистички значајни разлики помеѓу испитуваниоте групи, ($p<0.001$ ($p=0.000$), односно многу повисоки вредности се детектирани во користените медиуми кај пациентите со воспалителни промени во пародонтално-ткивниот комплекс. Во тој интерактивен процес кој се одигрува помеѓу бактериите и имунолошкиот систем на организамот односно домаќинот евидентирајме и зголемени вредност на TNF-alfa цитокинот во плунката и гингивалното ткиво кај пациентите со иницијални и клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонтално-ткивниот комплекс во однос на испитаниците од контролната група, односно испитаниците без промени на пародонтално-ткивниот комплекс. Овие разлики помеѓу сите испитувани групи се статистички значајни, во гингивалното ткиво за $F=258/29$ и $p<0.001$ ($p=0.000$) и во плунката за $F=281.93$ и $p<0.001$ ($p=0.000$).

Од неконтролираното создавање на слободните радикали, организамот создал и свои заштитни механизми, меѓу кои е и антиоксидативниот заштитен механизам со кои организамот, односно ткивото се труди да го спречи создавањето на слободните радикали или пак да ги неутрализира во колку тие се веќе створени. Како преставници на антиоксидативната ензимска заштита во овој труд ја проследивме активноста на каталазата и глутатион пероксидазата кај испитуваните групи. При тоа констатирајме дека кај испитаниците со иницијални и клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер постои значајно намалување на вредностите како на каталазата така и на глутатион пероксидазата во гингивалното ткиво за $F=138.30$ и $p<0.001$ ($p=0.000$) и плунката за $F=176.74$ и $p<0.01$ ($p=0.000$).

Од резултатите кои што ги добивме јасно може да се заклучи дека ортодонтските аномалии како ризик фактор имаат индиректно влијание врз пародонтално ткивниот комплекс, преку зголемената акумулација на денталниот биофилм, како примарен фактор во етиопатогенезата на пародонталната болест. Во тек на патогенетскиот процес на настанувањето на инфламаторно-деструктивниот процес, паралелно се одигруваат два негативни процеси за пародонталните ткива од една страна зголемено е создавањето на слободните радикали односно на азотниот моноксид а од друга страна намалена е ензимската антиоксидативната заштита на плунката и гингивалното ткиво, презентирана преку активноста на каталазата и глутатион пероксидазата.

Клучни зборови: ортодонтски аномалии, азотен моноксид, TNF- alfa, каталаза, глутатион пероксидаза.

ABSTRACT

ABSTRACT

Today it is obvious that the initiation and progression of inflammatory destructive changes of periodontal tissue complex is with an infectious character and it is conditioned by microorganisms in dental biofilm. That's why dental biofilm, in fact some types of very specific gram negative bacteria (*porphyromonas gingivalis*, *tannerella forsythia*, *prevotella intermedia*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*) have primacy in the pathogenesis of this disease, either through their direct action or through their metabolic products (enzymes, toxins, allergens and low molecular weight compounds).

The degree and type of tissue changes or rather said the tissue damage of periodontal complex tissue is in direct correlation with the type and pathogenicity of microorganisms from dental biofilm and the successful or unsuccessful defense capacity of the host, presented primarily by the factors of oral cavity defense and of course the general immune status of the organism.

The dominance of dental biofilm in pathogenesis of this disease, it is often enriched by the presence of some individual risk factors, either it is from general or local character (metabolic disorders, endocrine disorders, iatrogenic factors, orthodontic anomalies, carious lesions), which bring tissues from the tissue complex in the premorbid condition on the one hand and on the other hand they allow the accumulation of dental plaque, or they obstruct its mechanical and physiological elimination.

The impact of malposition of teeth (rotation, inclination), crowding, deep bite, class two division two II-2 as a risk factor in the pathology of periodontal tissue complex, it is now confirmed by several authors as risk factors in the pathogenesis of this disease and there is a need for interdisciplinary period in the treatment of these anomalies.

It is known that gingiva represents not only mechanical, but also histological and biochemical barrier for the rest parts of periodontal complex. During the interaction of polymorphs and the bacteria from the dental biofilm, there are raising series of physiological, biochemical and immunological processes by the host, with a main goal to beat bacteria and their metabolic products and to protect host tissues.

But, surely the defense isn't always successful, which is a result of several factors (pathogenicity of microorganisms, the duration of their action, the immune capacity of the host, genetic characteristics, etc.). In this created environment, the possibility of damage to periodontal tissues of the host cannot be excluded; that's because of deviations from normal physiological-biochemical processes that play out in the gingival tissue.

According to the high percentage of gingival inflammation or periodontal disease, caused by the presence of dental biofilm with his constituents on the one hand and on the other hand, the high percentage of orthodontic anomalies as risk factors and metabolic differences in the interaction of microorganisms of dental plaque and defense mechanisms of the organism, the purpose of our work is: to trace the impact of orthodontic anomalies in the initiation and progression of inflammatory-destructive process in periodontal tissues and to assess metabolic disorders by monitoring the oxygen-nitrogen substances in gingival tissue and saliva (nitrogen monoxide) on the one hand and on the other hand to assess the part of the protective mechanisms of the host (antioxidative protection).

In this study we included 90 examinees, of which 30 without orthodontic anomalies and clinically healthy periodontium (control group), 30 with orthodontic anomalies (malposition of teeth, inklination, rotation, crowding, malocclusion 2 class II), with clinical and radiological verification of the initial changes with inflammatory nature of the periodontal tissues and 30 examinees with the same orthodontic anomalies and clinically manifest signs of inflammatory-destructive changes of periodontal tissue-complex. All examinees in the surveyed groups were included according to previously defined criteria.

All participants were examined with clinical and biochemical investigation in order to be able to answer those targets.

With Clinical examination was verified the presence or absence of orthodontic anomalies (malposition of teeth, crowding and malocclusion 2 class II).

Dental biofilm was verified with special parodontal sonda and expressed through periodontal index of Loe and Sillnes.

Assessment of periodontium is evidenced with clinical and radiological examination through the following indexes: index of gingival inflammation (IGI Sillnes-Loe); gingival bleeding index (IGK-Muchellman), the level of attached gingiva (NPE), the degree of resorption of bone structures (IKR-Miller-Pelzer).

Assessment of metabolic disorders in periodontal tissues and assessment of damage degree was evidenced by determining nitrogen monoxide as a free radical and proinflammatory cytokine TNF-alfa, because the amount of the destruction of periodontal tissues is a consequence of interaction of pathogenic microorganisms (*porphyromonas gingivalis*, *tanarella forsythia*, *prevotella intermedia*, *aggregatibacter actinomycetecomitas*) of dental biofilm and the immune response of the host.

Nitrogen monoxide detection is realized by the method for detection by reducing the nitrates and nitrites in the sample, using cadmium as a catalyst, and then detection of total nitrite using Giziev reagent.

Detection of TNF-alfa is achieved by enzymatic method with a socalled sandwich technique (ELISA).

Glutathione peroxidase is determined indirectly through oxidation of glutathione. This method is based on oxidation of glutathione.

Catalase was determined by the method based on the decomposition of hydrogen superoxide.

All scores are statistically processed in the statistical program Statistics 7 for Windows.

The results of clinical examination, for the presence of dental plaque in tested groups shows that there are statistically significant differences in the presence of dental plaque between the control group and the group of examinees with orthodontic anomalies (malposition of teeth and II/2 malocclusion), suggesting indirect role of orthodontic anomalies as a risk factor in the etiology of inflammatory-destructive changes of periodontal tissue-complex.

1 Clinical assessment of the periodontal tissue-complex, is expressed through the index of inflammation (Sillnes-Loe); Index bleeding gingiva (Muchelman); position of attachet gingiva NPE); the extent of bone resorption. Intergroup differences

for all tested parameters for assessment in periodontal tissues statistically showed significant differences for $p < 0.001$ ($p = 0.00, 000$).

Considering the fact that free radicals actively participate in tissue damage in the organism during the inflammatory process, Chaplle and collaborators state that they can have an active role in the creation of the inflammatory process of periodontal disease. From here it's considered that during the process of inflammation comes to activation of polymorphonuclear (PMN), monocytes and macrophages and raises respiratory burst characterized by increased oxygen consumption and anaerobic glycolysis, heksoz-amin fosfat and increased production of free radicals.

Also during the progress of inflammatory-destructive changes of periodontal tissue complex as part of the host immune response to the action of parodontopathogenic microorganisms and their products are released inflammatory mediators, which potstreknuvaat hemotaksijata of defense cells at the site of inflammation. During this, polymorphonuclear leukocytes (PMN), and their number of oxidative and non-oxidative mechanisms destroy microorganisms at the site of inflammation, while releasing free radicals.

As an indicator in this doctoral dissertation on direct damage in cells toxic and oxidizing, and inhibition of their enzymes was taken nitrogen monoxide, which was determined in saliva and gingival tissue in the examined groups, respectively in examinees with no changes of inflammatory-destructive nature of periodontal tissue - complex, with initial and clinically manifest changes. The results for the concentration of nitrogen monoxide in saliva showed statistically significant differences between the studied groups, ($p < 0.001$ ($p = 0.000$), in fact, higher values are detected in the media being used in patients with inflammatory changes in periodontal – tissue complex. In this interactive process that takes place between the bacteria and the immune system of the organism respectively of the host we evidenced increasing value of and TNF-alfa cytokine in saliva and gingival tissue in patients with initial and clinically manifest changes of inflammatory-destructive nature of periodontal-tissue complex compared to those of control group or examinees without changes in periodontal-tissue complex. These differences between all examined groups were statistically significant, in gingival

tissue $F = 258/29$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$) and in saliva for $F = 281.93$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$).

From uncontrolled creation of free radicals, organism created his own protective mechanisms, including the anti-oxidative protective mechanism by which the organism respectively the tissue is trying to prevent the formation of free radicals or neutralize them after they are already created. As representatives of enzymatic antioxidative protection in this work we followed the activity of catalase and glutathione peroxidase in the studied groups. During this work we concluded that in examinees with initial and clinically manifest changes of inflammatory-destructive character there is a significant reduction in the values of catalase and glutathione peroxidase in gingival tissue $F=138.30$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$) and saliva for $F = 176.74$ and $p < 0.01$ (0.000).

With the results that we received can be clearly concluded that orthodontic anomalies as a risk factor have an indirect impact on periodontal tissue complex by the increased accumulation of dental biofilm, as a primary factor in the pathogenesis of periodontal disease. During the pathogenic process of occurrence of inflammatory-destructive process, parallel are played out two negative processes in periodontal tissues, on the one side is increased formation of free radicals or nitrogen monoxide and on the other side is reduced the enzymatic antioxidant protection of the saliva and gingival tissue, presented by the activity of catalase and glutathione peroxidase.

Key words: orthodontic anomalies, nitrogen monoxide, TNF-alfa, glutathione peroxidase, catalasse.

СОДРЖИНА

ВОВЕД.....	16
ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД	28
ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	51
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА	54
КЛИНИЧКИ ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА ОРТОДОНТСКИТЕ АНОМАЛИИ	
КЛИНИЧКА ПРОЦЕНА НА СОСТОЈБАТА НА ПАРОДОНТОТ	
ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА	
КВАНТИТАТИВНА ДЕТЕКЦИЈА НА АЗОТЕН МОНОКСИД	
КВАНТИТАТИВНА ДЕТЕКЦИЈА НА TNF-ALFA	
ОДРЕДУВАЊЕ НА ГЛУТАТИОН ПЕРОКСИДАЗАТА	
ОДРЕДУВАЊЕ НА КАТАЛАЗАТА	
РЕЗУЛТАТИ.....	66
ДИСКУСИЈА.....	140
ЗАКЛУЧОЦИ	164
ЛИТЕРАТУРА	171

ВОВЕД

ВОВЕД

Инфламаторно-деструктивните промени на пародонталниот комплекс се последователна реакција на дејство на составните компоненти на денталниот биофилм, како доминантен етиолошки фактор во етиопатогенезата на гингивалната инфламација односно пародонталната болест. Отука слободно може да се каже дека пародонталната болест се вклучува во хетерогената група на заболувања, која се карактеризира со инфламаторен процес а последователно на тоа субсеквентна деструкција забнопотпорниот ткивен комплекс. Денес сосема е јасно дека пародонталната болест е од инфективна природа и дека микроорганизмите, особено грам негативните, присутни во денталниот плак, се примарен етиолошки фактор во етиопатогенезата на пародонтално-ткивната деструкција, Elison (1), Genco (2), Socransky (3). Ваквото патогено дејство врз пародонтално ткивниот комплекс, денталниот биофилм го реализира преку директното дејство на микрорганизмите, ензимите, токсините и алергените како негови составни конституенти. До денес во денталниот биофилм се регистрирани преку 400 врсти на микроорганизми со различен биолошки потенцијал. До скоро се сметаше дека инфламаторно-деструктивните промени на ткивата од пародонталниот комплекс се последица на кумулативното дејство на микроорганизмите од денталниот биофилм (неспецифична теорија). Но најновите научни сознанија укажуваат на фактот дека во етиопатогенезата на инфламаторно-деструктивните промени на пародонталните ткива, само пет проценти од вкупниот број на микроорганизми од денталниот биофилм земаат активно учествуваат во етиопатогенезата на оваа заболување, со предност и водство во тој процес на строго специфични микроорганизми и тоа : *porphyromonas gingivalis*, *tannerella forsythia*, *prevotella intermedia*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans* (специфична теорија) Ainamo (4), Marsh (5), Димитријевиќ (6), Clark (7), Haffaje (8), Moore (9). Степенот и видот на ткивните промени или поточно кажано на ткивното оштетување на пародонталниот комплекс е во директна корелација со видот и патогеноста на микроорганизмите од денталниот биофилм како и успешниот одбрамбен капацитет на домаќинот, презентиран во прв ред преку факторите на одбраната на

оралната празнина, а секако и општата имунолошка состојба на организамот, Genko (10), Tonetti (11), Williams (12), Page (13), Offenbacher(14), Seymour (15). Доминантното учество на дејството на денталниот биофилм во етиопатогенезата на гингивалната инфламација, односно пародонталната болест, често пати се надополнува и со присуството на бројните ризик фактори, од општи и локален карактер (метаболни пореметувања, ендокринни отстапувања, крвни дискразии, јатрогени фактори, ортодонтски аномалии, кариозни лезии и др), кои го доведуват пародонтално-ткивниот комплекс во преморбидна состојба од една страна, а од друга страна го овозможуваат кумулирањето на денталниот биофилм односно го оневозможуваат неговото физиолошко и механичко комплетно елиминирање, Maeda(16), Balazi (17), Wang (18), Linde (19).

Влијанието на малпозицијата на забите, збиеноста, длабокиот загриз, отворениот загриз, како ризик фактор во клиничката објективизација на гингивалната инфламација, односно пародонталната болест е потврдено од бројни експериментални клинички студии од страна на Kessler (20), Lundestrum (21), Avanthigjato (22), Hallgren (23).

Правилната положба и правилниот облик на забите, преставуваат важен фактор во очувувањето на функционалниот интегритетот на пародонтално-ткивниот комплекс. Многу испитувања и констатации покажуваат дека постои сигнификантен однос помеѓу одредени малпозиции на забите и состојбата на пародонтот. Во таа група на отстапувања, кои најчесто преставуваат ризик за пародонталното здравје се вбројуваат: тескобата на забите, ротираните заби, инклинираните заби, длабокиот прекlop и отворен загриз, но не ги изоставуваат и неправилностите на забните лакови. Овие малпозиции го отежнуваат физиолошкото самочистење на забите, но и исто така го попречуваат и идеалното механичко отстранување на денталниот плак, физиолошката стимулација на пародонтално-ткивниот комплекс, а сето тоа се додатни компоненти за развојот на пародонталната болест, Balazi (17), Kessler (20), Hallgren (23).

Бројните епидемиолошки испитувања направени во врска со процентот на застапеноста на ортодонтските аномалии, е загрижувачки и според некои истражувања тој процент достигнува и до 68% од популацијата, во различни

земји, меѓу кои и нашата, што им дава висок приоритет како ризик фактор на гингивалната инфламација односно пародонталната болест. Затоа Angle уште во 1907 година, укажува дека хармонична и ефикасна функција на мастиаторниот апарат е клуч на здравјето и рамнотежата на стоматогнатиот систем, Baláž (17), Kessler (20).

Овие епидемиолошки испитувања им дават посебен приоритет на терапискиот третман на ортодонтските аномалии, со цел кај пациентите да се постигне функционално урамнотежување, естетски ефекти но во исто време да се постигне протективност на пародонталниот комплекс или поточно кажано да се заштити целиот мастиаторен орган (темпоромандибуларниот зглоб, мускулите, денталниот орган и пародонтално-ткивниот комплекс).

Новите трендови и критериуми во ортодонтската дијагноза и терапија на забиеноста на забновилничните лакови, воглавном се усмерени кон воспоставување и ускладување на функционална и естетска оклузија, која ќе доведе до стабилност на целиот стоматогнатен систем, односно терапевтскиот третман има за цел да ги отстрани морфолошките и функционални аномалии, да ја ублажи или исклучи ортодонтскаката неправилност, а со тоа да ја промени и неправилната биомеханичка рамнотежа.

Сето тоа ја наметнува и потребата од ортодонтски третман на дентоалвеоларните аномалии, со една основна цел да се воспостави функционална и естетска оклузија, да се сочува пародонталното здравје, односно да се сочува здравјето на стоматогнатиот систем.

Современите достигнувања во стоматологијата, посебно на полето на терапискиот третман на ортодонтските аномалии, свесноста за естетските и функционални отстапувања, условени од истите, се причина за голем број на пациенти, независно од возраста, да барат помош да го разрешат овој свој преоблем.

Ортодонтскиот третман е широко признат и прифатен во секојдневната рутинска пракса поради неговите позитивни ефекти на дентофацијалниот комплекс. Со примена на ортодонтските фиксни апарати, клиничарот може да му

обезбеди на пациентот функционална оклузија, подобрување на оралното здравје и естетско подобрување на дентофацијалниот комплекс.

Познато е дека гингивата како најкоронарно поставен дел од пародонтот, преставува не само механичка, туку и хистолошко-биохемиска бариера, на останатите делови од пародонталниот комплекс. При интеракцијата на полиморфонуклеарите и бактериите од денталниот биофилм, се покренуваат низа различни физиолошки, биохемиски и имунолошки процеси од страна на домаќинот, со една основна цел да ги совладат бактериите и нивните метаболни продукти и да го заштитат домаќинот. Но секако дека таа одбрана не е секогаш успешна, што секако зависи од повеќе фактори: патогеноста на микроорганизмите; времетраењето на действото; имунолошката способност на организамот односно домаќинот и др. Во вака створениот амбиент, не се исклучува можноста и за оштетување на ткивата на домаќинот. При тоа микроорганизмите во полиморфонуклеарните леукоцити, макрофагите и моноцитите, индуцираат зголемена потрошувачка на кислород, анаеробна гликолиза - амониумфосфатен шант и во нив се случува така наречена "кислородна експлозија" (respiratory burst), која резултира во зголемена продукција на реактивни материји, кои ги уништуваат бактериите, Dubrog (24), Chapple (25), Dhotre (26), Waddington (27). Меѓутоа во тек на оваа одбрамбена реакција може да дојде и до оксидативна модификација на различни биомолекули и оштетување на локалното ткиво, како некаква врста на колатерална штета Brock (28), Moore (29), Ozmerovic (30), Nagler (31), Sculley (32). Прекумерното создавање на ROS (супероксиден анјон, хидроокиленрадикал, пероксил радикал, алкооксил радикал, хидропероксил радикал, водороден пероксид, озон, хипохлорна киселина) и RNC (нитрооксил радикал, азотен диоксид радикал, азотен диоксид, азотен триоксид), пред се во полиморфонуклеарите, предизвикува неселективно оштетување на клетките, липидите на клеточната мембрана, молекулата на ДНК, протеините и компонентите на екстрацелуларниот матрикс на гингивалното односно паро-донталното ткиво, Rittie (33), Kim (34), Coleman (35), Droege (36). Како последица на искористувањето на кислородот во метаболизамот, сите аеробни организми се наоѓаат на одредено ниво на физиолошки оксидативен стрес. Формираните интермедиери во тек на метаболизамот, какви што се

супероксидниот анјон и водородниот пероксид, може да доведат до понатамошна продукција на токсични кислородни радикали кои предизвикуваат липидна пероксидација и клеточно оштетување.

Слободните радикали можат да бидат продуцирани на три начини:

- Со хемолитичко раскинување на ковалентната врска во нормална молекула, при што секој од добиените фрагменти задржува по еден од спарените електрони.
- Со губење на еден електрон од нормална молекула
- Со прифаќање на еден електрон од нормална молекула

Последните два начина, кои вклучуваат трансфер на електрони се многу покарakterистични за биолошките системи отколку хемолитичката фисија а која е потребен извор на голема енергија со потекло од висока температура, ултравиолетови зраци или јонизирачка радијација.

Најзначаен извор на ROS и RNS реактивните материји секако дека преставува клеточното дишење односно оксидативната фосфорилација во митохондриите, при што се ослободува голема енергија која се користи за синтеза на аденоzinтрифосфат (ATP). Поради тоа митохондријалниот респираторен ланец се смета за најзначаен извор на овие реактивни материји, Knowles (37).

Овие реактивна материја се доста значајни во биолошките системи. Со редукција на молекулата на кислородот со трансфер на еден електрон се продуцира супероксиден анјон, кој служи како извор на водородниот пероксид, кој не преставува реактивна материја, туку, тој спаѓа во групата на реактивни кислородни форми, но има особини како слободните радикали, Jelenkovic (38).

Во тек на нормалниот метаболизам, освен кислородните реактивни материји се создваат и азотни реактивни материји. Нивни преставник е азотниот моноксид, кој настанува со оксидација на L-аргининот, молекуларниот кислород и NADPH во присуство на ензимот азотмоноксид синтетаза (NOS). Постојат три изоформи на овој ензим со различна ткивна дистрибуција, во зависност од присуството на калциумовите јони .

Првиот тип на синтеза на (nNOS), конститутивно се манифестира во нервното ткиво и ензимската активност, зависи од зголеменото ниво на калциумовите јони.

Вториот тип на синтеза (iNOS), е индуцибilen ензим во многу нивои на клетки и неговата активност е независна од присуството на калциумовите јони. Овој тип на синтеза е присутен во ендотелните клетки, мазните мускулни клетки и макрофагите, а се ослободува под влијание на цитокините и медијаторите а најмногу од IL-1, TNF и TNF-гама и липополисахаридите (LPS), присутни во зидовите на грам негативните бактерии.

Третиот тип на синтеза (eNOS), конститутивно се создава, односно се синтетизира во ендотелните клетки, со активност која е зависна од интерклеточната концентрација на калциумовите јони. Калциумовите агонисти на активноста на (eNOS), се брадикининот и тромбинот, како резултат на зголемена ендотелна површина ,Hou (39), Jovic (40), Maes (41).

Во физиолошки услови азотниот моноксид го контролира тонусот на крвните садови, ја намалува адхезијата и агрегацијата на тромбоцитите и ја контролира активноста на глатката и попречно пругастата мускулатура. Азотниот моноксид е неуротрансмитер, а во имуниот систем е модулатор на макрофагната цитотоксичност, Noguchi (41), Martin (43), Curtin (44), Chinnalayn (45), Cassina (46).

Во колку азотниот момоксид, реагира со други реактивни врсти (јоните на железо, слободното железо и други метални јони, кој е наоѓат во активниот центар на протеинот, може да делуваат како антиоксиданси, Chazzote (47), Stevanovic (48), Rubo (49).

Но азотниот моноксид освен што е користен, тој може да биде и штетен, бидејќи содржи еден неспарен електрон, така да тој е подложен на оксидација при што постанува стабилен слободен киселински радикал. Како таков тој брзо реагира со супероксидниот анјонски радикал, создавајќи особено реактивен пероксинитрит анјон а потоа и пероксинитритна киселина, која доведува до: оксидација на тиолните групи нитрозирање на тирозинот и фенилаланинот, оксидација на липидите, кинење на ланецот на ДНК и дезаминација на

нуклеинските бази. Ваквото оштетување на молекулите може да предизвика промени, со што се пореметува функцијата на биомолекулите, односно на клетките и органите од живиот организам, Auroma (50), Stevanovic (51), Pacher (52), Jovic (53).

Азотниот моноксид се наоѓа во неколку хемиски форми и затоа има широк диапазон на дејства и биолошки функции. Тој е еден од најзначајните реактивни материји во процесот на апоптозата. Се смета дека азотниот моноксид може да ја спречи апоптозата, во зависност од видот на клетката, нивото на стресот, редокс состојбата и хемиската форма на азотниот моноксид, како и од способноста на клетките да извршат неутрализација на створените реактивни материји. Кога азотниот моноксид делува преку цикличниот аденоzin монофосфат, тогаш тој ја спречува клеточната смрт. Но тој може да ја активира капсазата, потентните апоптотични протеини, но и други протеини кои имаат слична функција.

Синтезата на азотниот моноксид во здрав организам е потребна, затоа што преставува основна молекула за разбирање на бројни процеси во неурологијата, психолгијата, имунологијата и во бројни други области. Наиме азотниот моноксид учествува во многу физиолошки процеси меѓу кои се: пренесување на нервните сигнали (неуротрансмитерска улога, регулација и релаксација на глаткомускулните ткива, на пр. вазодилатација), контролирање на перисталтичките покрети, имуномодулација, активација на мастоцитите, развојот на воспалителните реакции, регулација на апоптозата, ангиогенезата и метаболизамот на глукозата, нормалното функционирање на срцето и антиоксидативната улога, Miyagsaki (54), Semour (55), Sawa (56).

Покрај тоа што може да биде корисен азотниот моноксид може да биде и штетен, бидејќи содржи еден неспарен електрон, кој подлежи на оксидација и постанува стабилен слободен радикал. Како таков, тој брзо реагира со супероксидниот анјон, создавајќи реактивен пероксиден анјон а потоа и перокси-нитритна киселина. Пероксилнитритната киселина доведува до: оксидација на тиолните групи, нитрозилирање на тирозинот и фенилаланинот, оксидација на липидите, кинење на ланците на ДНК, дезаминација на нуклеинските киселини. Овие оштетувања на макромолекулите можат да предизвикаат низа несакани

промени, со кои се пореметува функцијата на молекулата а со тоа и клетката, ткивата и органите.

Во процесот на воспаление азотниот моноксид има повеќе функции и тоа: врши релаксација на васкуларните мазно-мускулни клетки (вазодилатација); антагонист е на сите стадиуми на тромбоцитната активација (адхезија, агрегација, дегранулација); намалување на леукоцитното мобилизирање на местото на воспалението; дејствува како бактерициден агенс во активираните макрофаги.

Во воспалителниот одговор на ткивата, покрај имунолошкиот одговор на домаќинот, значајно место заземаат и цитокините, односно тумор некротизирачкиот фактор (TNF и интерлеукинот (IL-1). Тие се создаваат со активирање на макрофагите и се секреираат под влијание на ендотоксините, имунокомплексите, токсините, физичките оштетувања и др. Тие предизвикуваат ендотелна активација со зголемена експресија на адхезивните молекули, секреирање на други цитокини и фактори на раст, создавање на еикозаноиди и азотен моноксид и зголемена ендотелна тромбогеничност. Тумор некротизирачкиот фактор предизвикува агрегација и активација на неутрофилните гранулоцити, влиае врз ослободувањето на протеолитичките ензими од мезенхималните клетки, со што ги оштетува ткивата, Tsai (57), Madianos (58), Kurita (59), Kouloury (60).

Бидејќи продукцијата на ослободените радикали во анималните клетки е неизбежна и тие можат да нанесат големи оштетувања, клетките развиле соодветни одбрамбени механизми. Истите се препознатливи како антиоксидативна одбрана и они можат да се поделат во две главни групи: во едната група спаѓаат оние кои ја спречуваат продукцијата на слободните радикали а во другата оние кои ги инактивираат создадените радикали, Finkel (61), Cullota (62), Holthausen (63), Beckman (64). Компонентите на овој одбрамбен систем егзистираат и во водените и во компартментите на клетките и можат да ги носат карактеристиките како “ензимски” и “неензимски”, Cotgreave (61).

Оксидативниот стрес, денес се смета како еден од важните фактори за настанување на бројни озбилни патолошки промени во ткивата и органите како што се артериосклерозата, диабетот, инфарктот, карциномот а се смета дека има влијание и во процесот на стареење. Новите истражувања укажуват на фактот

дека оксидативниот стрес аналогно на другите ткива во организмот, може да има влијание и врз пародонтално-ткивниот комплекс како резултат на директното дејство на микроорганизмите од денталниот плак, условен од бројни акцесорни фактори меѓу кој и ортодонтските аномалии, Waddinghol (27), Chaplle (25), Ozmerovic (30). Иако улогата на микрорганизмите во етиопатогенезата на инфламаторно-деструктивниот процес на пародонтално-ткивниот комплекс е од пресудно значење, сепак, степенот на ткивната деструкција е последица на интеракција на микроорганизмите и имуниот одговор на домаќинот, Colleman (34), Maes (41), Curtin (44).

За да можеме да кажеме дека реактивните кислородни односно азотни радикали, директно имаат влијание во настанувањето на некое заболување мора да бидат исполнети следните услови:

- Реактивните кислородни и азотни радикали мора да се присутни на местото на оштетувањето.
- Времето за создавањето на реактивните кислородни и азотни радикали, мораат да се поклопат со времето на настанувањето на оштетување на ткивото.
- Со директна апликација на реактивните соединенија, за одреден временски интервал со количина која го предизвикала оштетувањето на ткивото, во ин виво услови, треба да доведе до истите оштетувања.
- Со отстранувањето на кислородните и азотните радикали, треба да дојде до подобрување на промените во атакираниите ткива и органи.

Познато е дека полиморфонуклеарните леукоцити, преставуваат прва одбрамбена линија во орална празнина, кои оралната лигавица ја штитат од штетното влијание на микроорганизмите. Интеракцијата на овие клетки и микроорганизмите, покренуваат различни одбрамбени биохемиски и физиолошки процеси од страна на домаќинот, кои доведуваат или до уништување на периопатогените, но и до можно оштетување на околните локалните ткива. Полиморфонуклеарните леукоцити, при индукција на патогените микроорганизми, доведуваат до зголемување на потрошувачката на кислород и во нив се случува “кислородна експлозија” или така наречена “респираторна експлозија”

“respiratory burst”, кое резултира со зголемена продукција на слободни радикали и на тој начин овие клетки односно полиморфонуклеарите (PMN) ги уништуваат бактериите, Curtin (44), Myasaki (54). Меѓутоа, во тек на оваа одбрамбена реакција, може да дојде и до оксидативна модификација на различни биомолекули, а со тоа и до оштетување на локалните ткива.

Прекумерното создавање на реактивните радикали, пред се во полиморфонуклеарите (PMN), предизвикува неселективно оштетување на клетките, на липидите на клеточната мембрана, молекулата на ДНК, и протеините, како и компонентите на екстрацелуларниот матрикс на пародонталните ткива. Испитувањата покажале дека може при тоа да се оштетат и протеогликаните и нивните конституенти гликопротеогликани, вклучувајќи го хијалуронот и колагенот, Genko (10), Page (13), Seymour (15), Offerbucher (16). Слободните радикали, ROS и RNS можат да имаат различни ефекти врз колагенот тип 1 во “*in vitro*” услови, вклучувајќи ја фрагментацијата, полимеризацијата како и оксидативната модификација, правејќи ја молекулата на колагенот склона кон протеолиза.

Присуството на колагените метаболити, највероватно е како резултат на комбинираното дејство на протеолизата како од страна на домаќинот така и од страна на бактериската колагеназа, но не може да се исклучи било директниот или индиректниот допринос на оксидативните радикали во разградување на колагенот. Освен тоа што колагенот може директно да биде нападнат од реактивните радикали, тој може да стапи во интерреакција со метаболитите од липидната пероксидација и да доведе до значајни промени во колагенот. Оксидативните промени на колагенот, внатре во пародонтално-ткивниот комплекс можат да доведат и до успорена миграција на неутрофилните леукоцити, кој секако дека има значаен допринос во патогенезата на инфламаторно-деструктивниот процес, Page (13).

Според Cubota (63), оксидативните радикали имаат ефекти и врз коскената ресорпција кај пациенти со пародонтална болест, односно супероксидот и водородниот пероксид доведуваат до стварање и активирање на остеокластите, при што се пореметува соодносот помеѓу апозицијата и ресорпцијата на

алвеоларната коска. Во прилог на оваа констатација одат и испитувањата на повеќе автори, кои укажуваат на фактот дека водородниот пероксид и хидроксилниот радикал, можат да извршат модификација на структурата на протеогликаните на алвеоларната коска, Martin (43), Finkel (61).

Во тек на процесот на еволуцијата на аеробните услови, како одговор на токсичното дејство на слободните радикали, создан е систем на антиоксидативна заштита. Овој систем организамот го штити од штетното дејство и неконтролираното создавање на слободни реактивни радикали, во тек на метаболниот процес во организамот. Се проценува дека во тек на еден ден во една клетка се создаваат 1-3 милијарди реактивни врсти и од тука станува јасно колку е големо значењето на антиоксидативни заштитни материји. Слободно може да се каже дека антиоксидантите се супстанци кои во мали конценрации, имаат способност да со механизам на компетиција, ја одлагаат или ја инхибираат оксидацијата на другите материји, Finkel (61).

Значаен механизам и прва одбрамбена линија од слободните радикали, секако дека е превенцијата од нивното создавање или неутрализација на нивното дејство. Во оваа група на антиоксидативни супстанците се вбројуваат и хелатните материји, кои имаат способност да ги врзуваат јоните од металите. Тоа се серумските металопротеини, кои ја превенираат оксидацијата на ДНА и липидите.

Друг механизам на антиоксидативната заштита е зголемено создавање на истите во услови кога е зголемена продукцијата на слободните реактивни радикали.

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Примарно место во етиопатогенезата на пародонтално-ткивниот инфламаторно деструктивен процес, секако дека му припаѓа на денталниот биофилм, но не можеме да ги исклучиме и акцесорните ризик фактори како од општ, така и локален карактер, меѓу кои се вбројуваат и ортодонтските аномалии, за кои се смета дека своето влијание го реализираат најчесто на идиректен начин, во иницирањето или прогресијата на пародонтално-ткивните оштетувања. Литературните податоци во однос на значењето на ортодонтските аномалии како акцесорен фактор во етиопатогенезата на пародонтално-ткивната деструкција се неусогласени и контрадикторни. Но, едно е јасно и сигурно дека ортодонтските аномалии ако немаат директно, имаат индиректно влијание врз воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, преку создавање на услови за акумулација на денталниот плак од една страна, а од друга страна неможноста за неговото комплетно елиминирање, како механички, така и физиолошко самочистење, Lusterman (66), Lorri (67), Feliu (68), Buckley (69), Lundstrom (70).

Posnik (71), Birte (72) и Farahani A (73), сметаат дека е неопходен третманот на ортодонтските аномалии, кои не се значајни само естетски туку и од функционален аспект односно од аспект на сочувување на пародонтално-ткивниот комплекс како потпорен дел на мастикаторниот орган.

Boyd (74), Clark (76), Cavalcanti (75), сметаат дека правилната положба на забите како и нивниот облик, преставуваат значаен фактор во очувувањето на функционалниот интегритет на пародонталниот комплекс. Тие покажуваат дека постои сигнификантен однос помеѓу малпозицијата на забите и состојбата на пародонтално-ткивниот комплекс. Во таа група на аномалии, авторите ги вклучуваат: тескобата на забите особено во фронталната регија, инклинираните заби, длабокиот загриз, отворениот загриз, како и неправилностите на денталните лакови.

Во лонгitudиналната студија направена од страна на Avantakhiato (77), Zacharitsson 1973 (78) и Zacharitsson 1974 (79), анализират 38adolесценти со малоклузија , прва класа и втора класа, кај кои била направена екстракција на

премоларите, со слична група на испитаници кои имале идеална оклузија, но не евидентираат разлики во губењето на припојниот епител, и по 5 месеци од ортодонтскиот третман, односно по симнување на ортодонтскиот фиксен апарат. Но значајно е тоа, што кај оваа група на пациенти со ортодонтски третман, била вклучена во програмот за одржување на оралната хигиена.

Според Lory (80), при ортодонтскиот третман на пациентите, ортодонтот, секогаш во предвид мора да ги има двата главни фактори, односно да одлучи или да побара помош од своите колеги, кои средства за одржување на орална хигиена ќе се користат, односно кои средсттва ќе му бидат препорачани на пациентот, кои секако се во зависност од подложноста спрема настанувањето на болеста, состојбата во оралната празнина и индвидуалните карактеристики, како што се возраста, склоноста, мануелната спретност, стил и начин на живот и др.

Kloehn (81), го опишува ефектот на ортодонтските апарати врз пародонталниот комплекс, при што евидентира различен степен на гингивална хиперплазија, кај поголем дел од проследените пациенти. По отстранувањето на фиксните ортодонтски апарати, хиперплазијата на гингивалното ткиво се намалува, во тек на првите четири месеци. Авторот смета дека фиксните ортодонтски апарати не доведуваат до иревирзibilни промени на пародонталноткивниот комплекс. Тие наведуваат дека постои директна врска помеѓу фиксниот ортодонтски третман и гингивалната инфламација.

Lundstrom (82), пак ја испитува фрекфентноста на *streptococcus mutans* и *lactobacillus*, кај пациенти, кои носат фиксни ортодонтски апарати. Испитувањата покажале дека многу е поголем бројот на микроорганизмите кај пациентите кои носат фиксни ортодонтски апарати одколку кај оние испитаници кои не носат ортодонтски апарат. Затоа тие препорачуваат пациентите кои носат фиксни ортодонтски апарати, устата да ја испираат со хлорхексидин глуконат, со цел да се намали бројот на гореспоменатите микроорганизми.

Tersin (83), во својата студија за интердисциплинарна соработка на ортодонтскиот тим, покрај ортодонт, тој секогаш инсистирал на неопходна консултација со пародонтолог, со цел да ги евидентира и другите локални фактори и конечно да се направи и рентгенолошка слика, за да се види каква е

состојбата на коскените структури, за да може потоа состојбата да се компарира, после ортодонтскиот третман. Наиме, ортодонтскиот третман, сам по себе преставува превенција за пародонтално-ткивниот комплекс, здравјето на цврстите забни супстанци, затоа што забите се доведуваат во функционална оклузија, се елиминираат неприступачните места за физиолошко и механичко чистење на забите. Овој проблем авторите сметаат дека е од особено значење кај тескобата на забите во мандибуларниот забен низ во фронтален дел, длабокиот преклоп, ротирани и инклинирани заби, отворениот и вкрстениот загриз.

Wang (84), смета дека пациентите кои се подвргнати на ортодонтски третман, преставуваат ризична група за клиничка објективизација на пародонталната болест, како резултат на долгот ортодонтски третман и отежнатото одржување на орална хигиена.

Daren Gay (85), смета дека кај пациенти каде се спроведува ортодонтски третман, неопходен е ортодонтско-хигиенски програм, со кој ќе се постигнат видни резултати во однос на акумулацијата на денталниот плак, но во исто време намалување на индексот на гингивалната инфламација.

Но како и да е, и која е улогата на акцесорните фактори, односно во конкретниот случај на ортодонтските аномалии, во етиопатогенезата на пародонталната болест, главниот патолошки процес е преставен со сврзоткивната деструкција, која е последична реакција на нивната улога во кумулирањет на денталниот плак и неможноста за негова механичка или физиолошка елиминација. Додека пак сврзно-ткивната деструкција на пародонталниот комплекс, е условена од активноста на имуноинфламаторниот одговор на секој домаќин индивидуално, како реакција на дејството на микроорганизмите од денталниот плак, Birte (86), Estela (87), Abu (88), Abu(89).

Во таа реакција помеѓу микрорганизмите од денталниот плак и имунолошката одбрамбена моќ на организамот, може да биде совладан надворешниот агенс и неутрализиран, при што не настануваат никакви морфофункционални промени од клетките на пародонтално-ткивните структури или пак да бидат совладани одбрамбените механизми на домаќинот и да дојде до

оштетување на клетките на атакираните ткива и до клиничка презентација на болеста.

Секој вид на клетка има генетски одредени функции, па спрема тоа и одредени метаболни потреби, кои постојано се прилагодуваат спрема дејството на агенсите. Ако клетката се соочи со прекумерни физиолошки промени, или со патолошки влијанија, таа може да се прилагоди, а како облици на прилагодување се атрофијата, хипертрофијата, хиперплазијата и метаплазијата. Ако адаптациониот одговор не е можен или адаптивниот капацитет на клетката биде надминат, тогаш настапува оштетување на клетката кое може да биде реверзибило, до одреден степен, а потоа поминува во иреверзибilen процес, Ahmadi (90), Almerich 991), Arabaci (92).

Еден од важните механизми на клеточните оштетувања е оштетувањето предизвикано од слободните радикали. Бројот на слободните радикали е огромен, но за оштетување на клетката најважни се кислородните и јагленородните радикали. Тие учествуваат во многу физиолошки и патолошки процеси.

Продукцијата на слободните радикали во анималните клетки може да биде случајна или намерна (на пример, активираните фагоцити, може намерно да продуцираат супероксиден анјон, во прилог на нивната бактерицидна улога). Во нормални физиолошки услови, главен извор на слободните радикали во клетките е протекувањето на електрони од електронските транспортни синџири во митохондриите и ретикулоплазматскиот ретикулум. Овие електрони завршуваат во молекуларниот кислород, при што се добива супероксиден анјон. Друг извор на супероксидниот анјон е автоксидацијата на одредени молекули, како што е аскорбинската киселина (витаминот Ц), тиолите (глутатионцистеин), адреналин и флавински коензими, Banai (93), Banasova (94), Ваквите реакции на автоксидација можат да бидат засилени со вклучување на јони од транзиционите метали.

Сите клетки на биомолекулите можат да бидат нападнати од страна на слободните радикали, но сепак се смета дека липидите се најподложни на ваквиот тип на оштетување. Липидната пероксидација е процес индуциран од слободните радикали, при што настапува оксидативно уништување на полинезаситените липиди, кои потекнуваат од клеточната мембрана. Иницијатор на липидната

пероксидација е хидрооксилниот радикал, Ayala (95), Baltaciogly (96), Arunachalan (97).

Синтезата на азотниот моноксид за здравиот организам е неопходна, поготово кога се знае дека тој е битна молекула за бројни процеси од имунолошки, метаболен, психогенен и неурогенен карактер. И затоа во 1992 година, азотниот моноксид е прогласен како молекула на годината. Ames (98), Fukai (99), Loose (100).

Азотниот моноксид, учествува во низа физиолошки процеси меѓу кои се: пренесување на нервни импулси (неуротрансмитер, контрола на релаксација на крвните садови (вазодилатација), имуномодулација на неспецифичната одбрана од патогени, активација на моноцитите, медијатор на инфламаторните процеси, заштита на организамот од инфекција, заштита на клетките при инфламаторни болести др. Mac Millan-Crow (101).

Moncada (102), во 1991 и Moncada и Higgs 1993 година докажувват дека азотниот моноксид настанува во тек на метаболизамот на L-аргининот, нитратите и аскорбинската киселина.

Според Mc Knight (102), азотниот моноксид може да настане и *in vivo*, со директна редукција на нитратите во кисела средина. Тој процес, авторите сметаат дека директно се одигрува во желудникот во тек на варењето на храната, каде киселоста во таа средина се движи од 2.5-4.5.

Mayer и Herman (104). во 1997 година, докажуват дека биолошкиот полуживот на азотниот моноксид е различен и зависи од концентрацијата на кислородот и присуството на други супстанци. Иако е изразито хидрофобен тој може слободно да дифундира низ мем branата на било која клетка и да влегува во реакција со сите молекули во клетката и надвор од неа. Овој процес е возможен бидејќи азотниот моноксид има мала молекуларна маса и има еден неспарен електрон.

Kim (105), Radovanovic (106), Finkel (107), сметат дека азотниот моноксид е неопходно потребен при, инхибиција на тромбоцитна агрегација, ангиогенеза, зарастување на рана, метаболизам на гликоза, срцева акција и др.

Frank (108), Cassina (109), и Han и соработниците (110), докажуват дека азотниот моноксид може да делува и со други реактивни материји и да се однесува како антиоксиданс. Тој може да реагира со јоните на железо и други метали кои се наоѓат во активниот центар на протеините. При редукција на железото, азотниот оксид ја инхибира фентовата реакција и на тој начин го спречува создавањето на хидрооксилниот радикал (OH), кој се смета за најреактивна врска на кислород. Исто така тој може да влезе во реакција и со високите оксидациони процеси на хемопротеините (хемоглобин, миоглобин, цитохром, хемопротеин и дво валентното железо), и да ги врати истите во нивната првобитната состојба. Реверзибилното врзување на азотниот оксид за цитохромот, го спречува врзувањето на кислородот и монооксигеназната ензимска акти -вност. Сличен инхибиторен механизам настапува и при врзувањето на азотниот оксид за шестото координативно место на хемот во цитохром оксидазата, кое резултира во ихибиција на транспотот на електронот во митохондриите. Тој може и директно да реагира со високоенергетски реактивни врсти, како што се алкил-пероксидниот радикал и да го сопре процесот на пероксидација на липидите.

Азотниот моноксид е слободен растворлив гасен радикал, со краток полуживот, кој се создава во различни видови на клетки и е посредник на голем број на ефекторни функции. Макрофагите го користат како токсичен метаболит за убивање на микроорганизмите и туморските клетки. Кога тој се создава во ендотелните клетки (endothelium derived relaxation factor –EDRF), врши активација на ензимот гванилат циклаза во васкуларните мазно-мускулни клетки, што резултира со зголемување на цикличниот гванозин монофосфат (cGMP) и условно со релаксација на мазната мускулатура , Droege (111), Alessio (112), Bannai (113), Bejma (114).

Полуживотот на азотниот моноксид изнесува само неколку секунди, поради што тој делува само на клетките во непосредна близина, Sarkar (115).

Азотниот моноксид е еден од најприсутните слободните реактивни материји во организамот на цицачите. Блиску е поврзан со оксидативниот стрес и неадекватното функционирање на антиоксидативните ензими. Зголемената концентрација на азотниот моноксид, доведува до инибиција на митохондриите и на клетките во цицачите.

ндријалниот респираторен ензим. Исто така тој е и единствена слободна реактивна материја која може да се зголемува толку за да може да ја поремети реакцијата на супероксид дисмутазата со супероксидниот анјон. Смалената концентрација на супероксид дисмутазата и глутатион пероксидазата го овозможуваат насобирање на интермедијарните продукти на кислородниот радикал и водородниот пероксид, при што доаѓа до пероксидација на липидните молекули, Beckman (116), Scaleric (117), Jovic (118).

Слободно може да се каже дека оксидативниот стрес е состојба кога продукцијата на слободни реактивни материји кои го надминува одбрамбениот капацитет на клетката при што не може да се изврши нивна неутрализација. Со процесот на стареење овој капацитет значително се намалува, а со тоа се зголемува оксидативното оштетување на клетката под дејство на создадените реактивни материји , Eu (119), How (120).

Најчесто при тие биохемиски реакции страдаат липидите во клеточната мембрана. Липидната пероксидација е индуциран процес од реактивните материји во клетката, при што се создаваат повеќе алкоксил и пероксил радикали кои ги напаѓат и пептидните врски на протеините и нивните странични аминокиселински синџири Burnett (121).

Оксидативните оштетувања на мембрanskите липиди и протеини предизвикува клеточна дисфункција, како резултат на промените во премеабилноста на клеточната мембрана. Со пероксидација на арахидонската киселина преку нециклооксигеназата, се продуцираат серија на простагландини, изолеукотрини со различни физиолошко-патолошки дејства Kanner (122), Chan (123).

Allessio(124),Dzordzevic (125), Cutteridge (126), Everkliogly (127), сметаат дека иницијатори на липидната пероксидација е хидроксилниот радикал. Оксидацијата на полинезаситената масна киселина, продуцира радикал на масна киселина, кој рапидно врзува кислорд и се добива пероксил радикал. Овие радикали се носители на ланчана реакција, бидејќи можат да оксидираат други молекули на полинезаситени масни киселини, продуцирајќи липидни хидропероксиди, кои можат да се распаднат до нови радикални форми и други

различни типови на соединенија, посебно алдехиди. Распаѓањето на липидниот хидропероксил често вклучува катализа од страна на метални јони, во реакции аналогни на таа, која го вклучува водородниот пероксид и дава липид пероксил и алоксил радикал како продукти. Голем број на алдехиди кои се биолошки активни се секогаш продукт на овој тип на распад. Овие соединенија можат да се дифузираат од местото на продукција и да го прошират оштетувањето на клетките во други региони. Сумарно гледано, липидната пероксидација кога е како последица на создавањето на слободните радикали има огромно штетно влијание врз самата клетка, независно од тоа која регија е зафатена, имено пероксил радикалите тоа го реализират преку напаѓање и на пептидните врски на протеините и нивните странични аминокиселински синџири. Но сепак протеините и нуклеинските киселини се помалку подложни на напад од кислородните радикали поради помалата можност за иницирање на рапидно прогресивни, деструктивно ланчани реакции.

Бидејќи продукцијата на реактивните материји во анималните клетки се неизбежни и тие можат да нанесат големи оштетувања на клетките, во колку не создале соодветни одбранбени механизми. Истите се познати како антиоксидативна одбрана или заштита и према својата структура и функција можат да се поделат во две главни групи. Во едната група се сврстуваат оние чија што функција е да ја спречат продукцијата на реактивни материји, а во другата оние што ги инактивираат веќе продуцираните реактивни материји Halliwell (128).

Во оксидационите процеси од азотниот моноксид се формираат многу интермедијарни продукти. Така активираниот азотен моноксид со помош на супероксидниот анјонски радикал или кислород, создава молекули кои припаѓат на реактивната азотна врста RNS (Reactive Nitrogen Species), а тоа се азот (II) оксид и азот (IV) оксид, кои не се радикали, а функционираат како радикали. Покрај тоа во RNS спаѓаат и честички кои не се слободни радикали како што се: нитрозил јонот, азотестата киселина, азот (III) окисд, пероксинитрит, алкил-пероксинитрит, Kheradmand (129), Finkel (130), Jovic 2010 (131), Jovic 2011 (132), Jovic 2012 (133).

Азотниот моноксид е еден од најприсутните радикали во организамот на цицачите. Во близка врска е со оксидативниот стрес и неадекватното функционирање на ензимските антиоксиданси. Зголемената концентрација на азотниот моноксид предизвикува инхибиција на митохондријалните респираторни ензими. Азотниот моноксид е едини познат молекул кој може да биде произведен во количини доволни, да ја поремети реакцијата на супероксиддисмутазата со сите произведени супероксидни анјони, Everegliogly (121), Jovic (131), Jovic (132). Намалувањето на концентрацијата на супероксиддисмутазата доведува до кумулирање на интермедијарни продукти од кислородно потекло, а покасно и ензимско разградување на водородниот пероксид. Воколку овие слободни кислородни радикали ја претрпват Фентовата реакција, настануваат хидроксилни радикали, кој можат да бидат причина за липидна пероксидација односно пероксидација на липидните молекули. Во фазата на оксидативниот стрес значајна улога има азотниот моноксид, кој е еден од најприсутните радикали, Stevanovic (48), Stevanovic (51), Beckman (139).

Високата концентрација на азотниот моноксид има директен токсичен ефект во клетките, преку инхибиција на клеточните ензими односно на митохондријалните и јадрените ензими. Под влијание на азотниот моноксид, доаѓа до модификација на реактивниот цистеински радикал а модификацијата на специфичната цистеинска резидуа, е начин за директна сигнализација за ROS и RNS.

Во услови на зголемена продукција на азотен моноксид, доаѓа до нитрозирање на слободниот тирозин и тирозинскиот остаток на протеинот. Ваквиот тип на реакции е евидентиран при развојот на инфламаторните процеси, инфективните и дегенеративните процеси, Ischiropoulos, Frankel (135).

Бидејќи азотниот моноксид е хидрофобен, тој се кумулира во липидите од клеточната мембрана, каде се случува неговата најголема аутоксидација во нитрити во *in vivo* услови. Овој вишок на азотниот моноксид или непотполна активност на антиоксиданси, ја потстrekнува пероксидација на липидните молекули, поради што доаѓа до оштетување на клеточната мембрана. Имено поради намалена количина на полинезаситени масни киселини и создавањето на

цитотоксични материји на липидните пероксиди, опаѓа флуидноста на клеточните мембрански липиди, што доведува до клеточна дисфункција и смрт на клетката, Everogliogolu (121). Со пероксидацијата на арахидонската киселина, преку нециклоогеназен пат, се продуцираат серија на простагландини и изолеукотрини со различни физиолошки дејства.

Зголемената концентрација на пероксинитратите и азотниот моноксид, ослободени во текот на подолг временски период, се предизвикува така наречен “нитрозиран стрес”. Тој во суштина е поврзан со оксидативниот стрес, па затоа во поново време оксидативниот и азотно моноксидниот стрес не се издвојуваат, туку се компилираат и се збори за “оксидационо-нитрозивен стрес”. Овој стрес настанува поради прекумерно насобирање на оксидативни и нитритни реактивни материји или слободни радикали, при што се пореметува рамнотежата во синтезата на прооксидантите (ROS и RNs), или неадекватна реакција на молекулите од системот на антиоксидативна одбрана, која има за цел да изврши елиминација на овие штетни материји.

Во тек на нитразициониот стрес, се синтетизира поголема количина на азотниот оксид, кој се понаша како отров, затоа што доведува до промени на бројни телесни молекули, во смисол на оштетување на липидите на мем branата на клетките, ДНК молекулата и протеините.

Del Rio D(136) и Greenberg(137), сметаат дека, практично не постои болест, која преку некој од регулаторните патишта не е поврзана со азотниот моноксид, иако е познато дека штетниот ефект на азотниот моноксид се анулира со кислородот а се стабилизира со супероксиддисмутазата, со што се овозможува елиминација на радикалот. Но до денес авторите потенцираат дека не постои адекватен медикамент, кој ќе го спречи тој процес.

Бидејќи продукцијата на слободните радикали во анималните клетки е неизбежна и тие можат да нанесат големи оштетувања, клетките развиле соодветни одбрамбени механизми. Истите се познати како антиоксидативна одбрана. Компонентите на овој систем на одбрана егзистираат и во водени и во мембрански компартменти на клетките.

Превентивните механизми за одбрана се грижат околу зголемувањето на ефикасноста на електронскиот трансфер, локализирање и одржување на јоните на транзиционите метали во одредени компартменти. Метил-хелатирачките агенси како десфериоксамин или протеините како трансферинот и феритинот, металотионеинот и церулоплазминот ги секвестрираат јоните на транзиционите метали. Така на пример железото се одржува силно поврзано за специфичните протеини трансферин и феритин, Pastor (138). Сепак се претпоставува дека одредена количина на железо постои како пореактивна слободна форма и продукцијата на слободни радикали, може да предизвика ослободување на транзициони метали од местото каде што се локализирани, Beckman(139). Друг вид на превентивна антиоксидативна одбрана е отстранувањето на пероксидите, кои влегуваат во реакција со јоните на транзиционите метали и доведуваат до појава на слободни радикали. Ова ги вклучува и водородниот пероксид и липидните хидропероксиди кои се добиваат при липидна пероксидација на мем branата. Ензими кои безбедно ги разградуваат создадените пероксиди се каталазата и глутатион пероксидазата. Каталазата во главном е лоцирана во пероксозомите и делува врз водородниот пероксид, додека глутатион пероксидазата е цитосолен ензим, кој се среќава скоро во сите клетки и негови супстрати можат да бидаат водородниот пероксид и хидроксилпероксидите на масните клетки ослободени од мембрanskите фосфолипиди, Baynes (141).

Cadet (142), Cabisol (143), Celecova (144), каталазата ја опишуваат од биохемиски аспект како тетрамер, составен од четири полипептидни ланци и секој од нив составен од над петстотини аминокиселини. Потоа дека содржи четири порфирични хем групи, кои му овозможуваат на ензимот да стапи во интеракција со водородниот пероксид, заштитувајќи ја клетката од дејството на истиот.

Денес, оксидативниот стрес се смета дека преставува важен фактор во настанувањето на бројни озбилни патолошки промени и системски заболувања како што се атеросклерозата, дијабетот, реуматоидниот артрит, неуродегенеративните заболувања, мозочниот и срцевиот инфаркт, карциномот, а се смета дека имаат значајна улога и во процесот на стареење, Page (13), Celec (145). Се смета дека практично не постои заболување или болест, каде преку некој

регулаторен механизам на регулаторните патишта, не е поврзан азотниот оксид, иако е познато дека штетниот ефект на азотниот оксид се поништува со помош на кислородот а се стабилизира со супероксиддисмутазата, со што се овозможува елиминација на двата радикала ,Goldstein (137).

Јозанов-Станков (146), во 2007 година ја поставиле хипотезата дека оксидативниот стрес може да се вклучи и во етиопатогенезата на воспалително-деструктивните и дегенеративни промени на пародонтално-ткивниот комплекс.

Sculley (147), Canacki (148), преку свои истражувања констатираат дека при пародонталната болест не само што доаѓа до зголемување на слободните радикали во гингивалната течност и плунката туку доаѓа и до намалување на антиоксидативните материји. Исто така авторите евидентираат намалување на антиоксидансите, како од ензимско така и од неензимско потекло кај пациенти со пародонтална болест, вероватно како последица на неутрализација на поголемата количина на создадени слободни радикали.

Chapple и соработниците (149), евидентираат намален оксидативен капацитет на плунката кај пациенти со пародонтална болест во споредба со испитаниците со здрав пародонт.

Basatos и соработниците (150), докажуваат повисоки вредности на стрес оксидативни маркери во крвта кај пациенти со инфламаторни промени на пародонталниот комплекс, преку компаративна анализа на липидната пероксидација и акутноста на инфламаторните промени на ткивата од пародонтот.

Dirjanska (58), преку сопствени исражувања заклучува дека слободните радикали и оксидативниот стрес може да имаат улога во патогенетските механизми на пародонталната болест. Во случај на дисбаланс по продукцијата на слободните радикали и антиоксидансите доаѓа до оксидативен стрес со кој може да се објасни биохемиската алка на сложените патогенетски механизми на оваа заболување. Во својата понатамошна студија, авторот констатира дека липидната пероксидација која е последична реакција на зголемената продукција на слободните радикали, доведува до модификација на функционалните карактеристики на клеточната мембрана и на органелите при што настапуваат промени на мембрanskата пропусливост и фрагилност. Како резултат на таа

активност на липидната пероксидација може да има значаен придонес во прогресијата на болеста.

Wei и соработниците (152), респектирајќи ги литературните податоци, но и врз основа на своите лични сознанија дошле до заклучок дека слободните радикали се зголемуваат при инфламаторните хронични процеси, во кој ја вклучуваат и пародонталната болест. Тие сметат дека зголемената продукција на слободните радикали се последична реакција на неутрофилната стимулација од микроорганизмите на денталниот плак и нивните продукти.

Garrett (154), Bax (155), Hall (156), Mosley (157), врз основа на литературните податоци и сопствените истражувања, констатираат дека некој кислородни врсти на радикали, како што се супероксидот и водородниот пероксид, можат да доведат до зголемување на бројот на остеокластите но и до нивна активација. Можната улога на кислородните радикали во ресорпцијата на алвеоларната коска кај пациенти со пародонтална болест се поткрепува и со фактот хидрооксилниот радикал а во помала мерка и водородниот пероксид можат да ја модифицираат структурата на протеогликаните во алвеоларната коска. Исто така авторите заклучуваат дека слободните радикали, доведуваат до активација и промени на молекулите на цито-кините, хемокините, клеточните адхезивни молекули, факторите на транскрипција, промени во структурата на ДНК, како и забрзување на процесот на апоптоза. А од друга пак страна, пародонталната болест како хронично инфламаторно заболување, пратено со деструкција на пародонтално-ткивниот комплекс, и самата доведува до зголемена продукција на слободните радикали, при што се создава еден затворен круг односно “circulus viciosus”.

Kanner (157), Akalm (158), Takane (159), Ekuni (160), преку испитувањата кои ги направиле на сопствен материјал, констатираат дека во гингивалниот флуид како и во плунката има многу повисока концентрација на продукти од окси-дативно модифицираните протини и ДНК, како и крајни продукти на липидната пероксидација кај пациенти со пародонтална болест во споредба со контролната група. Исто така тие и евидентираат и корелацијата помеѓу степенот

на воспалително-деструктивниот процес и вредностите на оксидативните радикали во гингивалниот флуид и плунката:

Многу малку студии постојат кои ја проучувале концентрацијата на саливарниот азотен моноксид кај пациенти со гингивална инфламација или пародонтална болест. Повеќе од овие испитувања евидентираат зголемена концентрација на азотен моноксид и неговата концентрација е пропорционална со акутноста и клиничката презентација на пародонталната болест, во споредба со контролната група Poorsattar (161).

Bayndir (162), Menaka (163), Khosravi (164), Poorsttar (165), врз основа на направена анализа на литературните податоци, а секако и врз основа на своите сопствени истражувања констатира дека азотниот моноксид во плунката потекнува од неколку извори и тоа: слободните нервни завршетоци, секреторните клетки на плунковните жлезди, ендптелните клетки и бактерии. Исто така тие констатираат зголемена концентрација на азотниот моноксид кај пациенти со инфламаторни состојби во оралната празнина во однос на контролата групи, испитаници без воспалителни промени на оралната лигавица.

Andrukhover и соработниците (166), во своите истражувања констатира дека азотниот моноксид е намален кај пациенти со пародонтална болест, во плазмата и плунката, особено кај испитаниците од машки пол, но сигнификантно повисоки вредности се евидентирани за LDH, холестеролот и CRP вредностите. Серумските азотни метаболити покажале негативна корелација со CRP а позитивна корелација, авторите евидентираат помеѓу азотните метаболити и HDL.

Parawani и соработниците (167), го прикажуваат линкот помеѓу етиопатогенезата на пародонталната болест и експресијата на некои биохемиски параметри во плунката. Од направените анализи дошло до сознание дека, вредностите на азотниот моноксид, сигнификантно се зголемуваат кај пациенти со гингивална инфламација и пародонтална болест во однос на контролната група. Забележано е и сигнификантно намалување на концентрацијата на азотниот моноксид после спроведениот тераписки третман на испитуваните пациенти. Исто така авторите забележуваат и пропорционален однос помеѓу длабочината на пародонталниот цеб и концентрацијата на азотниот моноксид.

Predin (168), како маркери за процена на оксидативниот стрес во крвта кај пациенти со пародонтална болест ги користи: 8-OHdG (маркер на оксида-тивното оштетување на дезоксирибонуклеинската киселина), и MDA (маркер на липидната пероксидација), при клинички изразени промени пред и после спроведен тераписки третман. Од направените анализи авторот констатира дека маркерите на оксидативниот стрес се покачени кај пациентите со пародонтална болест, во однос на контролната група.

Kim и соработниците (105), укажуваат на влијанието на *Fusobacterium nucleatum* и *Fusobacterium necrophorum* врз зголемената продукција на слободни радикали, еластазата и цитокините IL-B, TNF-alfa, IL-beta, кај пациенти со пародонтална болест. Цитокините ја зголемуваат респираторната активност на неутрофилните гранулоцити и го поттикнуваат оксидативниот стрес во локалното ткиво кај хроничните и агресивните форми на пародонталната болест.

Armitage (170), Offenbacher (171), укажуваат на фактот дека ослободувањето на цитокините (IL-1 B) од макрофагите и резидентните фибробласти, придружени со зголемената активност на простагландин Е2 (PGE2), стимулирани од ослободените слободни радикали, предизвикуваат коскена ресорпција со помош на остеокластите. IL-1 и TNF-алфа исто така ја зголемуваат продукцијата на PGE-2 од епителните клетки, моноцитите и фибробластите. Овие продукти го определуваат деструктивниот пат на пародонтално ткивното оштетување.

Продукцијата на слободните радикали во анималните клетки е неизбежна и тие можат да нанесат големи оштетувања, но клетките развиле свој одбрамбен механизам. Наспроти создадените реактивни материји при кислородно-азотниот стрес на клетката, организмот создава антиоксидативни заштитни материји кои вршаат неутрализација на истите и го спречуваат нивното патолошко дејство. Тие можат да бидаат од ензимско потекло (орална пероксидаза, каталаза, супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, глутатион редуктаза) и не ензимско потекло (мочна киселина, албумин, витамин Џ, витамин Е, глутатион, Ивановски (172).

Превентивните механизми за одбрана се грижат околу зголемувањето на ефикасноста на електронскиот трансфер и локализирање на одржување на јоните на транзиционите метали во одредени компартменти. Еден вид на антиокси-

дативна превентивна одбрана е отстранувањето на пероксидите, кои влегуваат во реакција со јоните на транзиционите метали и доведуваат до појава на слободни радикали. Во оваа е вклучен и водородниот пероксид и липидните пероксиди, кои се добиваат при липидна пероксидација на мембраниите на клетките. Катализата и глутатион пероксидазата се ензими со улога за безбедно разградување на пероксидите. Со овој систем организамот се штити од штетното дејство и неконтролираното создавање на слободни радикали во метаболните процеси или пак ги држи во ниска концентрација во организамот. Се смета дека дневно во секоја клетка се создаваат 1-3 милијарди реактивни врсти и од тука значењето на антиоксидативната заштита за здравјето на луѓето, станува многу јасна, Mc Cord (173), Halliwell (174).

Продукцијата на слободните радикали во анималните клетки е неизбежна и тие можат да нанесат големи оштетувања, клетките развиле одбрамбени механизми. Истите се познати како антиоксидативна одбрана. Се додека постои рамнотежа помеѓу продукцијата на реактивните материји и антиоксидативната заштита на клетките, истете не се во состојба да го манифестираат својот штетен ефект. Прекумерното создавање на реактивни материји над физиолошките граници или намалување на концентрацијата на антиоксидансите доведуваат до оксидативно оштетување на ткивата, кое е познато под името оксидативно-азотен стрес. При тоа доаѓа до модификација на клеточните и интерклеточните биомолекули како што се протеините, јагленитехидрати и липидите, при што настануваат промени на нивната активност.

Литературните податоци укажуваат на фактот дека во тек на 24 часа, во една клетка се создаваат од 1-3 милијарди реактивни врсти, од каде може да се заклучи за значајноста на улгата на антиоксидативната заштита. Антиоксидансите се дефинираат како супстанци кои во мала количина имаат способност со својот механизам по пат на компетиција го одложува или инхибира процесот на оксидацијата на материите, Li (175). Morrison (176), Saez (177).

Според една од постоечките теории, намалувањето на клеточната функција со процесот на стареење, се должи на акумулација на молекуларното клеточно оштетување предизвикано од рактивните кислородни радикали. Како главна

причина за оксидативниот стрес се споменуваа зголемената продукција на радикали предизвикана од митохондријалната дисфункција. Од друга страна мора да се земаат во предвид и возрастта и социраните алтерации во антиоксидативниот статус.

Концентрацијата на слободните радикали за време на нормалниот кислороден метаболизам е контролирана од страна на антиоксиданси и воспоставен е баланс помеѓу прооксидативните и антиоксидативни процеси, Akalin (178).

Основните принципи на делување на антиоксидантите се одигруваат на три нивоа:

1. Превентивно во односно на спречување на стварањето и дејствувањето на слободните радикали. Оваа е прва одбрамбена линија.

Во оваа група на антиоксиданси се вбројуваат и хелатните материји, кои имаат способност да ги врзуваат металните јони. Тука се вбројуваат меалопротеините како што се трансферинот, феритинот, церулоплазминот и др. Тие превенираат да не дојде до оксидација на ДНК и липидите, бидејќи хидроксилниот-радикал делува локално и може да доведе до оштетување на овие структури.

Други значајни механизми на одбрана од јоните на металите е зголемување на отпорноста на молекулите на нивното дејство. Такво дејство има аскорбинската киселина и липопротеините со мала густина (lowdensity lipoprotein-LDH). Во оваа прва линија на одбрана се вбројуваат и меланинот и каротеноидите, кои се заштитници од ултравиолетовото зрачење, Arunachalam (179).

2. Неутрализација на створените слободни радикал.

Овој систем на антиоксидативна заштита се вклучува во услови на нормално и појачано стварање на слободни радикали. Антиоксидантите од оваа група можат да се поделат на ензимски и нензимски, Predin (163).

Ензимски механизми на антиоксидативната заштита се презентирани од:

- Glutation peroxidase (GSH-Px)
- Superoxide dismutaza (SOD)
- Katalaza (CAT)
- Glutation reduktaza (GR)
- Glutation-S-transferaza (GST)

Еден вид на превентивна антиоксидативна одбрана е остраницувањето на пероксидите, кои влегуваат во реакција со јоните на транзиционите метали и доведува до појава на слободни радикали. Оваа ги вклучува водородниот пероксид и липидните хидропероксиди кои се добиваат при липидната пероксидација на мем branата на клетките. За нивно безбедно разграничување одговорни се глутатион пероксидазата и катализата.

Глутатион пероксидазата може да го разгради водородниот пероксид. Во физиолошки услови глутатион пероксидазата е по активна од катализата. Кога концентрацијата на водородниот пероксид ќе порасне тогаш се вклучува и катализата. Глутатион пероксидазата обезбедува механизми на детоксикација на пероксидите во живите клетки. Оваа реакција игра клучна улога во заштита на клетките од оштетувања од страна на слободните радикали, кои се создаваат како резултат на распаѓање на пероксидот.

Ендогено продуцираниот водороден пероксид е редуциран од страна на глутатион пероксидазата со посредство на селен зависната глутатион пероксидаза. Глутатион пероксидазата е особено значајна во митохондриите, каде што е отсутна катализата (која е присутна во пероксизомите), и е критичен во одбраната од физиолошки и патолошки генерериран оксидативен стрес, Fernandez-Checa (180).

Силниот оксидативен стрес ја троши клеточната глутатион пероксидаза (GSH), Meister(181). Исто така супстанците карактеристични за состојбата на оксидативниот стрес (водороден пероксид, квинони, цитокини и др), ја зголемува транскрипцијата на генот за гама глутамилцистеин синтезата (GCS). Кaj митохондриите изолирани од хепатоцити на стаорец и глушец, возраст условената оксидација на GSH е во корелација со степенот на штетната модификација на

базите на молекулите на ДНК. Во однос на неговата антиоксидативна улога, глутатионскиот статус (количината на глутатион пероксидазата и нејзиниот редокс состојба), ја рефлектира способноста на организамот да се спрavi со реактивните форми на кислородот/азотот и да го лимитира оксидативниот стрес. Променет глутатионски статус, континуирано се забележува при акутен или хроничен оксидтивен стрес, поврзан со физиолошки и патофизиолошки симптоми. Глутатионот може да се конјугира со азотниот моноксид и да формира С-нитрозоглутатион адукт, кој се разградува со посредство на тиреодоксинитетот. Азот моноксидот и глутатионот се неопходни за дејството на инулин осетливите агенси. Исто така тој е потребен за претварање, односно конверзија на простагландин H₂ и D₂ и E₂, под дејство на ендопероксид изомеразата и има важна улога во покренувањето на успешниот имунолошки одговор од страна на организамот, Townsend (182).

Постојат голем број на податоци кои значајна улога и препишуваат на редокс двојката GSH/GSSG, во регулацијата на клеточните протеини преку реверзилна формација на дисулфидните врски. Формирањето на интер и интрамолекуларни дисулфиди како и мешовити дисулфиди меѓу протеинските SH групи и GSH (протеинската глутатионизација), се смета за начин на регулација на ензимската активност и на транскрипцијата. Протеинскиот цистеинил тиол реагираат со GSSG. Со оглед на GSH/GSSGC промовираат оксидација на протеинските цистенил тиоли, променувајќи го еквилибриумот на тиол-дисулфиди и формирањето на интер и интрамолекуларни од страна на катализатори како тиреодокин, глутаредоксин и протеин дисулфидизомер. Голем број на патеки за сигналната трансдукција и транскирипциони фактори важни за клеточниот раст, диференцијација и апоптоза се редокс-регулирани. Се претпоставува и дека тиолодисулфидниот еквилибриум во рамките на клетките може да регулира одредени метаболички патеки преку активирање и инактивирање на ензими, Bella (183), Deleva (184), Njalsson (185), Richman (186).

Каталазата пак е ензим главно лоциран во пероксизомите, клетките на црниот дроб и црвените крвни зрнца, и делува врз водородниот пероксид, за разлика од глутатион пероксидазата кој е цитосолен ензим кој се среќава скоро кај сите клетки и неговите супстрати се водородниот пероксид и хидропероксидите

на масните киселини особено на мембранските фосфолипиди. Таа го спречува водородниот пероксид да изврши оштетување на местото каде што се создава, а тоа се неутрофилните гранулоцити значајни за фагоцитите, и тоа се случува во тек на оксидација на масните киселини.

Каталазата е ензим кој содржи хематин, како простетична група и таа е одговорна за активноста на ензимот. Исто така таа е одговорна за ефикасното остранување на водородниот пероксид, кога он се наоѓа во високи концентрации.

Во групата на не ензимските антиоксиданси според, Van Haften (187) спаѓат:

Редуцираниот глутатион (GSH), кој врши заштита од водородниот пероксид, хипохлоридот, хидроксилниот радикал, органските радикали, пероксил радикалот и учествува во регулација на метаболизамот на витаминот Е.

Витамин Ц врши заштита на клетките преку прекинување на верижната реакција на создавање на слободните радикали, собирање на пероксилните радикали, спречување на пероксидацијата на липидите, регенерација на витамин Е и одржување на интегритетот на LDH.

Витаминот Е, ги острнува слободните радикали и ја инактивира липооксигеназната активност.

Витаминот А, ја прекинува верижната реакција на липооксигеназијата, и го врзува слободниот кислород.

Коензимот Q, ја спречува пероксидацијата на липидите и го острнува супероксидниот анјон, острнување на супероксидниот радикакален анјон.

Албумините го врзуваат бакарот и хемот и ја острнуваат хипохлорестата киселина.

Церулоплазминот, го врзува хемот, бакарот и желзото, ја отстрнува хипохлорестата киселина, реагира со хипероксидниот рдаикал и водородниот пероксид.

Трансферинот и лактоферинот, директно го врзуваат слободното железо.

Хаптоглобинот го врзува слободниот хемоглобин.

Хемопексинот, го врзува слободниот хем.

Мокрачната киселини ги отстранува слободните радикали.

Билирубинот ја инхибира пероксидацијата на липидите.

3. Поправка и нова синтеза на оксидираните молекули

Третото ниво на оксидативна заштита, го реализираат ензимските антиоксиданси кои учествуваат во репарација на настанатото оксидативно оштетување на липидите, протеините, јагленитехидрати и нуклеинските киселини. Ензимите одговорни за репарација делумно или потолно вршат репарација на оксидираните супстрати како што се: класична и фосфолипид- зависна глутатион пероксидаза, фосфолипаза А2, различни протелитички ензими, ендо и егзо нуклеази, ДНК-лигази, ДНК-полимерази, специфични оксидоредуктази (ADP-рибозилтрансфераза, ДНК-полимераза, специфична оксиоредуктаза ATP, Ca независна трансфераза). Протективната компонента на антиоксидативниот систем се состои во знатно поголема концентрација на истите во клетките во споредба со екстрацелуларната концентрација. Нивната улога е да извршат биотрансформација на примарните и секундарно створени слободни радикали (O_2 , H_2O_2 , $R+$, $RO+$, $ROO-$) и помалку активни соединенија, како и во обезбедување на доволна количина на редуцирани еквиваленти во клетката, неопходни за превенција за развојот на оксидативниот стрес Dzukic (188).

Литературните податоци објавени од истражувањата направени во врска со воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, укажуваат на фактот дека не само што се зголемуваат слободните радикал во гингивалната течност и плунката, туку при тој патолошки процес се намалува и количината на антиоксидативните материји, како од ензимско така и од неензимско потекло, највероватно како резултат на зголемена нивна потрошувачка поради неутрализација на слободните радикали, Sculley (32), Wei (154), Chaplle (149,189). Сето тоа јасно укажува на фактот дека тоталниот антиоксидативен капацитет во такви услови во гингивалната течност и плунката е значајно понизок кај пациентите со воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс во однос на контролната група, каде не се евидентирани промени од ваков карактер.

Tamaki (190), Ekuni(191), Dzordzevic(192), преку свои сопствени истражувања покажуваат дека воспалително-деструктивните промени во пародонтално-ткивниот комплекс, не се пратени само со пореметување на редокс системот, локално во оралната празнина, туку, реактивните облици на слободните радикали, дифундират во крвта и доведуваат до оксидација на биомолекулите во крвта и настанување на циркулаторен оксидативен стрес со негативни последици.

Carpen (193), Flohe (194), Cadens(195), ја анализират концентрацијата на саливарните антиоксиданси кај пациенти со пародонтална болест, при што констатираат намалување на итосолен ензим кој се среќава скоро во сите клетки и неговиот супстрат на овој антиоксиданс кај испитуваната во однос на контролната група. Каталазата заедно со селен зависната глутатион пероксидаза, превземат протективна улога против интрацелуларната акумулација на водородниот пероксид.

Ibrahim и соработниците (196), евидентираат намален антиоксидандисидаткивен капацитет во плазмата, кај пациенти со пародонтална болест во однос на контролната група. Исто така евидентираат и ниско ниво на глутатион во плазмата. Високото ниво на глутатион кај контролната група, односно кај здравите пациенти е дел од одбрамбената стратегија на епителните клетки против бактериските антигени. Кај пародонтопатија леукоцитите стануваат хиперактивни и доведуваат до пораст на инфламацијата и зголемена продукција на слободните реактивни материји, додека нивото на глутатион опаѓа.

Во заштита на оралните ткива од слободните радикали учествуваат нензимските и ензимските антиоксиданси кој ги неутрализира и ги ослободуват ткивата од оштетувања. Саливарната пероксидаза како и каталазата својот позитивен ефект го реализираат преку разградување на водородниот пероксид, кој преставува продукт на бактериите од оралната празнина, во присуство на јоните на тиоцијанито. Повеќе стручно-научни истражувања покажуваат дека антиоксидативниот капацитет на плунката е намален кај пациенти со пародонатална болест во однос на контролната група, Scibor (197).

ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Имајќи ја во предвид високата процентуална застапеност на гингивалната инфламација односно пародонталната болест, кај сите возрасни групи на населението, масовното губење на забите помеѓу популацијата од земјината топка од една страна, а од друга страна потребата за превенција на истата или пак стопирање на патофизиолошките односно метаболните збиднувања во пародонталните ткива, како последична реакција на примарниот етиолошки фактор-денталниот биофилм со неговите метаболни продукти, во со дејство со бројните локални и општи ризик фактори, беше предизвик за нас да ги поставиме и главните цели на ова истражување:

- Да се проследи и компарира иницијацијата и прогресијата на воспалително-деструктивниот процес во пародонталните ткива кај пациенти со ортодонтски аномалии (малпозиција на забите, збиеност и втора класа второ одделение II/2) и испитаници без ортодонтски аномали. Со тоа би го дале одговорот на прашањето за улогата на малпозиција на забите, збиеност и втора класа второ одделение II/2 како индиректен ризик фактор во објективизацијата на патолошките збиднувања од воспалително-деструктивен карактер на ткива од пародонтот.
- Да извршиме процена на метаболните нарушувања во пародонталните ткива преку следење на кислородно-азотните реактивни матери во гингивалното ткиво и саливата. Квантифицирањето на саливарниот и гингивалниот азотен моноксид ќе биде релевантен и објективен параметар за проценка на метаболните нарушувања и имунолошкиот одговор на домаќинот во гингивалното ткиво и плунката, како орален медиум. Како биомаркери на овие метаболни нарушувања ќе бидат користени азотниот моноксид како реактивна материја и тумор некрозен фактор (TNF-alfa), како проинфламаторен фактор од групата на цитокините.
- Да се определат граничните вредности на концентрацијата на азотниот моноксид помеѓу неговото физиолошко и патолошко дејство, бидејќи во

физиолошки граници тој има значајна улога во бројните биохемиско-физиолошки процеси во кетките.

- Да се направи компаративна анализа помѓу присусвото на денталниот плак, клиничката презентација на гингивалната инфламација, азотниот моноксид како реактивна материја, која се ослободува при активирање на примарните заштитни механизми на гингивалното односно пародонталните ткива како и саливарните заштитни механизми. Исто така овие параметри ќе бидат компарирани и со TNF-alfa цитотоксичниот цитокин, како проинфламаторен фактор, значаен во инфламаторните патогенетски случувања, во ткивата на пародонтот.
- Преку одредување на активноста на гинивалната и саливарната антиоксидативни ензими, каталаза и глутатион пероксидаза ќе се процени ензимскиот антиоксидативен капацитет на саливата и гингивалното ткиво, неопходни за неутрализација на слободните радикали, продукт на азотно-кислородно оксидативен стрес, кој се случува во тек на еден воспалителен процес.
- Преку овие анализи очекуваме да дадеме допоринос и одговор за терапискиот третман на ортодонтските аномалии, како евентуален ризик фактор во етиопатогенезата на иницирањето и прогресијата на воспалително-деструктивниот процес во пародонтално-ткивниот комплекс, а секако во зависност од соодносот на слободните радикали, каталазата и глутатион пероксидазата, како преставници на антиоксидативната заштита на плунката и гингивалното ткиво, се определиме за ординарирање на дополнителна теапија со антиоксидативни средства.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

Реализацијата на поставените цели од клиничките аспект беа реализирани во Стоматолошката ординација "VIVADENT" во Гостивар, под надзор на менторот, а параклиничките испитувања беа изведувани во биохемиско-физиолошките лаборатории на Природно-математичкиот факултет, при Универзитетот "св Кирил и Методиј", во Скопје.

Во студијата беа вклучени вкупно 90 испитаници со возраст над 18 години, од кои 30 испитаниците без ортодонтски аномалии и без видливи клинички знаци на инфламација, кои послужија како контролна група и 60 со ортодонтски аномалии (малпозиција на забите, збиеност и втора класа второ одделение II/2), од кои 30 со иницијални клинички и рентгенолошки почетни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонтално-ткивниот комплекс и 30 испитаници со клинички манifestни симптоми карактеристични за пародонталната болест.

За вклучување на испитаниците во експерименталните групи беа спазувани следните критериуми:

Група А

- испитаниците со возраст над 18 години
- системски здрави
- со најмалку 20 заби во устата
- со нормална оклузија и без видливи клинички знаци на воспалителни промени на гингивата

Група Б

- испитаници со возраст над 18 години
- системски здрави
- со најмалку 20 заби
- со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение II/2), со клинички иницијални промени на пародонтално-ткивниот комплекс

Група Ц

- со возраст над 18 години
- без системски заболувања со најмалку 20 заби
- со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2), и со клинички манифестни промени на пародонтално-ткивниот комплекс

Критериуми за исклучување на пациентите од испитуваните групи беа следните:

- болни од системски заболувања
- гравидитет
- користење на антибиотици
- користење на кортикоステроиди

На почетокот од вклучувањето на испитаниците во овој проект, испитаниците беа информирани за содржината на испитувањата и начинот на употребата на добиените резултати, а потоа секој пациент потпиша согласност за учество во проектот.

Клинички испитувања:

1. Клиничко дијагностицирање на ортодонтските аномалии, (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2),
2. Клиничка процена на состојбата на пародонтално ткивниот комплекс

За процена на состојбата на пародонтот беа користени следните индекси: плак индекс (IDP); гингивален индекс (IGI); индекс на крварење (IGK); нивото на припојниот епител (NPE), индекс на коскена ресорпција IKR (Miller-Pelzer}

2.0 Плак индекс (IDP) Loe-Sillnes

Количината на денталниот плак беше одредуван со стоматолошка сонда на сите четири страни на забот (букодистална, букална, букомезијална и орална страна) и беше квантфицирана на следниот начин:

- 0-нема дентален плак во гингивалната третина

- 1-плак во тенок слој покрај маргиналната ивица на гингивата
- 2-умерена количина на дентален плак кој зафаќа повеќе од една третина од забните површини, но е присутен и во гингивалниот сулкус и пародонталниот цеб.
- 3-зголемена количина на дентален плак по целата забна површина, како и во сулкусот, интердентално и во пародонталниот цеб

2.1.Гингивален индекс (IGI) по Loe-Sillness

- 0-здрава гингива, таа е цврста по конзистенција, со бледо-розева боја, со ситно зрења површина а интерденталната папила е во своето нормално лежиште.
- 1-блага инфламација, маргиналниот раб од гингивата е хиперемичен, постои минимален едем, таа не крвари при провокација со сонда.
- 2-умерена инфламација, гингивата е хиперемична, со изразен едем на слободната гингива и интерденталната папила, и таа крвари на блага провокација
- 3-јака инфламација, гингивата е хиперемична а може да биде и со ливидна боја, слободната гингива и интерденталната папила се едематозни и гингивата крвари при мал допир со сонда

Гингивалниот индекс се добива кога ќе се соберат сите добиени вредности за состојбата на гингивата од сите површини на сите прегледани заби. Добиениот збир ќе се подели со четири а добиените вредности ќе се подели со присутните заби. Тумчењето на добиените вредности за ГИ се врши на следниот начин:

- блага инфламација
- 1.1-2.0 умерена инфламација
- Над 2.0 инфламација од голем интензитет

2.2.Индекс на крварење на гингивата (IGK)

- 0-нема крварење после сондирање,
- 1-присуство на крварење после сондирање во вид на точка само на едно место,

- 2-присуство на крварење после сондирање во вид на линија, долж маргиналната ивица од гингивата,
- 3-непосредно после сондирање интерденталниот простор се полни со крв (капкасто крварење),
- 4-одма после сондирањето се јавува профузно крварење, а крвта се прелива надвор од гингивалниот сулкус и од интерденталниот простор.

2.3.Ниво на припоен епител (NPE)

Нивото на припојниот епител е најзначаен параметар за процена на состојбата на промените на пародонталните ткива. Се одредува со мерење на растојанието од емајловоцементната граница (ЕЦГ), до местото каде достигнува пародонталната сонда под лесен притисок, односно до најкоронарниот дел од дното на пародонталните џебови, и се изразува во мм.

Сондирањето се изведуваше на шест места на секој заб и тоа во ниво на букомезијалниот тубер, оромезијалниот тубер, средината на букалната површина, букодисталниот тубер, средината на оралната површина и ородисталниот тубер.

Испитувањето и утврдувањето на позицијата на припојниот епител беше реализиран исклучиво со пародонтална сонда и таа се алицираше исклучиво во аксијален смер под мал притисок, кој изнесуваше 15 грама на единица површина.

3.Рентгенолошка процена и анализа на промените на алвеоларната коска (обликот на алвеоларната коска; количината на изгубената коска; количината на преостанатата коска; густината на алвеоларната коска; знаци на трауматска оклузија)

3.1.Рентгенолошката анализа е презентирани со нумерички вредности преку IKR Miller-Pelzer-овиот индекс:

- 1-алвеоларна коска, потполно сочувана ламина дура, непроменета периодонтална линија,
- 2-почеток на пародонтална болест, задебелена периодонтална линија и благо истенчена ламина дура,
- 3-изразена пародонтопатија, напредната ресорпција на интерденталниот септум, а останатиот дел од алвеоларната коска е сочуван,

- 4-пародонтопатија во подминат стадиум, многу јасно изразена ресорпција на алвеоларниот септум, а останатиот дел од алвеоларната коска е сочуван,
- 5-ресорпцијата од алвеоларната коска е многу изразена, потполно е ресорбиран интерденталниот септум, болеста е во терминален стадиум.

4.Лабораториски испитувања

4.1 Квантитативна детекција на нивото на азотен оксид (NO)

Базични принципи азотмоноксидот (NO), по синтезата во организамот за време од неколку секунди се инактивира, притоа преминувајќи во смеса од нитрати и нитрити ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$). Оттаму, концентрацијата на нитратите и нитритите е директен показател за нивото на азотниот оксид (NO).

Метод на детекција преку квантитативна редукција на присутните нитрати и нитрити во примерокот, користејќи кадмиум како катализатор, по што следи детекција на вкупните нитрити со Griess-ов реагенс.

Детален протокол:

Прв чекор-депротеинизација.

Плазмата и ткивата се богати со протеини кои го прават примерокот турбиден (матен) и оттаму, невозможен за спектрофотометриска детекција. Неопходно е добивање на чист супернатант со цел да се избегне интерференцијата на турбидноста на растворот.

Плазма (89 микролитри) или хомогенат се протеинизира со додавање на 80 микролитри од 75 mmol/l ZnSO_4 и 100 микролитри од 55 mmol/l NaOH и со центрифугирање на 12000 обрати, и центрифугирање во временски период од 7 min, се собира супернатантот од епендорфот.

Втор чекор-подготвување на кадмиумовите гранули како катализатор

Гранулите од кадмиум треба да се чуваат во 0.1 M H_2SO_4 . Пред употреба истите неопходно е да се активираат преку нивно потопување со раствор на CuSO_4 , 115 mmol/L CuSO_4 растворен во 0.2 M раствор на глицин, 2 минути, со

цел гранулите да се облијат со бакар. Штом се активираат истите можат да се користат како катализатор.

Трет чекор, квантитативна редукција на нитратите до нитрити.

150 микролитри супернатант (депротеинизиран примерок), се разредува со 150 микролитри глицин-NaOH пuffer (деталната процедура за подготовката на пufferот е даден подолу). Во секоја епрувета за анализа, се додава неколку ситни кадмиумови гранули (предходно активирани, генерално се додаваат по 4 гранули во епендорф). Смесата мошне интезивно се меша 15 минути. За оваа време нитратите треба да се редуцираат во нитрити.

Подготовка на глицин NaOH пuffer:

- раствор 1:0.2 M раствор на глицин (15.01 грама глицин во 11 вода)
- раствор 2:0.2 M раствор на NaOH

Се додава 50 милилитри од раство 1 во 22.4 милилитри раствор 2. Се разредува до финален волумен од 200 милилитри. Се проверува pH на пufferот неопходно е да изнесува 9.7. Доколку вредноста е пониска се подесува истата со растворот на NaOH.

Четврт чекор-детекција на вкупните нитрити:

По извршената редукција на нитратите до нитрити, во бунарчиња од микроплоча се додава 150 микролитри од смесата и 150 мл од Griess-овиот реагенс. По развивањето на бојата (30 минути на собна температура), се чита апсорпцијата за 10 минути на микроплате читач, на бранова должина од 540 nm.

4.2. Квантитативна детекција на TNF-alfa-Ellisa

За детекцијата на TNF-alfa, се користи така наречена sendwic ELISA E со биотин-стрептавидин HRP систем за ензимска детекција.

Китот содржи:

- микроплоча со 12 ленти од осум бунарчиња, кое на своето дно имаат атсорбирано поликлонални TNF-alfa антитела (примарни антитела кои треба да го фатат антигенот),

- биотин- конјугирани анти TNF-alfa поликлонални антитела специфични за друг епитоп од TNF-alfa (100 ml). Секундарни антитела за детекција.
- стрептавидин HRP (150 микролитри),
- лиофилизиран стандард од TNF-alfa,
- раствор за разредување на примероците (12 ml),
- assay buffer концентрат 20 x (5ml),
- wash buffer концентрат 20 x (50ml),
- раствор на супстратот тетраметилбензидин (15 мл).

Примарно антитело “фаќање “на антигенот атсорбирано на самата површина од микроплочата. Дното на микроплочата служи како афинитет на хроматографија за имуноапсорпција, при што чекорите на промивање на микроплочата овозможуваат отстранување на се, оставајќи го само протеинот од интерес абсорбиран на плочата.

На овој начин овозможена е висока сепарација на аналитот од интерес, од целокупниот примерок кој може да содржи и милиони протеини. Но натаму, неопходно е да го детектираме сепарациониот протеин.

Секундарно антитело: за детекција

Наместо директно да се конјугира секундарното антитело со ензим (ова, честопати ја менува сецифичноста на антителото кон својот антиген), се следниот факт стрептавидинот е протеин кој поседува екстремно висок афинитет за биотинот.

Така секундарното антитело се конјугира со биотин, кој пак има мала молекуларна маса (станува збор за витамин), а ваквата ковалентна модификација не ја менува структурата и специфичноста на антителото.

Стрептавидинот се произведува конјугиран со пероксидаза од коњско опавче (horseradish peroxidase, HRP)

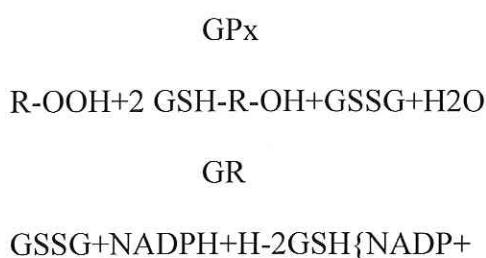
Секундарното антитело се врзува за антигенот фатен од примарното антитело а стрептавидинот (за кој е врзан ензимот), се врзува за биотинот. Антигенот се наоѓа заробен “во sandwich” помеѓу примарното и секундарното антитело.

За визуализација се користи реакција на ензимот конјугиран за стрептавидинот со одредени хомогени системи. Така како супстрат е пероксидазата HRP се користи тетрамер-тиленбензидин (TMB), кој формира силно обоеен продукт. Ензимската детекција овозможува и прецизна амплификација на сигналот (иако е присутна една молекула на ензимот кој за секој присутен антиген, се добиваат многу обоени продукти при ензимски катализираната реакција). Ензимската детекција има подобра резолуција од флуоресцентната (светлинскиот сноб се разлева).

По прекинување на ензимската реакција се добива жолто обојување и се мери абсорбантата при бранова должина од 450 nm.

4.3. Одредување на глутатион пероксидаза

Овој тест вклучува индиректно одредување на ензимот. Методот се базира на оксидација на глутатионот (GSH), до оксидиран глутатион (GSSH), реакција катализирана од страна на глутатион пероксидазата, поврзана со конверзијата на GSSH назад во GSH под дејство на глутатион пероксидазата, при што се троши NADPH. Намалувањето на NADPH апсорбантата на 340 nm во текот на оксидацијата на NADPH до NADP е пропорционално на глутатион пероксидазата, бидејќи реакцијата катализирана од овој ензим е лимитирана во системот на врзани реакции:



Реакцијата се изведува на 25 °C при pH- 8.0 и се стартува со додавање на органски пероксид, 1-метил-1-фенилетиленпероксид (кумен пероксид), ptert-хидроксилпе. Овој супстрат е соодветен за анализа бидејќи слабо и спонтано реагира со GSH и не е метаболиран од страна на каталазата. Кумен хидроксипероксидот се користи за мерење на вкупната пероксидазната активност.

Подготовка на примероците:

Замрзнатите примероци се хомогенизираат во дилуционен пуфер (50 mM Tris-HCl, pH-8.0, 0.5 mM EDTA) при што се подготвуваат хомогенатите.

При секоја анализа се подготвува слепа проба која не содржи кумен хидрокси-пероксид со цел да се исклучи ендогената активност на ензимите од примерокот кои користи NADPH NaN₃. Кога се анализират примероците, како супстрат за отпочнувањето на реакцијата се додава 0.30 mM x 202, наместо кумен хидропероксид, кој во едно е супстрат и за глутатион S-трансферазата. Во овој случај се додава 1 mM со цел да се блокира активноста на каталазата. Исто така, секогаш кога супстратот е H₂O₂, наместо хидроксипероксид, pH на пуферот мора да се подеси до 7.0, со додавање на HCl. При pH повисока од 7.0 има појава на спонтана реакција меѓу водородниот пероксид и редуцираниот глутатион.

Спектрофотометарот се подесува на бранова должина од 340 nm и се програмира да се направи 6 отчитувања во интервали од 10 секунди, со почетно одложување од 15 секунди.

4.4. Одредување на активноста на каталазата

Овој тест директно го мери разградувањето на водородниот пероксид под дејство на каталазата во присуство на редокс боја. Промената на интензитетот на обојувањето на бранова должина од 670 nm и промената на флуоресценцијата (585/530 nm), е директно пропорционална на каталазата во примерокот.

Дефиниција на единица за активност, 1 единица на глутатион пероксидазата ќе предизвика формирање на 1 микромол NADP од NADPH во минута од pH-8.0 на 25 °C, во присуство на редуциран глутатион, глутатион редуктаза и тетра-бутил пероксидаза.

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Добиените податоци се анализирани со статистичкиот програм Statistica 7 for Windows.

Применети се следните методи:

1. Кај сериите со нумерички белези/ IDP, IGI, IGK, NPE, IKR, кај испитуваните групи на пациенти, односно кај контролната група (испитаници без ортодонтски аномалии и без промени на пародонтално-ткивниот комплекс), кај испитаниците со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2) и со иницијални и клинички манифестни знаци на инфламаторно-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс), изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std Deviation;+- 95.00% CL.Minimum; Maximum).
2. Descriptive Statistics е применета и за лабораториските испитувања, NO, TNF-alfa, Catala za, Glutation peroxidaza, во гингивално ткиво и плунка кај испитуваните групи.
3. Разликите кај сериите со нумерички белези помеѓу трите испитувани групи на пациенти, тестирали со Analysis of Variance (F/p).
4. Во Post-hoc анализата применета е Scheffe test (p).
5. Корелацијата во испитаните релации кај сериите со нумерички белези испитувана е со примена на Pearson (r).

Сигнификантноста е одредувана за $p<0.05$

Податоците се табеларно и графички прикажани.

РЕЗУЛТАТИ

РЕЗУЛТАТИ

6.1 табеларен и графички приказ на резултатите добиени од испитаниците без ортодонтски аномалии и без видливи клинички промени на пародонталниот комплекс (група A-контролна група)

6.1.1 Клиничка процена на состојбата на пародонтално ткивниот комплекс

На табела 1. и графикон 1. прикажана е дескриптивна статистика на индексот на дентален плак (Loe-Sillnes), индексот на гингивална инфламација (Sillnes-Loe), индексот на гингивално крварење (Muchelman), нивото на припоен епител (NPE) и индексот на коскена ресорција (Miller-Pelzer).

Индексот на дентален плак (IDP) варира во интервалот $0,26 \pm 0,19$; $\pm 95,00\%$ КИ:0,19-0,33; минималната вредност иснесува 0,00 а максималната вредност изнесува 0,70.

Индексот на гингивална инфламација (IGI) варира во интервалот $0,21 \pm 0,12$; $\pm 95,00\%$ КИ:0,17-0,26; минималната вредност иснесува 0,00 а максималната вредност изнесува 0,41.

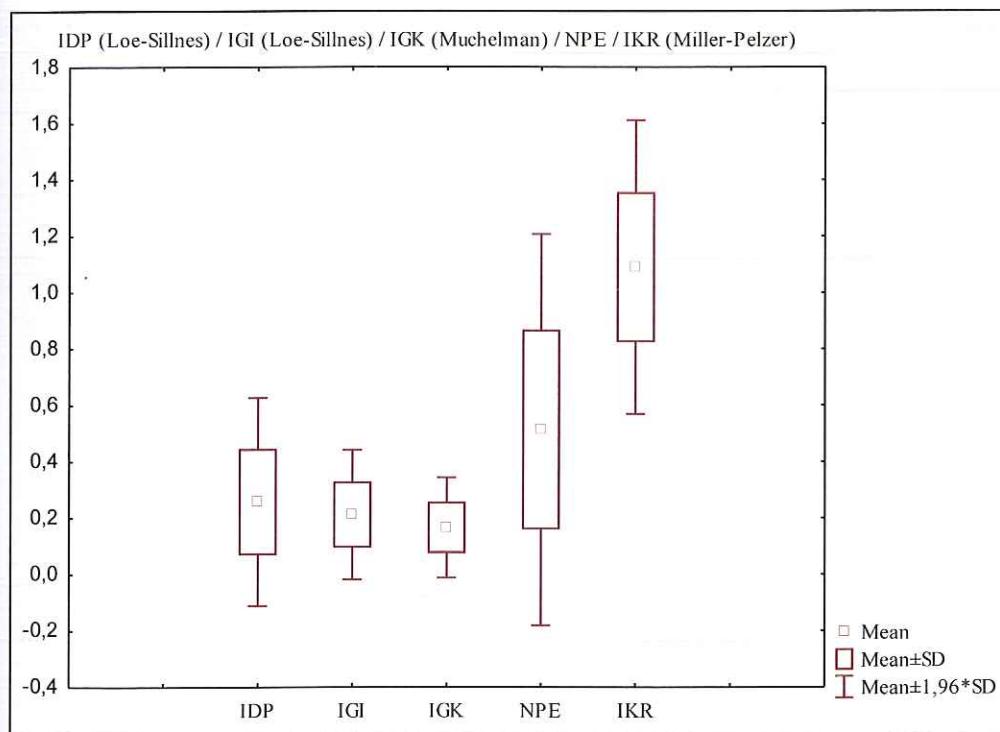
Индексот на гингивално крварење (IGK) варира во интервалот $0,17 \pm 0,09$; $\pm 95,00\%$ КИ:0,13-0,20; минималната вредност иснесува 0,00 а максималната вредност изнесува 0,31.

Нивото на припоен епител (NPE) варира во интервалот $0,51 \pm 0,35$; $\pm 95,00\%$ КИ:0,38-0,65; минималната вредност иснесува 0,00 а максималната вредност изнесува 2,10.

Индексот на коскена ресорција (IKR) варира во интервалот $1,09 \pm 0,27$; $\pm 95,00\%$ КИ:0,99-1,19; минималната вредност иснесува 1,00 а максималната вредност изнесува 2,00.

Табела 1. Дескриптивна статистика / IDP (Loe-Sillnes) / IGI (Sillnes-Loe) / IGK (Muchelman) / NPE / IKR (Miller-Pelzer)

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
IDP	30	0,26	0,19	0,33	0,00	0,70	0,19
IGI	30	0,21	0,17	0,26	0,00	0,41	0,12
IGK	30	0,17	0,13	0,20	0,00	0,31	0,09
NPE	30	0,51	0,38	0,65	0,00	2,10	0,35
IKR	30	1,09	0,99	1,19	1,00	2,00	0,27



Графикон 1.

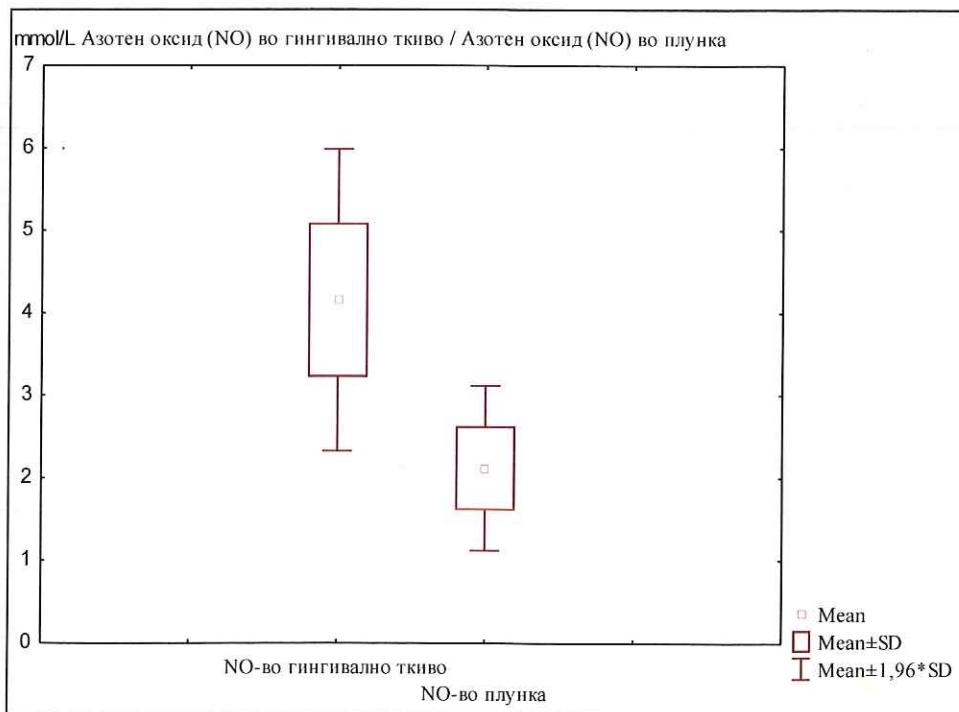
6.1.2. Биохемиски испитувања на вредностите на NO, TNF-alfa, catalaza, glutation peroksidаза во гингивално ткиво и плунка кај испитаниците без ортодонтски аномалии и без видливи клинички промени на пародонтално ткивниот комплекс(група A-контролна група)

На табела 2. и графикон 2. прикажана е дескриптивна статистика на нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво и нивото на азотен оксид (NO) во плунка. Нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво варира во интервалот $4,16 \pm 0,93$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:3,81-4,50; минималната вредност иснесува 2,98 mmol/l а максималната вредност изнесува 7,12 mmol/l.

Нивото на азотен оксид (NO) во плунка варира во интервалот $2,12 \pm 0,51$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:1,93-2,31; минималната вредност иснесува 0,93 mmol/l а максималната вредност изнесува 3,11 mmol/l.

Табела 2. Дескриптивна статистика / Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво / Азотен оксид (NO) во плунка

Азотен оксид (NO)	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	4,16	3,81	4,50	2,98	7,12	0,93
Плунка	30	2,12	1,93	2,31	0,93	3,11	0,51



Графикон 2.

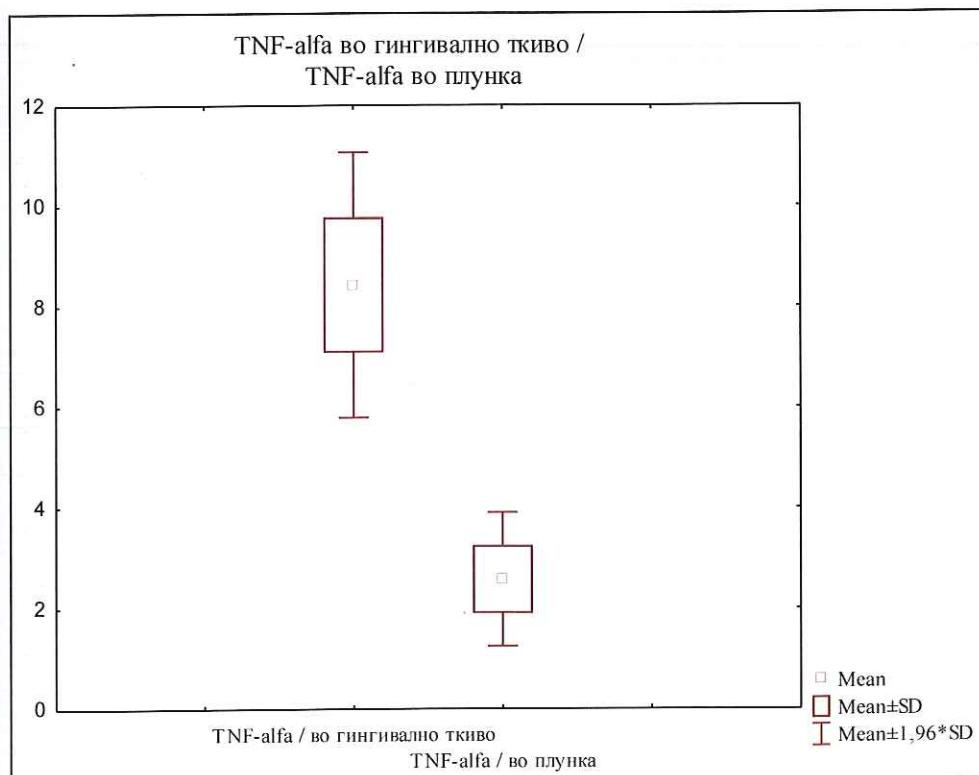
На табела 3. и графикон 3. прикажана е дескриптивна статистика на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво и тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво варира во интервалот $8,43 \pm 1,34$ pg/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:7,93-8,93; минималната вредност испесува 5,87 pg/mg а максималната вредност изнесува 11,14 pg/mg.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка варира во интервалот $2,58 \pm 0,68$ pg/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:2,32-2,83; минималната вредност испесува 1,54 pg/ml а максималната вредност изнесува 4,17 pg/ml.

Табела 3. Дескриптивна статистика / TNF-alfa во гингивално ткиво / TNF-alfa во плунка

TNF-alfa	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	8,43	7,93	8,93	5,87	11,14	1,34
Плунка	30	2,58	2,32	2,83	1,54	4,17	0,68



Графикон 3.

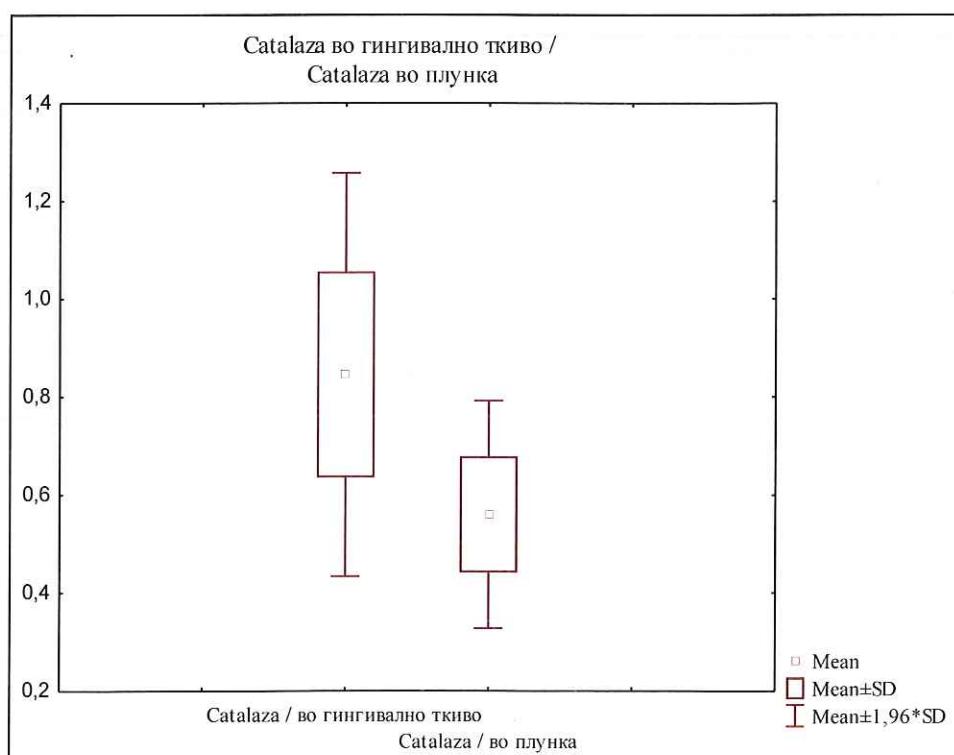
На табела 4. и графикон 4. прикажана е дескриптивна статистика на Catalaza во гингивално ткиво и Catalaza во плунка.

Нивото на Catalaza во гингивално ткиво варира во интервалот $0,85 \pm 0,21$ kU/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:0,77-0,92; минималната вредност иснесува 0,43 kU/mg а максималната вредност изнесува 1,34 kU/mg.

Нивото на Catalaza во плунка варира во интервалот $0,56 \pm 0,12$ kU/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:0,52-0,60; минималната вредност иснесува 0,34 kU/ml а максималната вредност изнесува 0,78 kU/ml.

Табела 4. Дескриптивна статистика / Catalaza во гингивално ткиво / Catalaza во плунка

Catalaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	0,85	0,77	0,92	0,43	1,34	0,21
Плунка	30	0,56	0,52	0,60	0,34	0,78	0,12



Графикон 4.

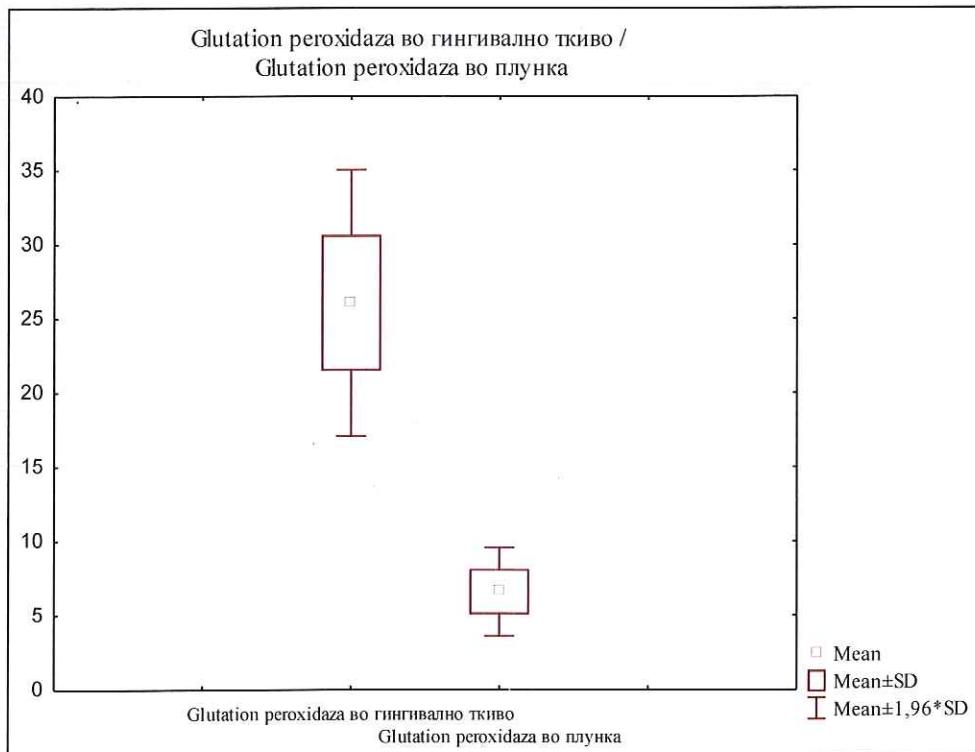
На табела 5. и графикон 5. прикажана е дескриптивна статистика на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво и Glutation peroxidaza во плунка.

Нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво варира во интервалот $26,06 \pm 4,58$ U/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:24,35-27,77; минималната вредност испесува 11,98 U/mg а максималната вредност изнесува 33,11 U/mg.

Нивото на Glutation peroxidaza во плунка варира во интервалот $6,59 \pm 1,52$ U/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:6,02-7,16; минималната вредност испесува 3,60 U/ml а максималната вредност изнесува 9,14 U/ml.

Табела 5. Дескриптивна статистика / Glutation peroxidaza во гингивално ткиво /Glutation peroxidaza во плунка

Glutation peroxidaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	26,06	24,35	27,77	11,98	33,11	4,58
Плунка	30	6,59	6,02	7,16	3,60	9,14	1,52



Графикон 5.

Табеларен и графички приказ на резултатите добиени од испитаниците со ортодонски аномалии(малпозиција на забите, збиеност и втора класа второ одделение II/2,и со иницијални клинички променени на пародонтално-ткивниот комплекс (група Б)

Клиничка процена на состојбата на пародонтално ткивниот комплекс

На табела 6. и графикон 6. прикажана е дескриптивна статистика на индексот на дентален плак (Loe-Sillnes), индексот на гингивална инфламација (Loe-Sillnes), индексот на гингивално крварење (Muchelman), нивото на припоен епител (NPE) и индексот на коскена ресорпција (Miller-Pelzer). Индексот на дентален плак (IDP) варира во интервалот $1,59 \pm 0,19$; $\pm 95,00\% \text{КИ}: 1,52-1,66$; минималната вредност иснесува 1,17 а максималната вредност изнесува 1,85.

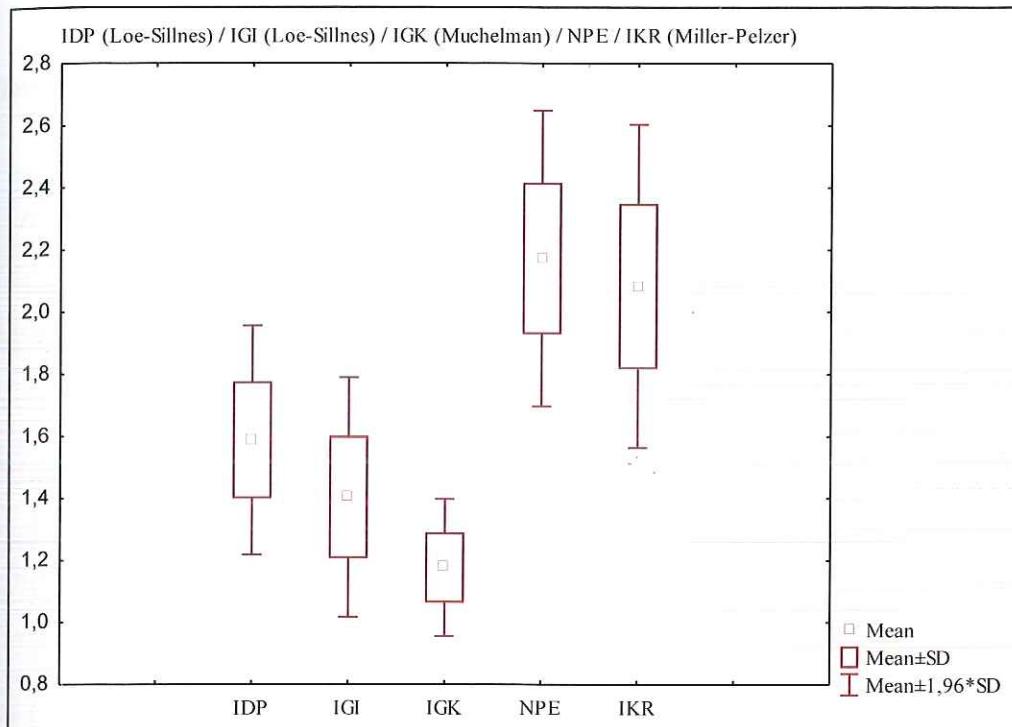
Индексот на гингивална инфламација (IGI) варира во интервалот $1,40 \pm 0,20$; $\pm 95,00\% \text{КИ}: 1,33-1,48$; минималната вредност иснесува 1,01 а максималната вредност изнесува 1,78. Индексот на гингивално крварење (IGK) варира во интервалот $1,18 \pm 0,11$; $\pm 95,00\% \text{КИ}: 1,13-1,22$; минималната вредност иснесува 0,90 а максималната вредност изнесува 1,37.

Нивото на припоен епител (NPE) варира во интервалот $2,17 \pm 0,24$; $\pm 95,00\% \text{КИ}: 2,08-2,26$; минималната вредност иснесува 1,86 а максималната вредност изнесува 2,80. Индексот на коскена ресорпција (IKR) варира во интервалот $2,08 \pm 0,27$; $\pm 95,00\% \text{КИ}: 1,98-2,18$; минималната вредност иснесува 2,00 а максималната вредност изнесува 3,00.

Табела 6. Дескриптивна статистика / IDP (Loe-Sillnes) / IGI (Loe-Sillnes) / IGK (Muchelman) / NPE / IKR (Miller-Pelzer)

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
IDP	30	1,59	1,52	1,66	1,17	1,85	0,19
IGI	30	1,40	1,33	1,48	1,01	1,78	0,20
IGK	30	1,18	1,13	1,22	0,90	1,37	0,11
NPE	30	2,17	2,08	2,26	1,86	2,80	0,24

IKR	30	2,08	1,98	2,18	2,00	3,00	0,27
-----	----	------	------	------	------	------	------



Графикон 6

Биохемиски испитувања на резултатите добиени за NO, TNF-alfa, catalaza и glutation peroxidaza во гингивално ткиво и плунка кај испитаниците со ортодонтски аномалии малпозиција на забите, збленост и втора класа второ одделение II/2, и со иницијални клинички промени од воспалителен карактер на пародонтално –ткивниот комплекс.

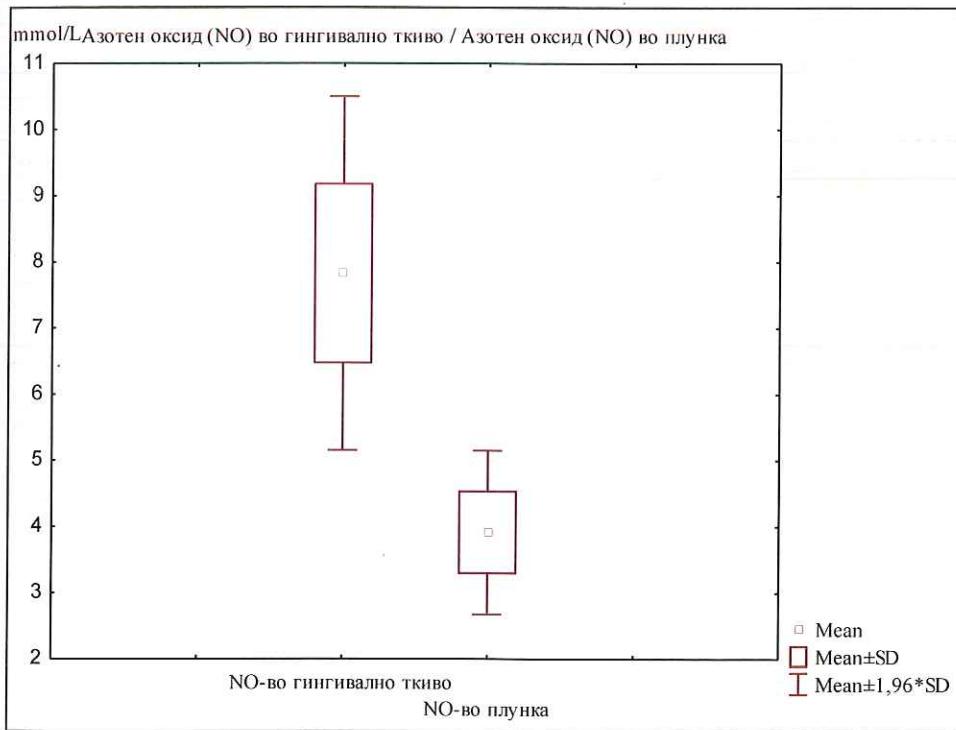
На табела 7. и графикон 7. прикажана е дескриптивна статистика на нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво и нивото на азотен оксид (NO) во плунка.

Нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво варира во интервалот $7,82 \pm 1,36$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:7,32-8,33; минималната вредност иснесува 4,99 mmol/l а максималната вредност изнесува 11,00 mmol/l.

Нивото на азотен оксид (NO) во плунка варира во интервалот $3,91 \pm 0,63$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:3,68-4,15; минималната вредност иснесува 2,97 mmol/l а максималната вредност изнесува 5,30 mmol/l.

**Табела 7. Дескриптивна статистика / Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво /
Азотен оксид (NO) во плунка**

Азотен оксид (NO)	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	7,82	7,32	8,33	4,99	11,00	1,36
Плунка	30	3,91	3,68	4,15	2,97	5,30	0,63



Графикон 7.

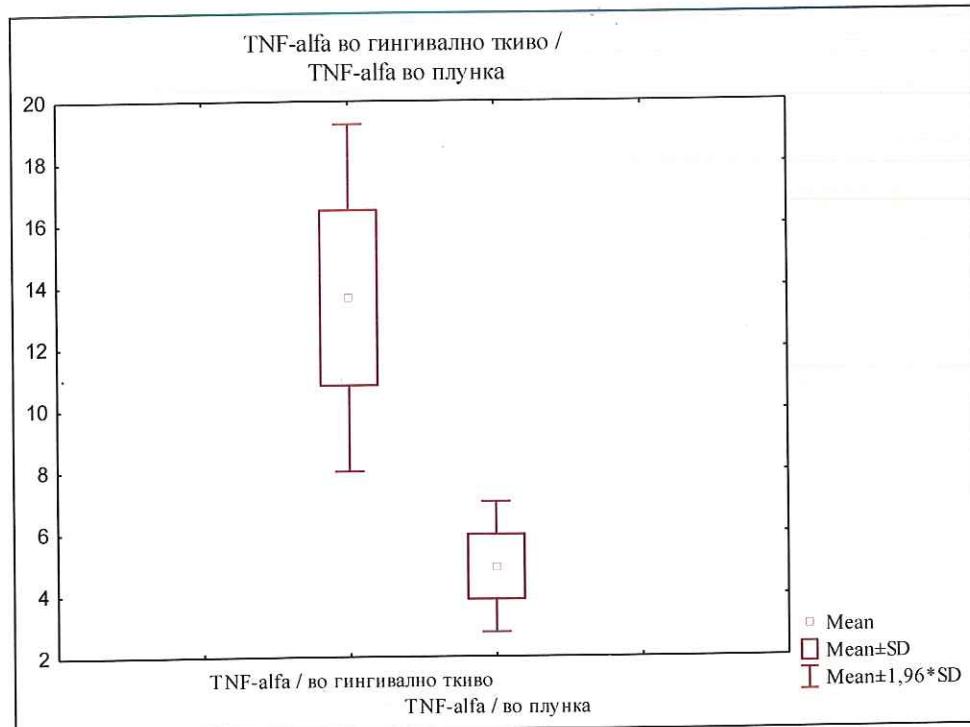
На табела 8. и графикон 8. прикажана е дескриптивна статистика на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво и тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво варира во интервалот $13,63 \pm 2,87$ pg/mg; $\pm 95,00\%$ КИ: 12,56-14,70; минималната вредност иснесува 9,02 pg/mg а максималната вредност изнесува 20,10 pg/mg.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка варира во интервалот $4,90 \pm 1,08$ pg/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:4,50-5,30; минималната вредност иснесува 2,50 pg/ml а максималната вредност изнесува 6,25 pg/ml.

Табела 8. Дескриптивна статистика / TNF-alfa во гингивално ткиво /TNF-alfa во плунка

TNF-alfa	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	13,63	12,56	14,70	9,02	20,10	2,87
Плунка	30	4,90	4,50	5,30	2,50	6,25	1,08



Графикон 8.

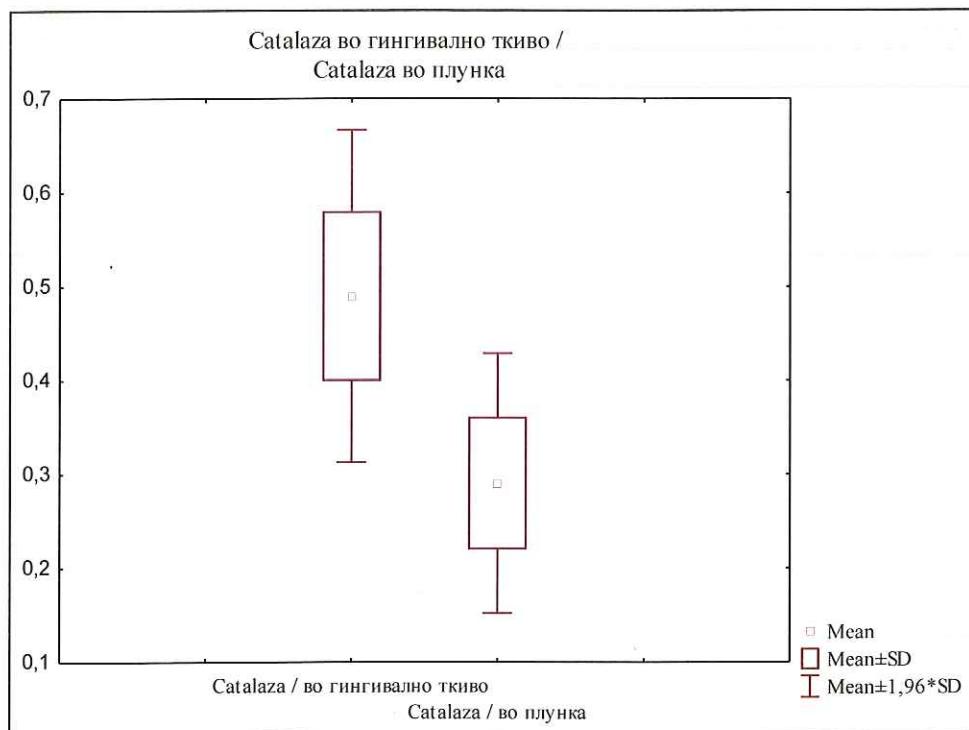
На табела 9. и графикон 9. прикажана е дескриптивна статистика на Catalaza во гингивално ткиво и Catalaza во плунка.

Нивото на Catalaza во гингивално ткиво варира во интервалот $0,49 \pm 0,09$ kU/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:0,46-0,52; минималната вредност иснесува 0,34 kU/mg а максималната вредност изнесува 0,64 kU/mg.

Нивото на Catalaza во плунка варира во интервалот $0,29 \pm 0,07$ kU/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:0,26-0,32; минималната вредност иснесува 0,15 kU/ml а максималната вредност изнесува 0,43 kU/ml.

Табела 9. Дескриптивна статистика / Catalaza во гингивално ткиво /Catalaza во плунка

Catalaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	0,49	0,46	0,52	0,34	0,64	0,09
Плунка	30	0,29	0,26	0,32	0,15	0,43	0,07



Графикон 9.

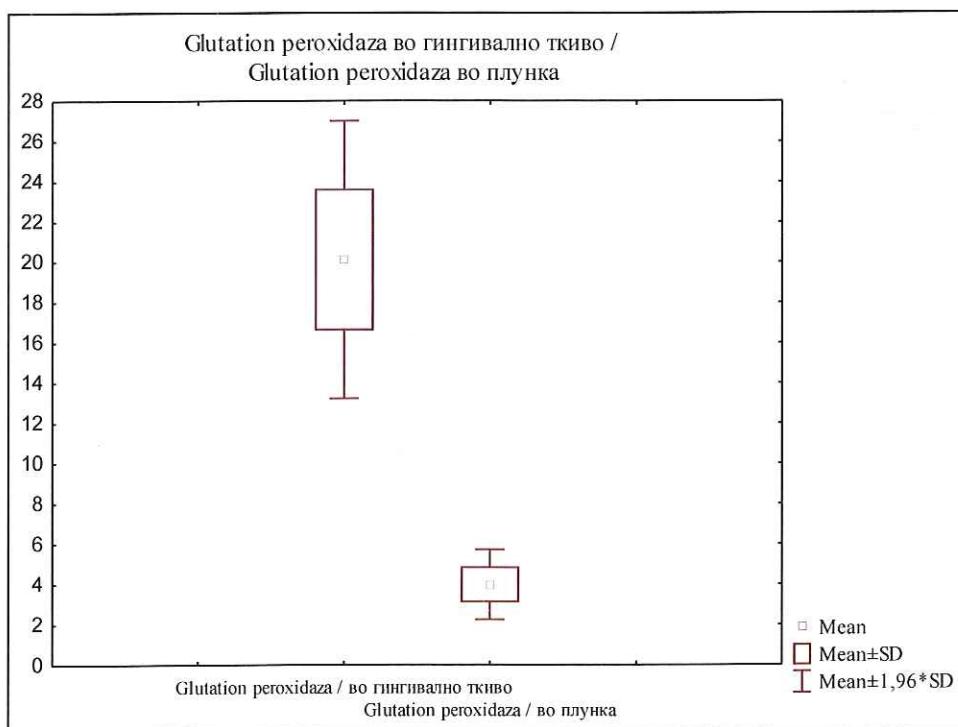
На табела 10. и графикон 10. прикажана е дескриптивна статистика на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво и Glutation peroxidaza во плунка.

Нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво варира во интервалот $20,11 \pm 3,52$ U/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:18,80-21,42; минималната вредност испесува 15,40 U/mg а максималната вредност изнесува 29,60 U/mg.

Нивото на Glutation peroxidaza во плунка варира во интервалот $3,99 \pm 0,88$ U/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:3,66-4,32; минималната вредност испесува 2,13 U/ml а максималната вредност изнесува 6,13 U/ml.

Табела 10. Дескриптивна статистика / Glutation peroxidaza во гингивално ткиво / Glutation peroxidaza во плунка

Glutation peroxidaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	20,11	18,80	21,42	15,40	29,60	3,52
Плунка	30	3,99	3,66	4,32	2,13	6,13	0,88



Графикон 10.

табеларен и графички приказ на резултатите добиени од испита ниците со ортодонтски аномалии(малпозиција на забите, збленост и втора класа второ

одделение II/2) и клинички манифестни промени од воспалителен карактер на пародонтално-ткивниот комплекс(група Џ)

Клиничка процена на состојбата на пародонтално ткивниот комплекс

На табела 11. и графикон 11. прикажана е дескриптивна статистика на индексот на дентален плак (Loe-Sillnes), индексот на гингивална инфламација (Loe-Sillnes), индексот на гингивално крварење (Muchelman), нивото на припоен епител (NPE) и индексот на коскена ресорција (Miller-Pelzer).

Индексот на дентален плак (IDP) варира во интервалот $1,49 \pm 0,18$; $\pm 95,00\%$ КИ:1,42-1,56; минималната вредност иснесува 1,07 а максималната вредност изнесува 1,79.

Индексот на гингивална инфламација (IGI) варира во интервалот $1,56 \pm 0,19$; $\pm 95,00\%$ КИ:1,49-1,63; минималната вредност иснесува 1,30 а максималната вредност изнесува 1,92.

Индексот на гингивално крварење (IGK) варира во интервалот $1,37 \pm 0,30$; $\pm 95,00\%$ КИ:1,26-1,48; минималната вредност иснесува 0,89 а максималната вредност изнесува 1,92.

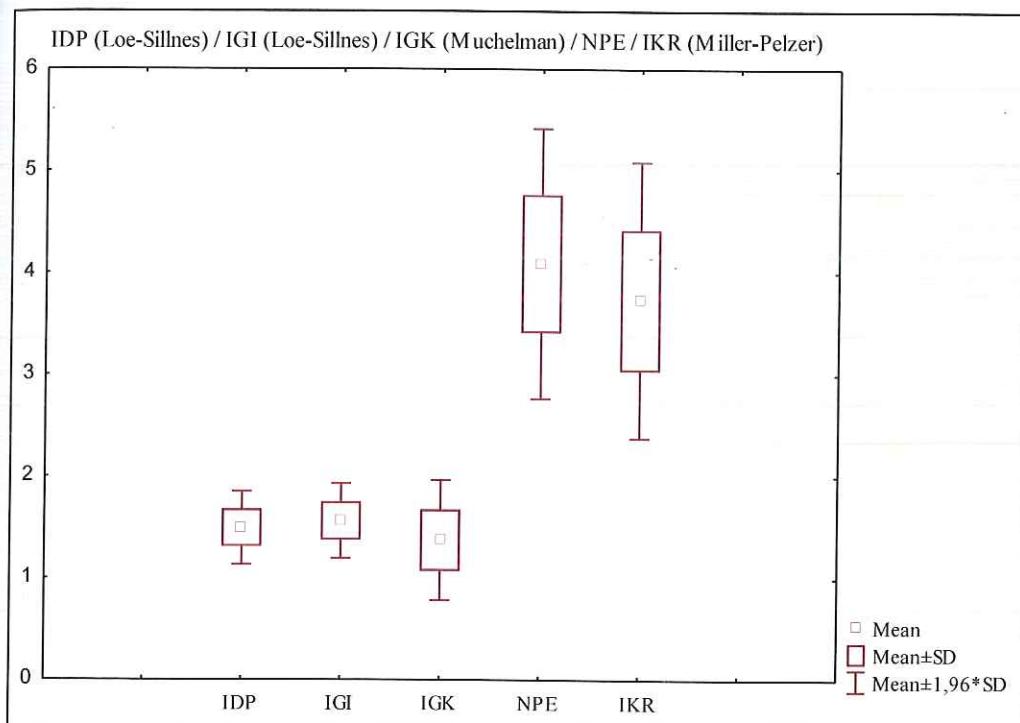
Нивото на припоен епител (NPE) варира во интервалот $4,09 \pm 0,68$; $\pm 95,00\%$ КИ:3,84-4,35; минималната вредност иснесува 2,70 а максималната вредност изнесува 5,15.

Индексот на коскена ресорција (IKR) варира во интервалот $3,73 \pm 0,69$; $\pm 95,00\%$ КИ:3,48-3,99; минималната вредност иснесува 3,00 а максималната вредност изнесува 5,00.

Табела 11. Дескриптивна статистика / IDP (Loe-Sillnes) / IGI (Loe-Sillnes) / IGK (Muchelman) / NPE / IKR (Miller-Pelzer)

Параметар	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
IDP	30	1,49	1,42	1,56	1,07	1,79	0,18
IGI	30	1,56	1,49	1,63	1,30	1,92	0,19

IGK	30	1,37	1,26	1,48	0,89	1,92	0,30
NPE	30	4,09	3,84	4,35	2,70	5,15	0,68
IKR	30	3,73	3,48	3,99	3,00	5,00	0,69



Графикон 11.

биохемиски испитувања на вредностите добиени за NO, TNF-alfa, cata-laza и glutation peroxidaza во гингивално ткиво и плазма кај испитаници со ортодонтски аномалии (малпозиција на забите, збленост и втора класа второ одделение II/2) со клинички манифестни промени на пародонтално-ткивниот комплекс од воспалителен карактер (група ІІ)

На табела 12. и графикон 12. прикажана е дескриптивна статистика на нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво и нивото на азотен оксид (NO) во плунка.

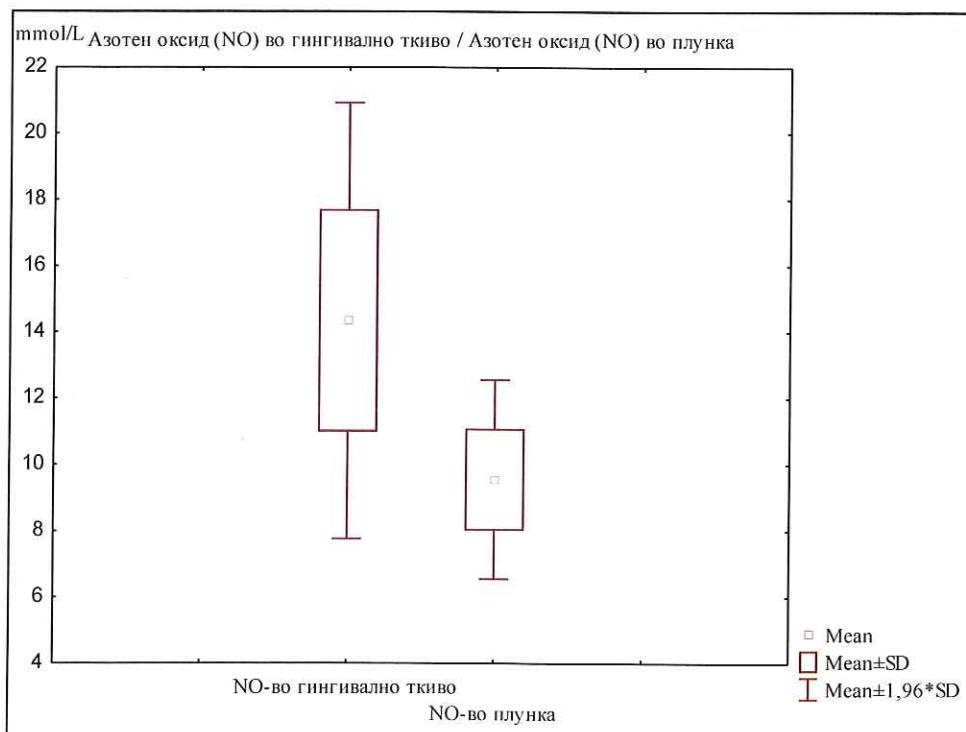
Нивото на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво варира во интервалот $14,34 \pm 3,36$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:13,09-15,60; минималната вредност испесува 9,57 mmol/l а максималната вредност изнесува 21,09 mmol/l.

Нивото на азотен оксид (NO) во плунка варира во интервалот $9,55 \pm 1,53$ mmol/l; $\pm 95,00\%$ КИ:8,98-10,13; минималната вредност испесува 7,14 mmol/l а максималната вредност изнесува 12,40 mmol/l.

Табела 12. Дескриптивна статистика / Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво /

Азотен оксид (NO) во плунка

Азотен оксид (NO)	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	14,34	13,09	15,60	9,57	21,09	3,36
Плунка	30	9,55	8,98	10,13	7,14	12,40	1,53



Графикон 12.

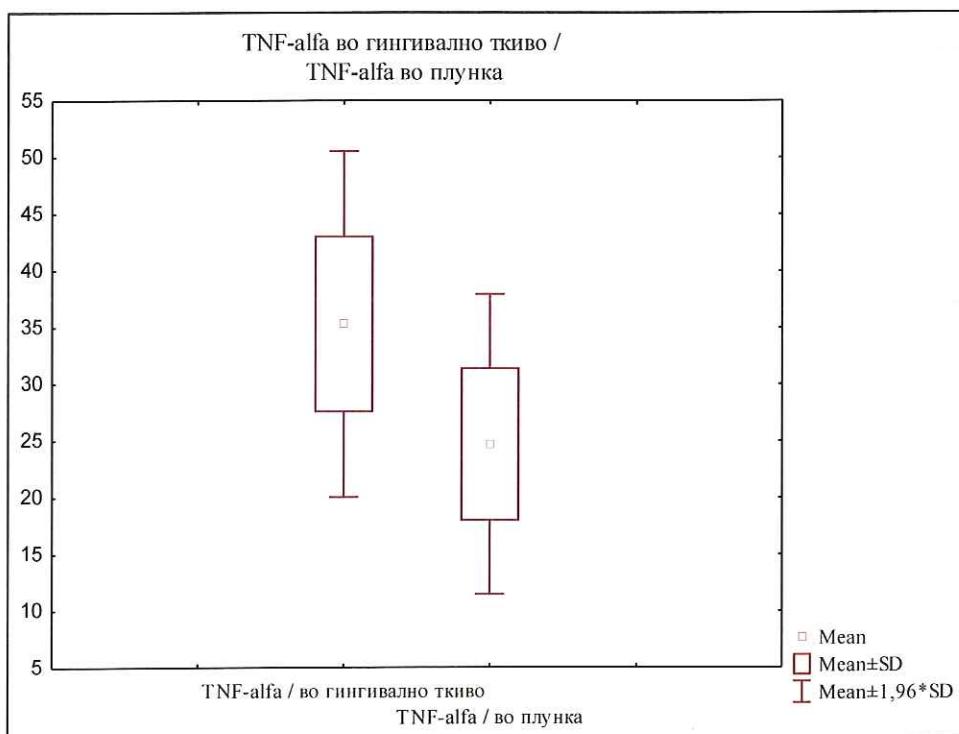
На табела 13. и графикон 13. прикажана е дескриптивна статистика на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво и тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во гингивално ткиво варира во интервалот $35,28 \pm 7,79$ pg/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:32,37-38,19; минималната вредност испесува 23,92 pg/mg а максималната вредност изнесува 56,56 pg/mg.

Нивото на тумор некрозен алфа фактор (TNF-alfa) во плунка варира во интервалот $24,70 \pm 6,75$ pg/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:22,18-27,21; минималната вредност испесува 15,09 pg/ml а максималната вредност изнесува 41,27 pg/ml.

Табела 13. Дескриптивна статистика / TNF-alfa во гингивално ткиво / TNF-alfa во плунка

TNF-alfa	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	35,28	32,37	38,19	23,92	56,56	7,79
Плунка	30	24,70	22,18	27,21	15,09	41,27	6,75



Графикон 13

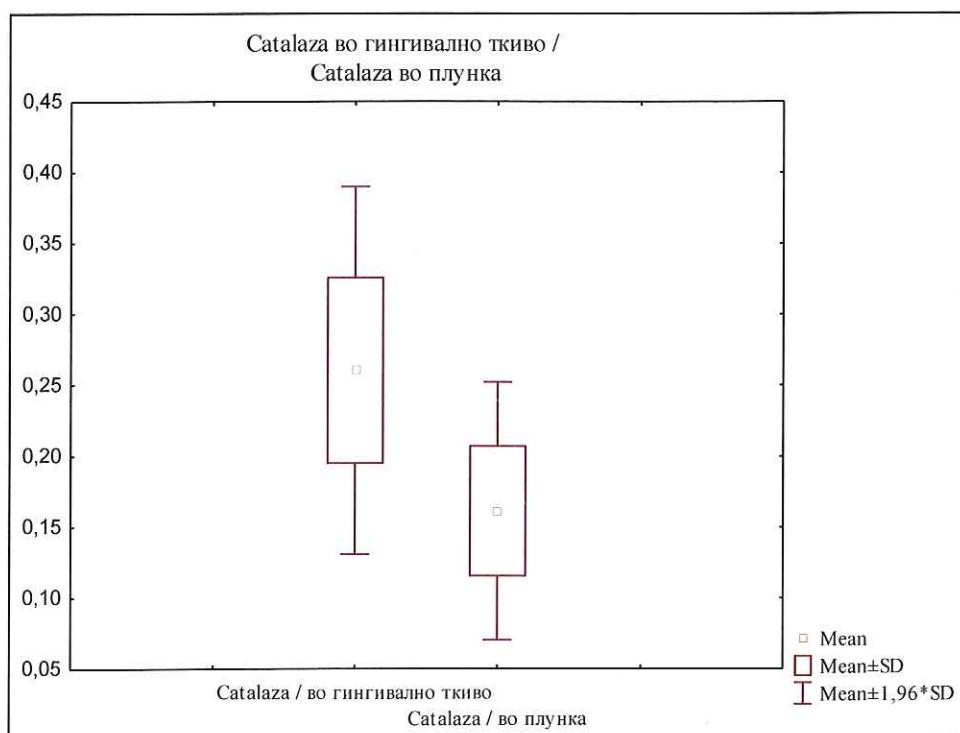
На табела 14. и графикон 14. прикажана е дескриптивна статистика на Catalaza во гингивално ткиво и Catalaza во плунка.

Нивото на Catalaza во гингивално ткиво варира во интервалот $0,26 \pm 0,07$ kU/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:0,24-0,28; минималната вредност иснесува 0,10 kU/mg а максималната вредност изнесува 0,40 kU/mg.

Нивото на Catalaza во плунка варира во интервалот $0,16 \pm 0,05$ kU/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:0,14-0,18; минималната вредност иснесува 0,09 kU/ml а максималната вредност изнесува 0,25 kU/ml.

Табела 14. Дескриптивна статистика / Catalaza во гингивално ткиво / Catalaza во плунка

Catalaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	0,26	0,24	0,28	0,10	0,40	0,07
Плунка	30	0,16	0,14	0,18	0,09	0,25	0,05



Графикон 14.

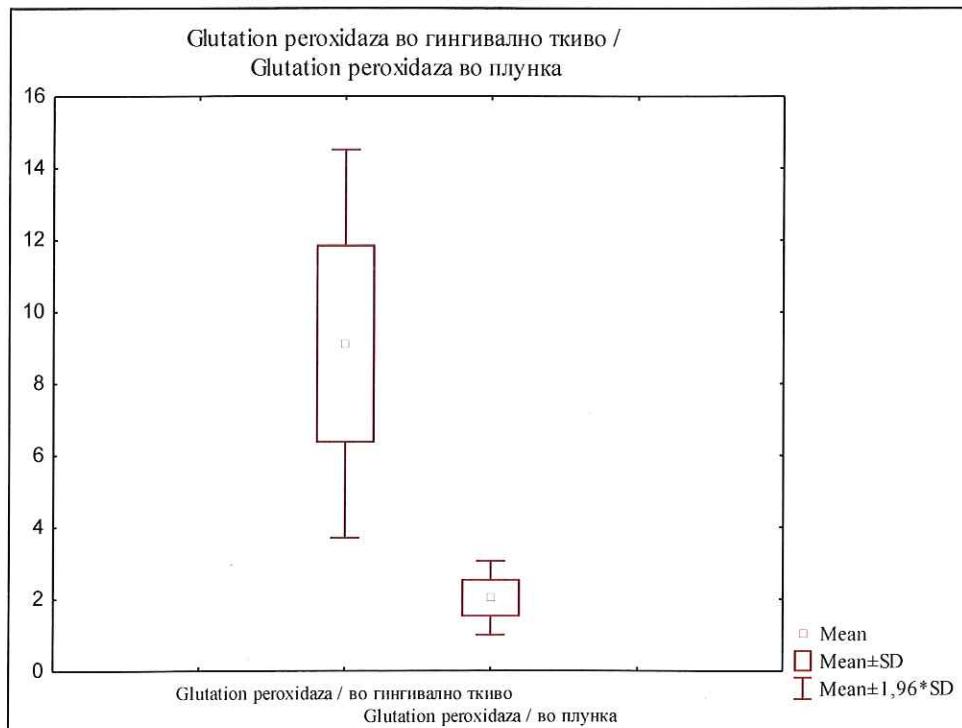
На табела 15. и графикон 15. прикажана е дескриптивна статистика на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво и Glutation peroxidaza во плунка.

Нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво варира во интервалот $9,11 \pm 2,75$ U/mg; $\pm 95,00\%$ КИ:8,08-10,14; минималната вредност иснесува 5,04 U/mg а максималната вредност изнесува 19,16 U/mg.

Нивото на Glutation peroxidaza во плунка варира во интервалот $2,04 \pm 0,52$ U/ml; $\pm 95,00\%$ КИ:1,84-2,23; минималната вредност иснесува 1,00 U/ml а максималната вредност изнесува 3,20 U/ml.

Табела 15. Дескриптивна статистика / Glutation peroxidaza во гингивално ткиво / Glutation peroxidaza во плунка

Glutation peroxidaza	N	Просек	Конфиденс -95,00%	Конфиденс +95,00%	Минимум	Максимум	Стд.Дев.
Гингивално ткиво	30	9,11	8,08	10,14	5,04	19,16	2,75
Плунка	30	2,04	1,84	2,23	1,00	3,20	0,52



Графикон 15.

Разлики помеѓу резултатите од испитуваните групи А+Б+Ц (Post-hoc)

IDP (Loe-Sillnes)

На табела 16. и табела 16.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на индексот на дентален плак (IDP (Loe-Sillnes)).

За $F=472,68$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на индексот на дентален плак во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 16. IDP (Loe-Sillnes) / разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
IDP	33,04	2	16,52	3,04	87	0,03	472,68	0,00

Просечната вредност ($x=1,587$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,257$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=1,493$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,257$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=1,587$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група Б за $p>0,05(p=0,15)$ незначајно е поголема од просечната вредност ($x=1,493$) на индексот на дентален плак кај испитаниците од група Ц.

Табела 16.1 IDP (Loe-Sillnes) / Post-hoc

Група	{1} M=0,257	{2} M=1,587	{3} M=1,493
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,15
Ц {3}	0,000	0,15	

IGI (Loe-Sillnes)

На табела 17. и табела 17.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на индексот на гингивална инфламација (IGI (Loe-Sillnes)).

За $F=559,06$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на индексот на гингивална инфламација во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 17. IGI (Loe-Sillnes) / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
IGI	32,68	2	16,34	2,54	87	0,03	559,06	00,00

Просечната вредност ($x=1,562$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,211$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=1,403$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,211$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=1,562$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група Ц за $p<0,01(p=0,002)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=1,403$) на индексот на гингивална инфламација кај испитаниците од група Б.

Табела 17.1 IGI (Loe-Sillnes) / Post-hoc

Група	{1} M=0,211	{2} M=1,403	{3} M=1,562
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,002

Ц {3}	0,000	0,002	
-------	-------	-------	--

IGK (Muchelman)

На табела 18. и табела 18.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на индексот на гингивално крварење (IGK (Muchelman)).

За $F=337,76$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на индексот на гингивално крварење во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 18. IGK (Muchelman) / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
IGK	25,14	2	12,57	3,24	87	0,04	337,76	0,00

Просечната вредност ($x=1,372$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,165$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=1,372$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група Ц за $p<0,01(p=0,001)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=1,176$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=1,176$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,165$) на индексот на гингивално крварење кај испитаниците од група А.

Табела 18.1 IGK (Muchelman) / Post-hoc

Група	{1} M=0,165	{2} M=1,176	{3} M=1,372
-------	----------------	----------------	----------------

A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,001
Ц {3}	0,000	0,001	

NPE

На табела 19. и табела 19.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на нивото на припоен епител (NPE).

За $F=449,30$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на нивото на припоен епител во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 19. NPE / Разлики помеѓу испитуваните групи

Параметар	SS	df	MS	SS	Df	MS	F	p
NPE	192,48	2	96,24	18,64	87	0,21	449,30	0,00

Просечната вредност ($x=4,092$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,513$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=4,092$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,172$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=2,172$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,513$) на нивото на припоен епител кај испитаниците од група А.

Табела 19.1. NPE / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
	M=0,513	M=2,172	M=4,092
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000

Ц {3}	0,000	0,000	
-------	-------	-------	--

IKR (Miller-Pelzer)

На табела 20. и табела 20.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на индексот на коскена ресорпција (IKR /Miller-Pelzer).

За $F=259,14$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на индексот на коскена ресорпција во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 20. IKR (Miller-Pelzer) / Разлики помеѓу испитуваните групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
IKR	106,96	2	53,48	17,96	87	0,21	259,14	0,00

Просечната вредност ($x=3,733$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=1,090$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=3,733$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,083$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=2,083$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=1,090$) на индексот на коскена ресорпција кај испитаниците од група А.

Табела 20.1 IKR (Miller-Pelzer) / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
-------	-----	-----	-----

	M=1,090	M=2,083	M=3,733
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво/мегугрупни разлики

На табела 21. и табела 21.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво.

За $F=171,01$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на азотен оксид во гингивално ткиво во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 21. Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
NO	1597,15	2	798,58	406,27	87	4,67	171,01	0,00

Просечната вредност ($x=14,343 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=4,156 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=14,343 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=7,824 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=7,824 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=4,156 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во гингивално ткиво кај испитаниците од група А.

Табела 21.1 Азотен оксид (NO) во гингивално ткиво / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
	M=4,156	M=7,824	M=14,343
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Азотен оксид (NO) во плунка

На табела 22. и табела 22.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на азотен оксид (NO) во плунка.

За $F=449,69$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на азотен оксид во плунка во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 22. Азотен оксид (NO) во плунка / Разлики помеѓу испитуваните групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
NO	902,82	2	451,41	87,33	87	1,00	449,69	0,00

Просечната вредност ($x=9,554 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,121 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=9,554 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=3,913 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=3,913 \text{ mmol/L}$) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната

вредност ($x=2,121$ mmol/L) на азотен оксид во плунка кај испитаниците од група А.

Табела 22.1 Азотен оксид (NO) во плунка / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
	M=2,121	M=3,913	M=9,554
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

TNF-alfa во гингивално ткиво

На табела 23 и табела 23.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на TNF-alfa во гингивално ткиво.

За $F=258,29$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на TNF-alfa во гингивално ткиво во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 23. TNF-alfa во гингивално ткиво / Разлики помеѓу испитувани групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
TNF-alfa	12168,46	2	6084,23	2049,38	87	23,56	258,29	0,00

Просечната вредност ($x=35,283$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=8,430$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=35,283$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=13,632$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=13,632$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=8,430$ pg/mg) на TNF-alfa во гингивално ткиво кај испитаниците од група А.

Табела 23.1 TNF-alfa во гингивално ткиво / Post-hoc

Група	{1} M=8,430	{2} M=13,632	{3} M=35,283
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

TNF-alfa во плунка

На табела 24 и табела 24.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на TNF-alfa во плунка.

За $F=281,93$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на TNF-alfa во плунка во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 24.1. TNF-alfa во плунка / Разлики помеѓу испитуваните групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
TNF-alfa	8864,05	2	4432,02	1367,67	87	15,72	281,93	0,00

Просечната вредност ($x=24,695$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,577$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група А.

Просечната вредност ($x=24,695$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група Ц за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=4,901$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=4,901$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група Б за $p>0,05(p=0,08)$ незначајно е поголема од просечната вредност ($x=2,577$ pg/mg) на TNF-alfa во плунка кај испитаниците од група А.

Табела 24.1 TNF-alfa во плунка / Post-hoc

Група	{1} M=2,577	{2} M=4,901	{3} M=24,695
A {1}		0,08	0,000
Б {2}	0,08		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Catalaza во гингивално ткиво

На табела 25. и табела 25 .1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на Catalaza во гингивално ткиво.

За $F=138,30$ и $p<0,001(p=0,000)$ помеѓу вредностите на Catalaza во гингивално ткиво во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 25. Catalaza во гингивално ткиво / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
Catalaza	5,22	2	2,61	1,64	87	0,02	138,30	0,000

Просечната вредност ($x=0,846$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,490$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=0,846$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната

вредност ($x=0,260$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Џ.

Просечната вредност ($x=0,490$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,260$ kU/mg) на Catalaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Џ.

Табела 25.1 Catalaza во гингивално ткиво / Post-hoc

Група	{1} M=,846	{2} M=0,490	{3} M=0,260
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Џ {3}	0,000	0,000	

Catalaza во плунка

На табела 26 и табела 26.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на Catalaza во плунка.

За $F=176,47$ и $p<0,01(p=0,00)$ помеѓу вредностите на Catalaza во плунка во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 26. Catalaza во плунка / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
Catalaza	2,49	2	1,24	0,61	87	0,007	176,47	0,00

Просечната вредност ($x=0,560$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,290$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=0,560$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,161$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група Ц.

Просечната вредност ($x=0,290$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=0,161$ kU/ml) на Catalaza во плунка кај испитаниците од група Ц.

Табела 26.1 Catalaza во плунка / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
	$M=,560$	$M=0,290$	$M=0,161$
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Glutation peroxidaza во гингивално ткиво

На табела 27 и табела 27.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво.

За $F=162,65$ и $p<0,001(p=0,000)$ помеѓу вредностите на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 27. Glutation peroxidaza во гингивално ткиво / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
Glutation peroxidaza	4436,09	2	2218,04	1186,42	87	13,64	162,65	0,000

Просечната вредност ($x=26,059$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=20,108$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=26,059$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=9,110$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц.

Просечната вредност ($x=20,108$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=9,110$ U/mg) на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво кај испитаниците од група Ц.

Табела 27.1 Glutation peroxidaza во гингивално ткиво / Post-hoc

Група	{1}	{2}	{3}
	M=26,059	M=20,108	M=9,110
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Glutation peroxidaza во плунка

На табела 28 и табела 28.1 прикажани се разликите помеѓу трите групи на испитаници во однос на Glutation peroxidaza во плунка.

За $F=139,32$ и $p<0,001(p=0,000)$ помеѓу вредностите на Glutation peroxidaza во плунка во трите групи на испитаници постои значајна разлика.

Табела 28 Glutation peroxidaza во плунка / Разлики помеѓу групи

Параметар	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
Glutation peroxidaza	312,72	2	156,36	97,64	87	1,12	139,32	0,000

Просечната вредност ($x=6,590$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната

вредност ($x=3,991$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група Б.

Просечната вредност ($x=6,590$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група А за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,039$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група Ц.

Просечната вредност ($x=3,991$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група Б за $p<0,001(p=0,000)$ значајно е поголема од просечната вредност ($x=2,039$ U/ml) на Glutation peroxidaza во плунка кај испитаниците од група Ц.

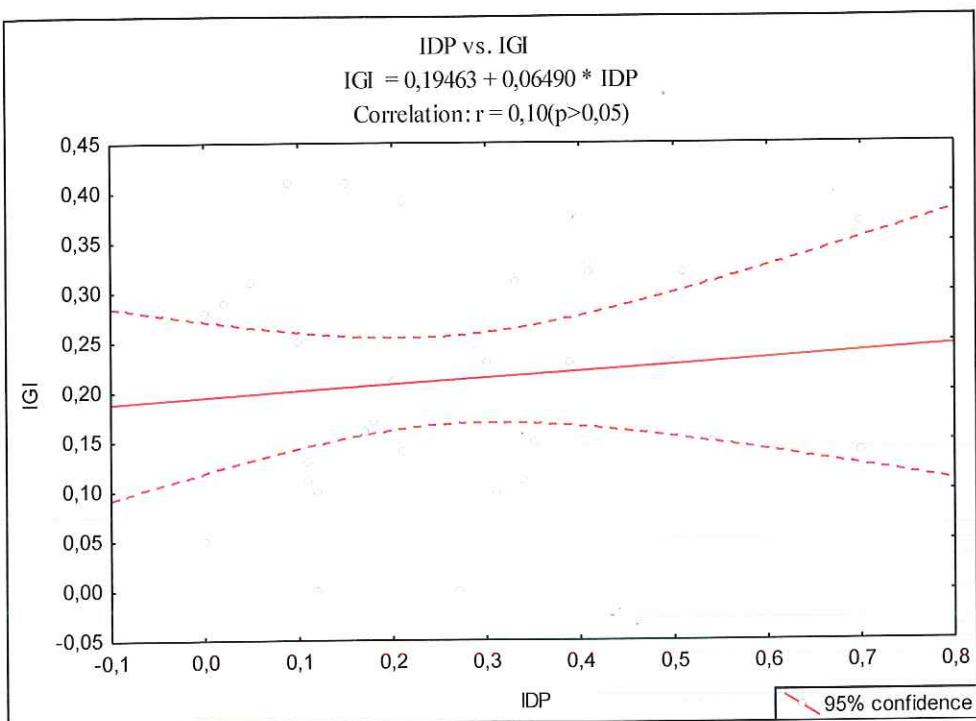
Табела 28.1 Glutation peroxidaza во плунка помеѓу испитуваните групи / Post-hoc

Група	{1} M=6,590	{2} M=3,991	{3} M=2,039
A {1}		0,000	0,000
Б {2}	0,000		0,000
Ц {3}	0,000	0,000	

Корелација

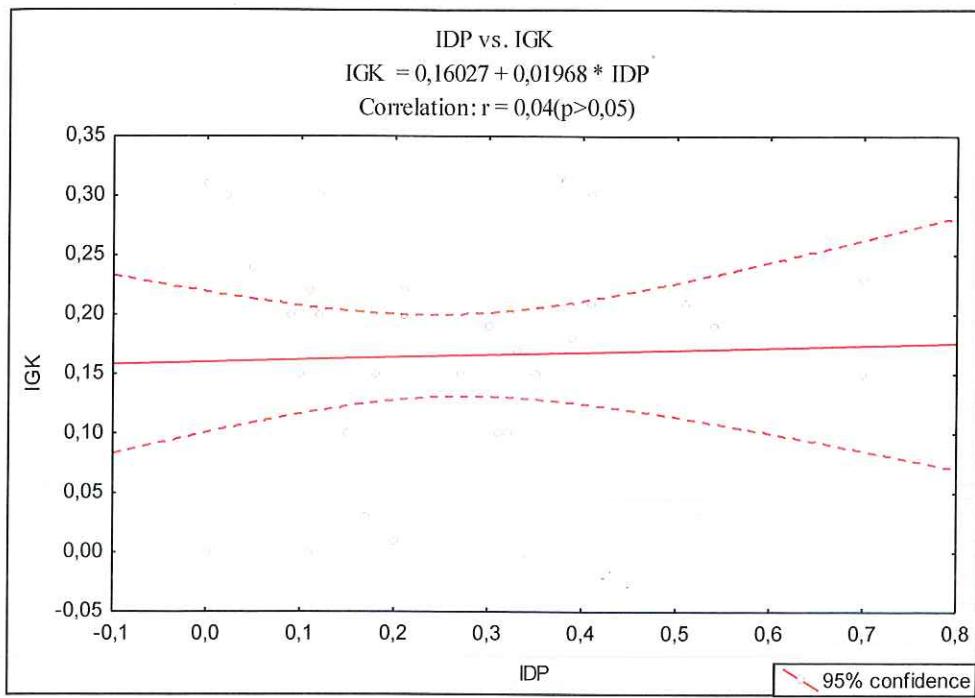
Група A

На графикон 17 прикажан е односот помеѓу индексот на гингивална инфламација (IGI) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,10(p>0,05)$ утврдена е слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивална инфламација (IGI) незначајно се зголемува за 0,06 единици.

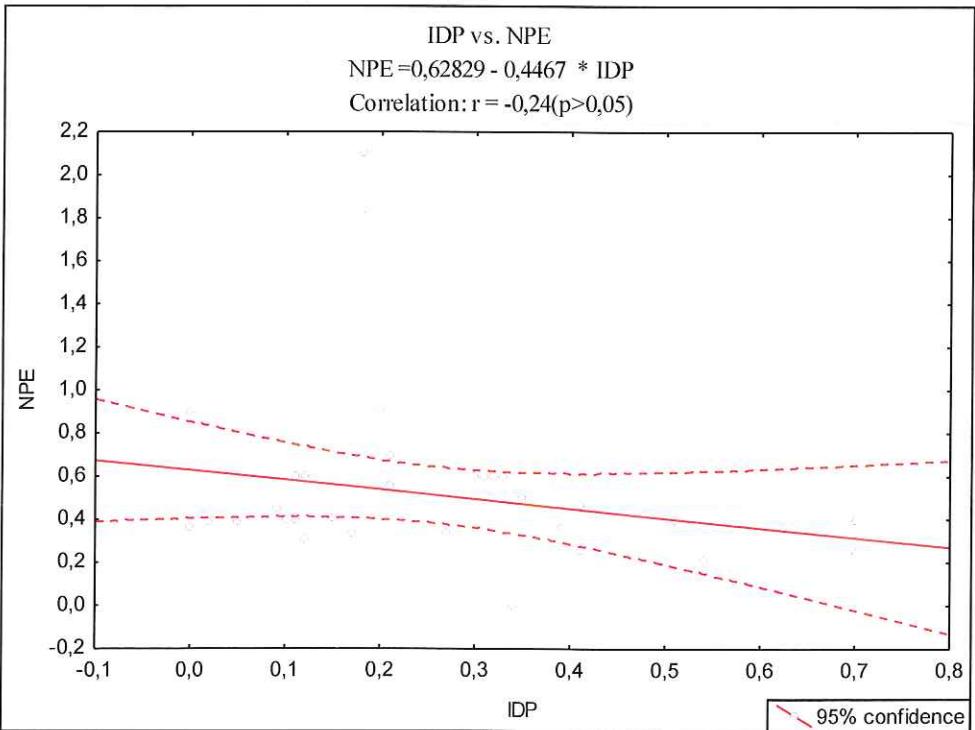


Графикон 17

На графикон 18 прикажан е односот помеѓу индексот на гингивално крварење (IGK) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,04(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивално крварење (IGK) незначајно се зголемува за 0,02 единици.



Графикон 18.

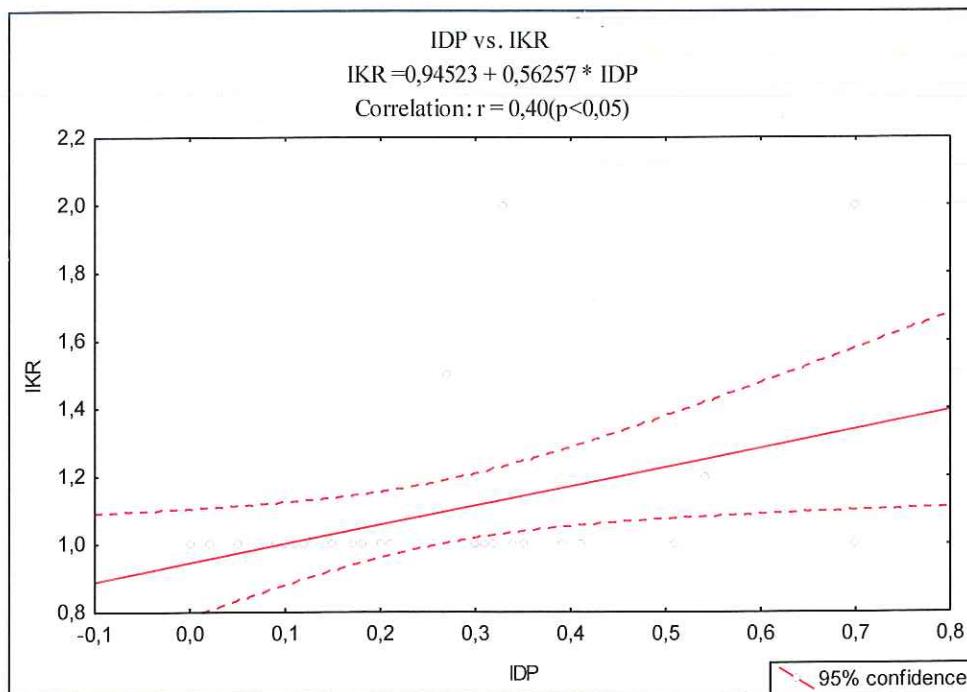


Графикон 19

На графикон 19. Прикажан е односот помеѓу нивото на пропоеен епител (NPE) како зависна појава и индекссот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,24(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба

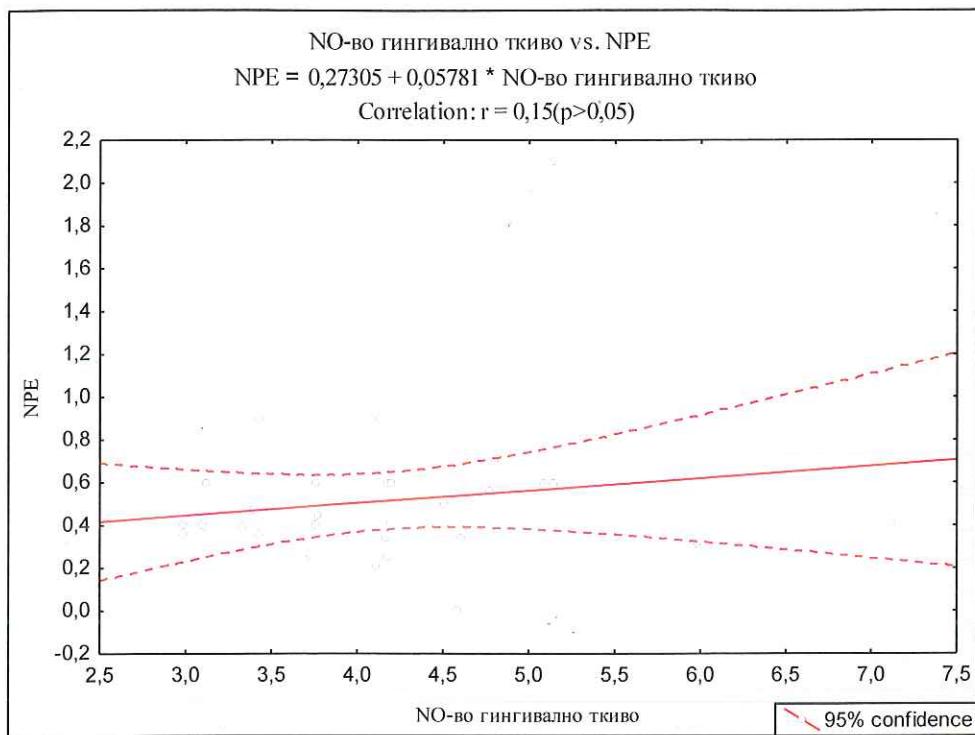
незначајна негативна корелација. Имено, при единично зголемување на индексот на дентален плак (IDP) нивото на пропоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,45 единици.

На графикон 20. прикажан е односот помеѓу индексот на коскена ресорпција (IKR) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,40(p<0,05)$ утврдена е средно јака значајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на коскена ресорпција (IKR) значајно се зголемува за 0,56 единици.

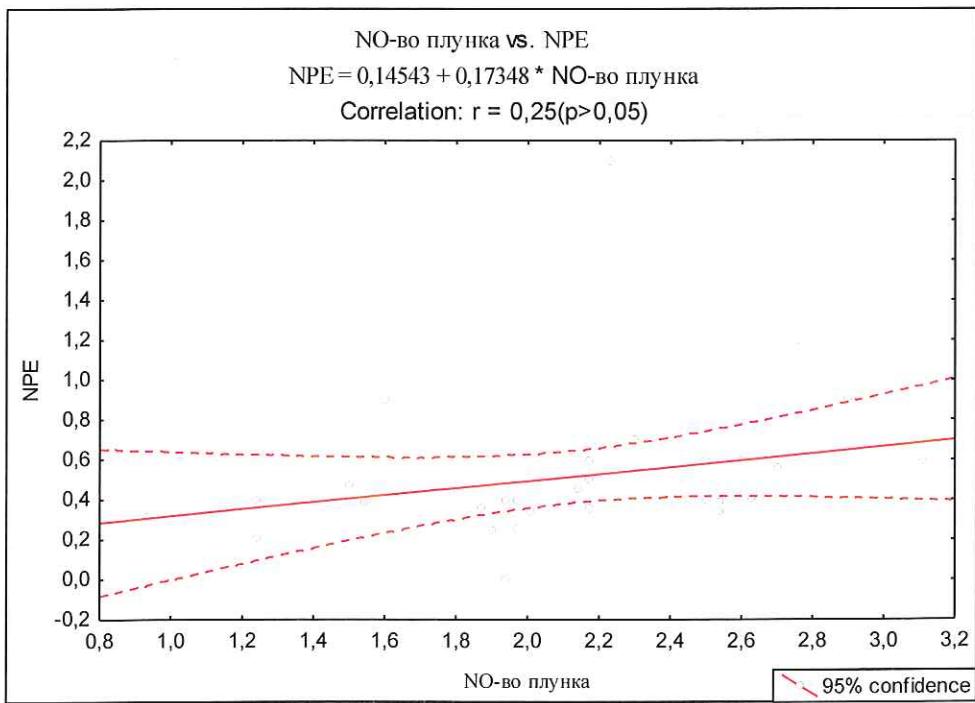


Графикон 20.

На графикон 21. прикажан е односот помеѓу нивото на пропоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,15(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на азотниот оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/L) нивото на пропоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,06 единици.



Графикон 21.

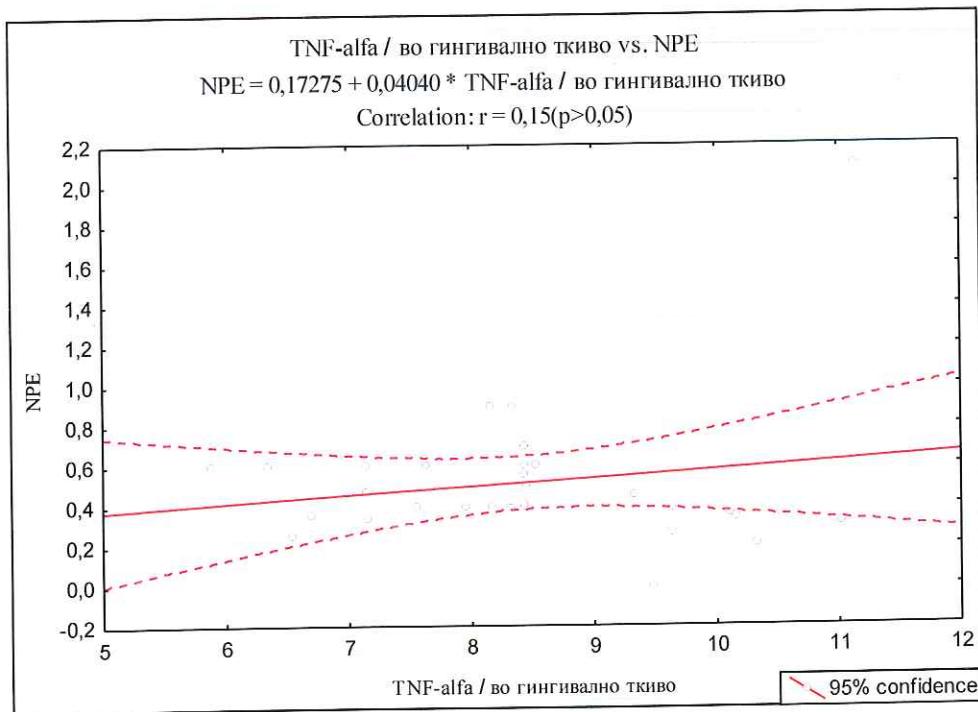


Графикон 22.

На графикон 22. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава

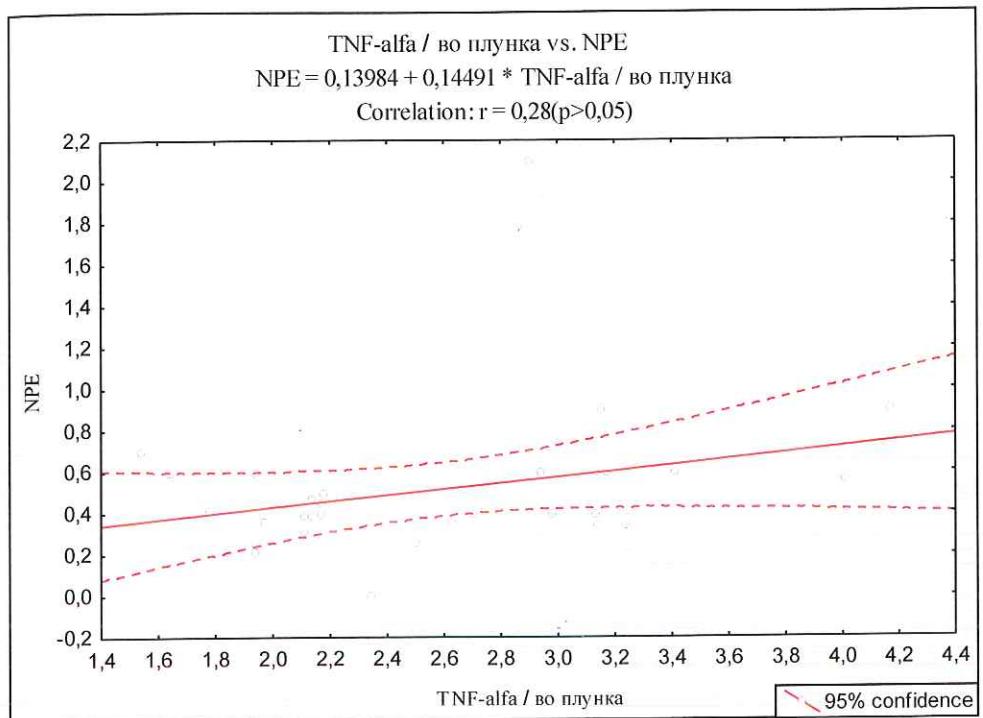
кај пациентите од група А. За $r=0,25(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотниот оксид (NO) во плунка (1 mmol/L) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,17 единици.

На графикон 23. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,15(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во гингивално ткиво (1 pg/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,04 единици.

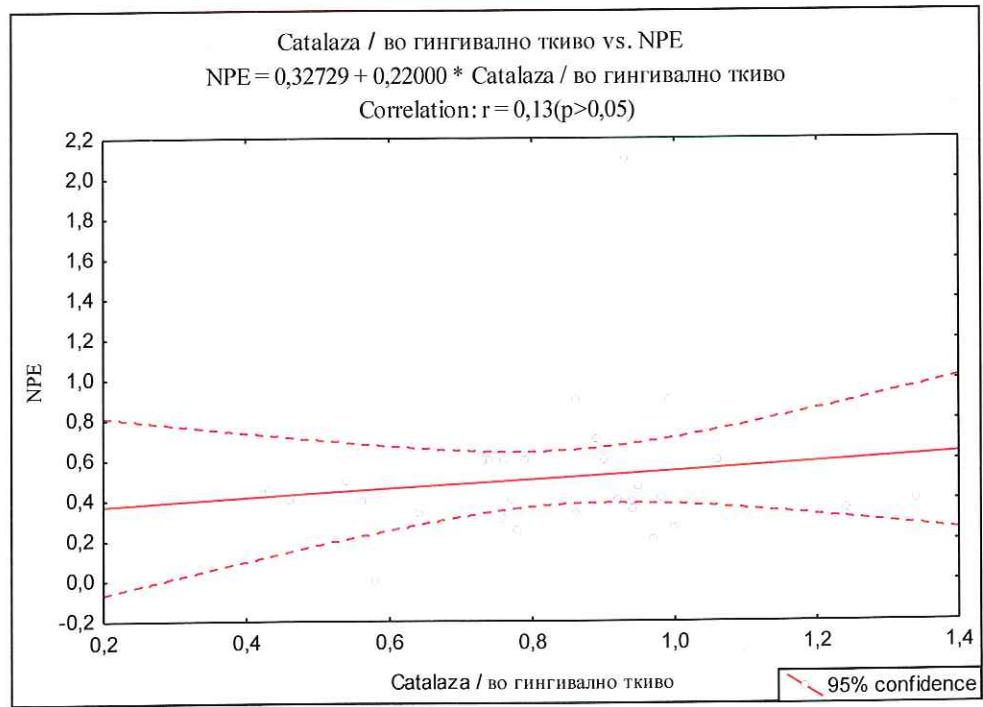


Графикон 23

На графикон 24. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во плунка како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,28(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во плунка (1 pg/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,14 единици.



Графикон 24.

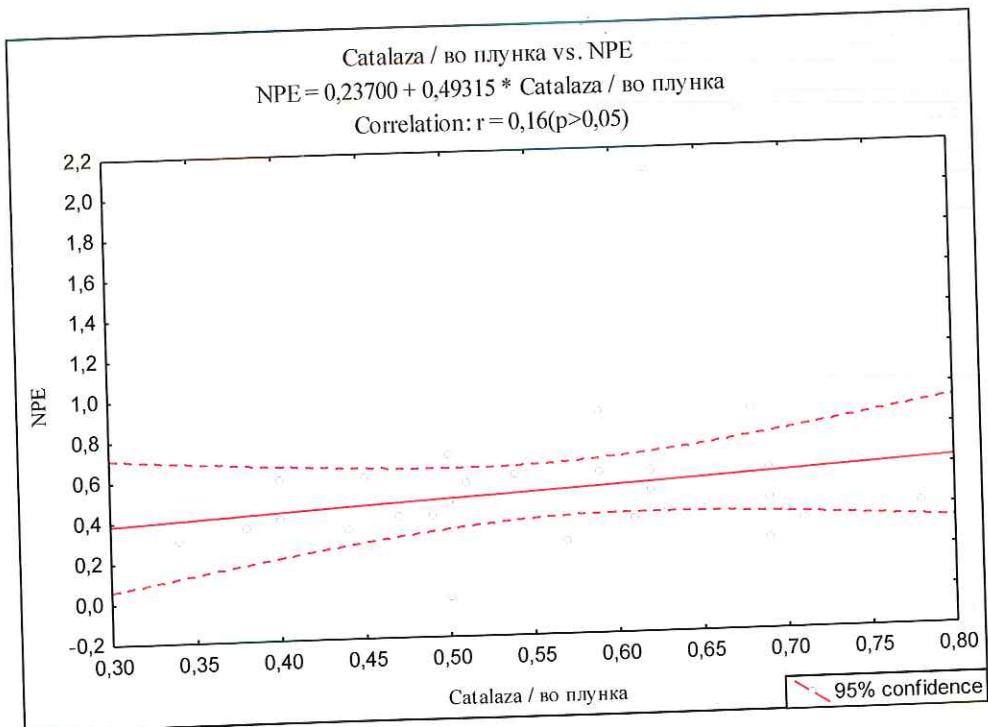


Графикон 25.

На графикон 25. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во гингивално ткиво како независна појава

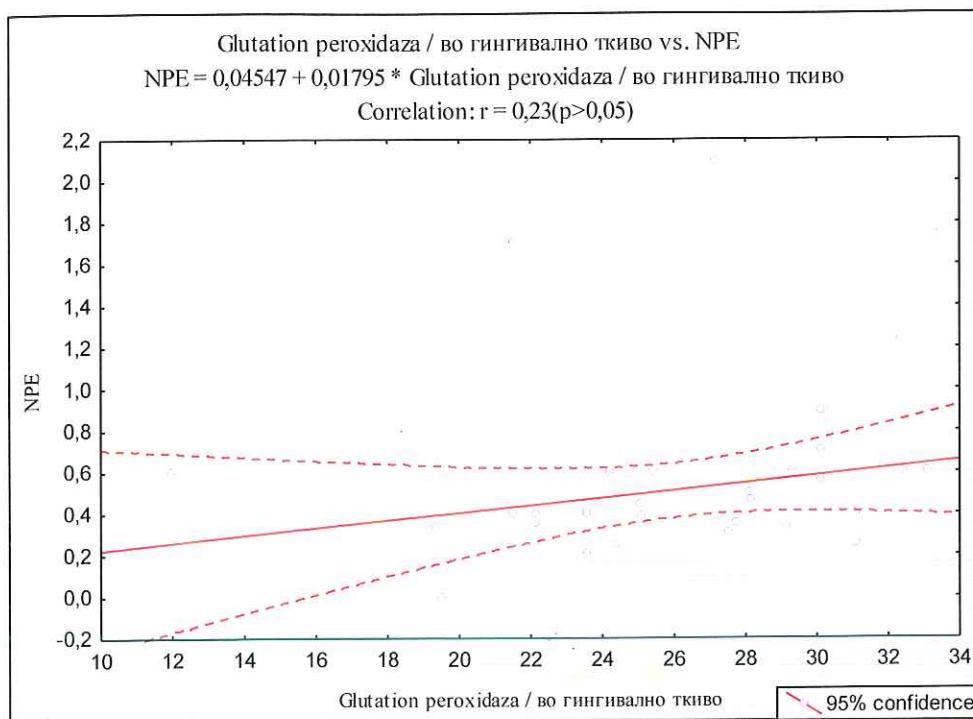
кај пациентите од група А. За $r=0,13(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на Catalaza во гингивално ткиво (1 kU/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,22 единици.

На графикон 26. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во плунка како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,16(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на Catalaza во плунка (1 kU/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,49 единици.

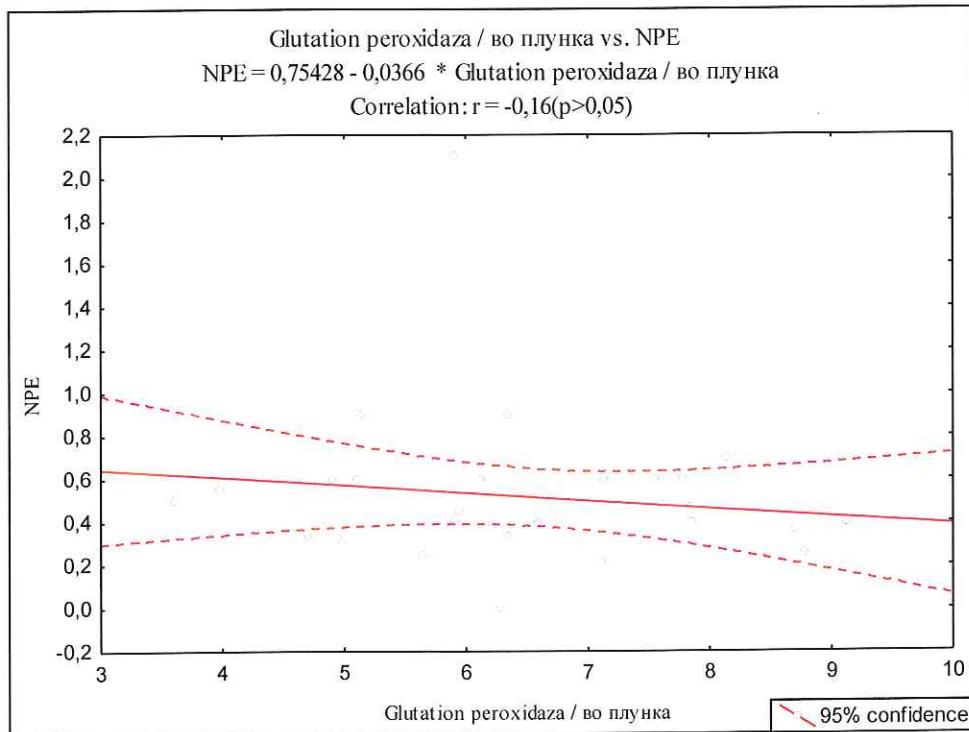


Графикон 26.

На графикон 27. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,23(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво (1 U/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,02 единици.



Графикон 27.

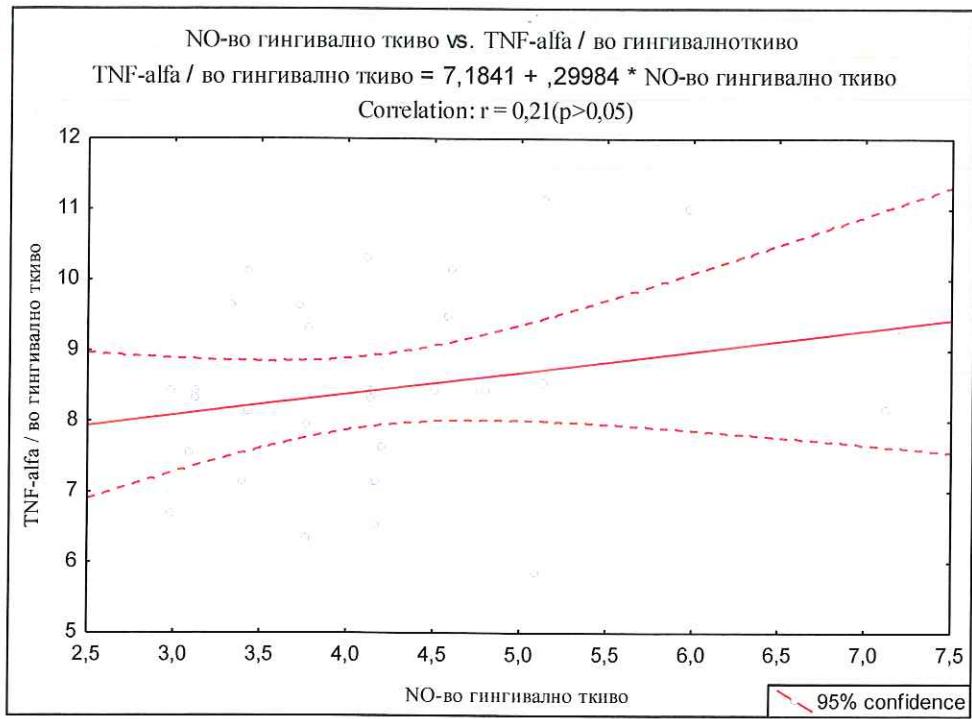


Графикон 28.

На графикон 28. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во плунка како независна појава

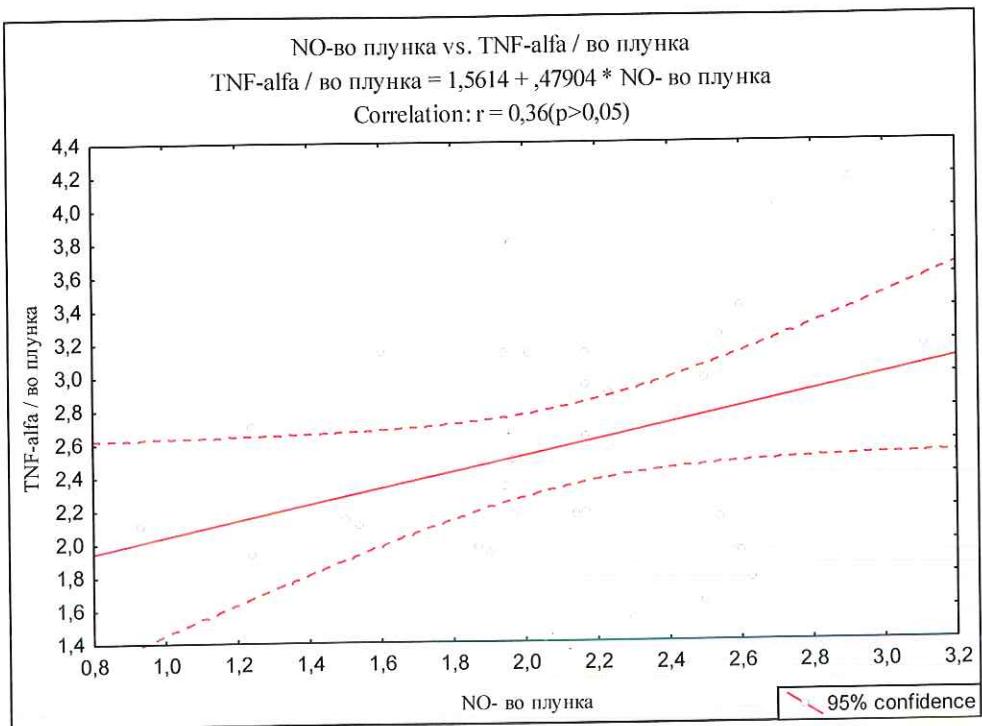
кај пациентите од група А. За $r=-0,16(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единствено зголемување на Glutation peroxidaza во плунка (1 U/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,04 единици.

На графикон 29. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,21(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,30 pg/mg.

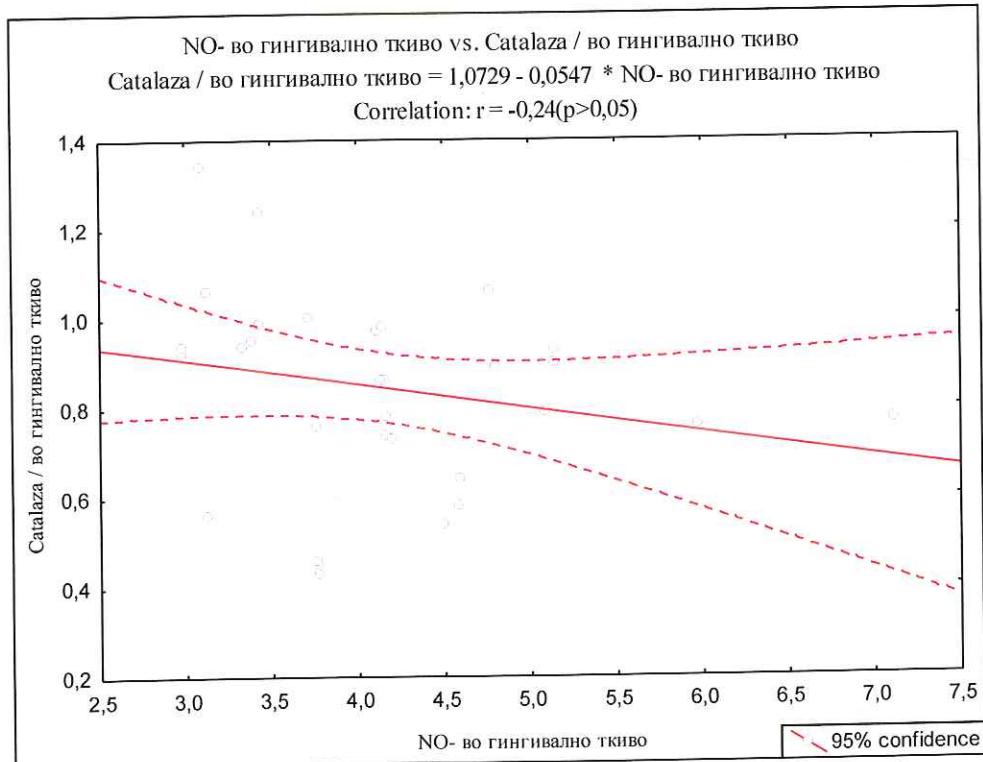


Графикон 29.

На графикон 30. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,36(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна позитивна корелација. Имено, при единствено зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во плунка незначајно се зголемува за 0,48 pg/mg.



Графикон 30.

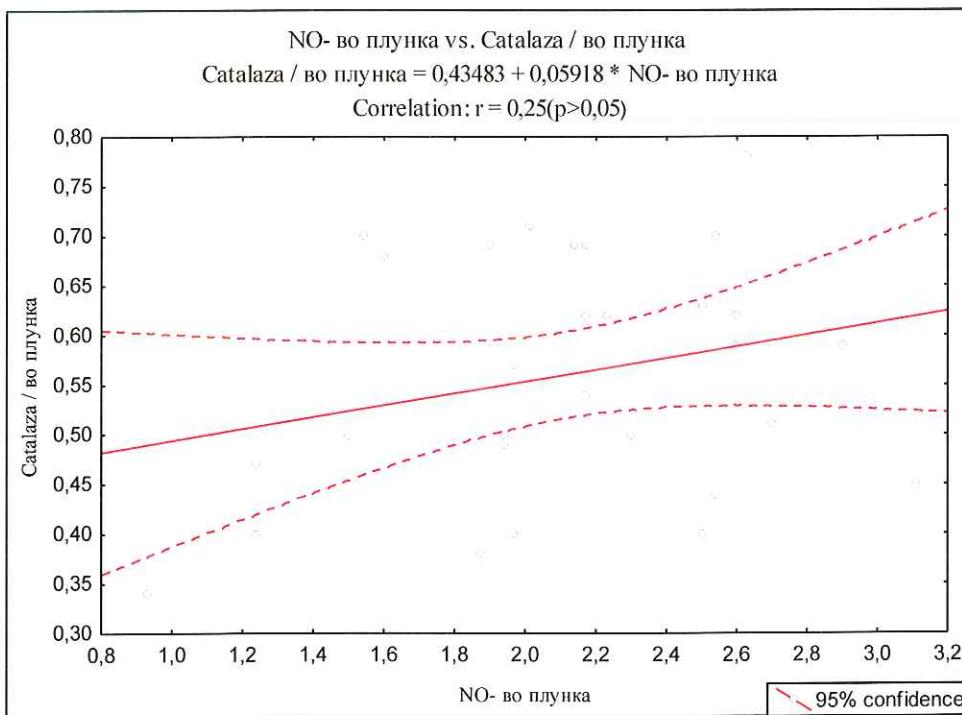


Графикон 31.

На графикон 31. прикажан е односот помеѓу Catalaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна

појава кај пациентите од група А. За $r=-0,24(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Catalaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,05 kU/mg.

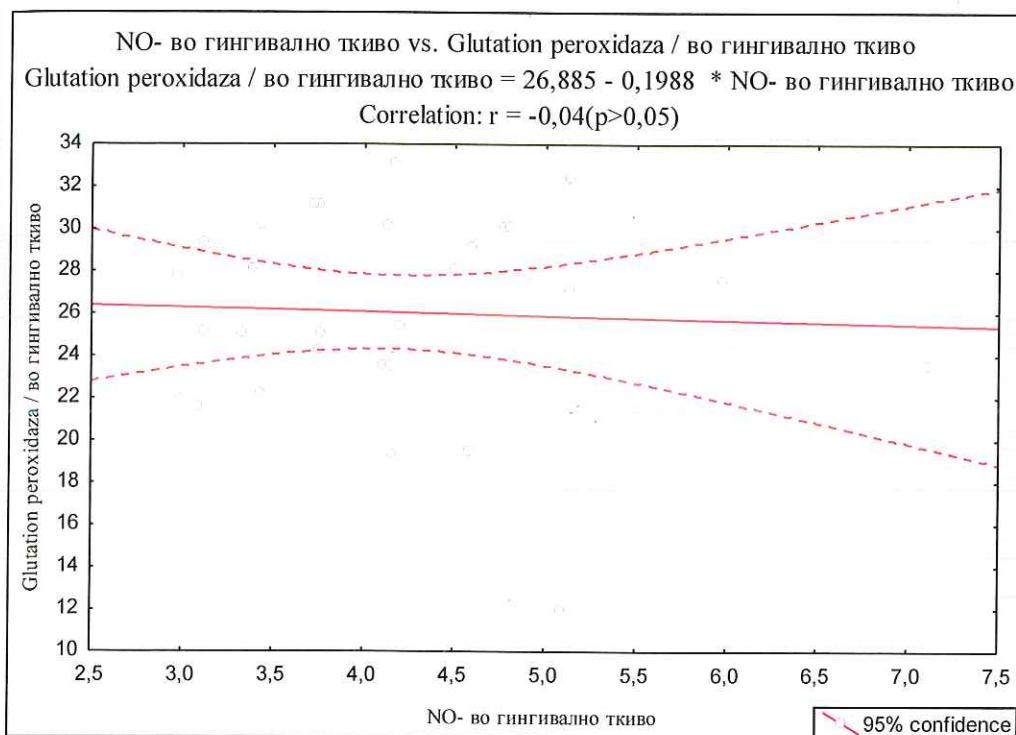
На графикон 32. прикажан е односот помеѓу Catalaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,25(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на Catalaza во плунка незначајно се зголемува за 0,06 kU/ml.



Графикон 32

На графикон 33. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,04(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување

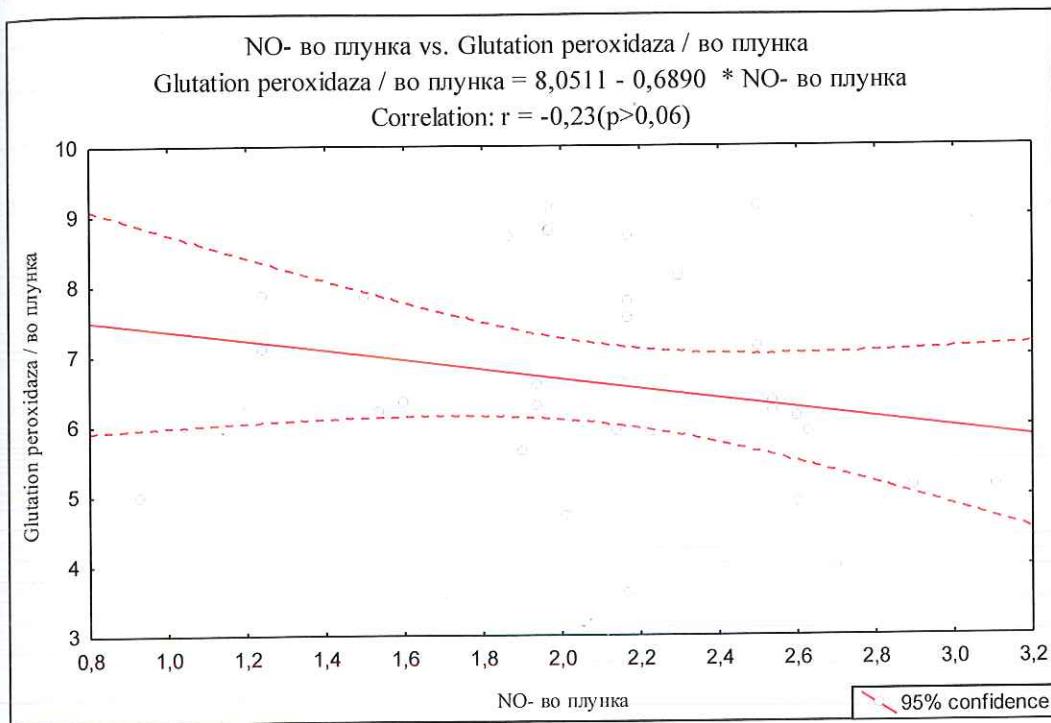
на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,20 U/mg.



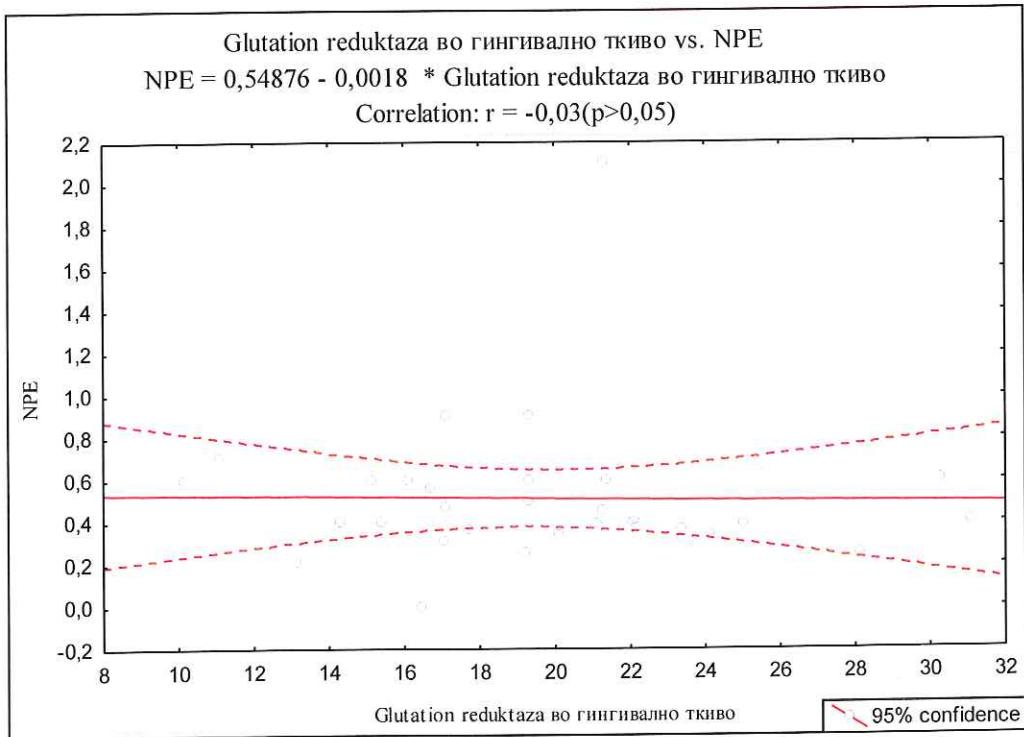
Графикон 33.

На графикон 34. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,23(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во плунка незначајно се намалува за 0,69 U/ml.

На графикон 35. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation reduktaza во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,03(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на Glutation reduktaza во гингивално ткиво (1 U/L) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,002 единици.



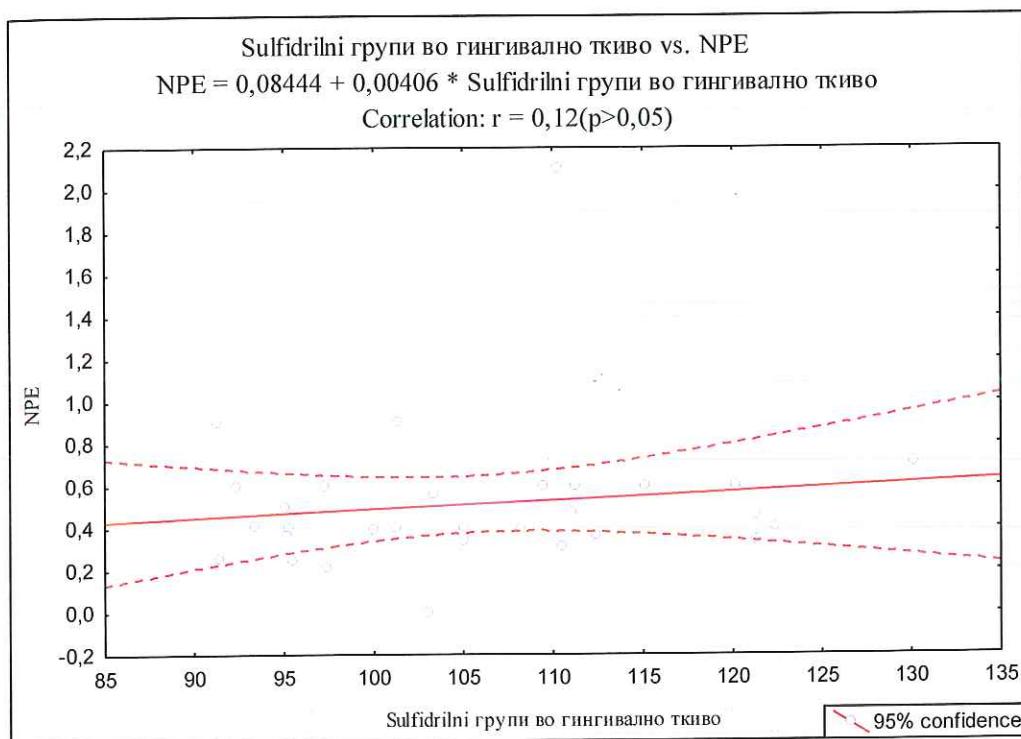
Графикон 34.



Графикон 35.

На графикон 36. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна

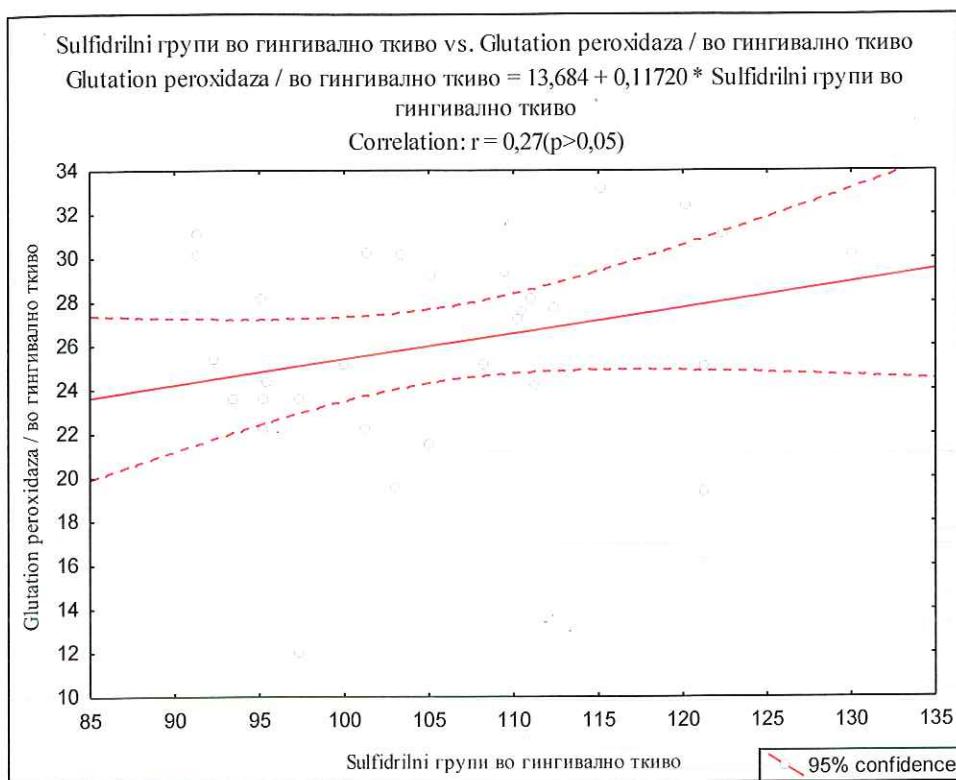
појава кај пациентите од група А. За $r=0,12(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на Sulfidrilni групи во гингивално ткиво (1 mmol/L) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,004 единици.



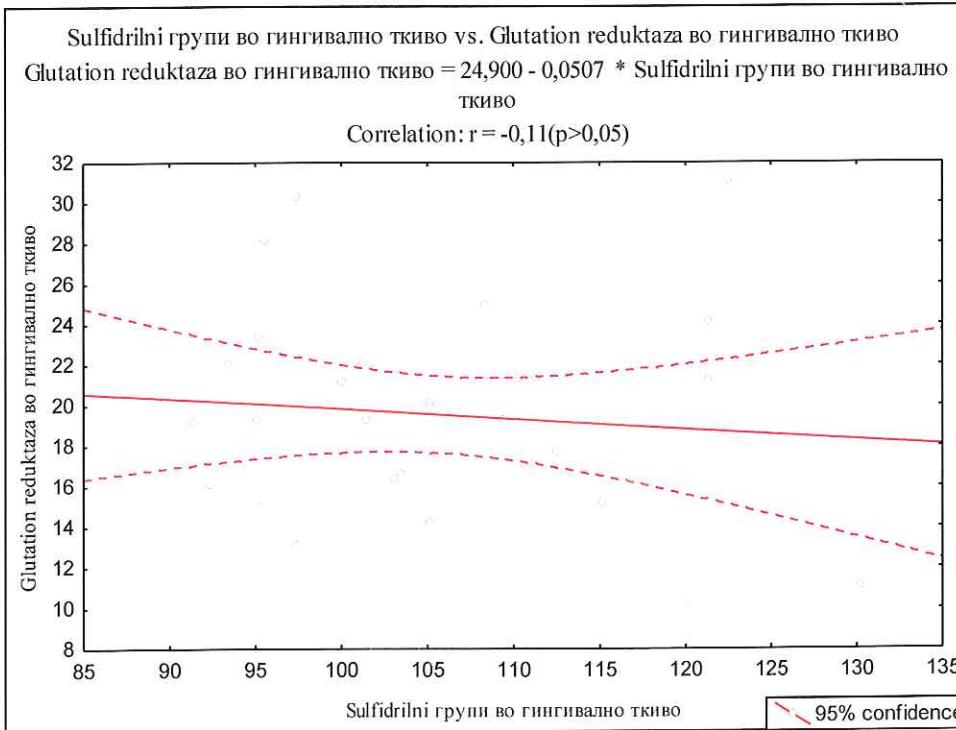
Графикон 36.

На графикон 37. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=0,27(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на Sulfidrilni групи во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,12 U/mg.

На графикон 38. прикажан е односот помеѓу Glutation reduktaza во гингивално ткиво како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,11(p>0,05)$ утврдена е слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единично зголемување на Sulfidrilni групи во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation reduktaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,05 U/L.

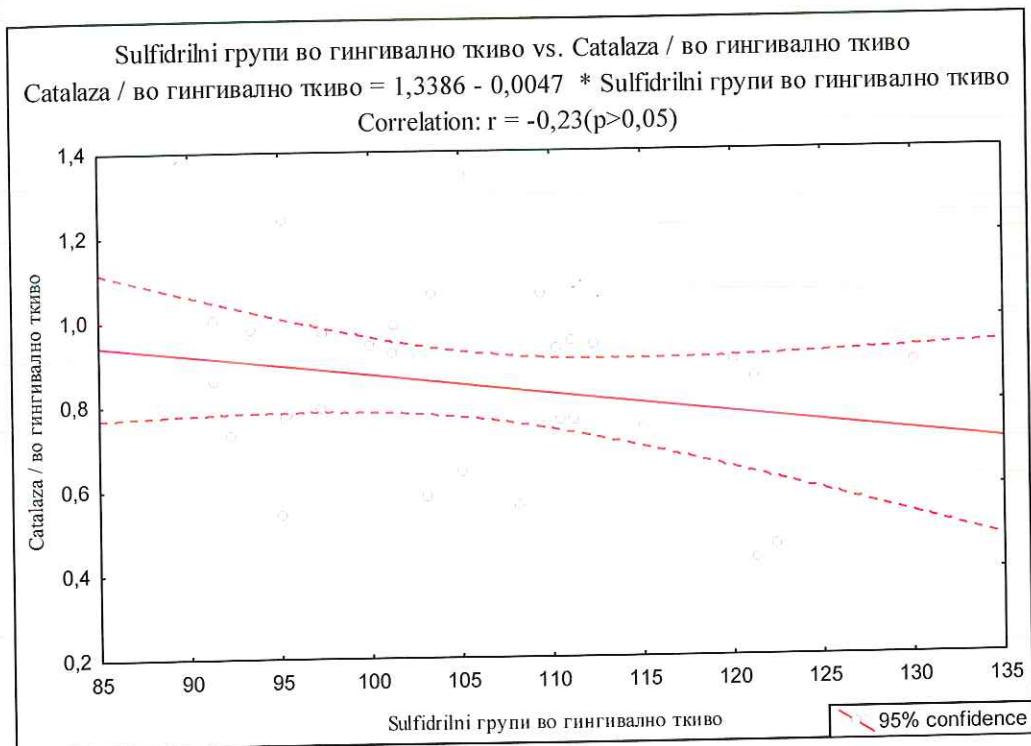


Графикон 37.



Графикон 38.

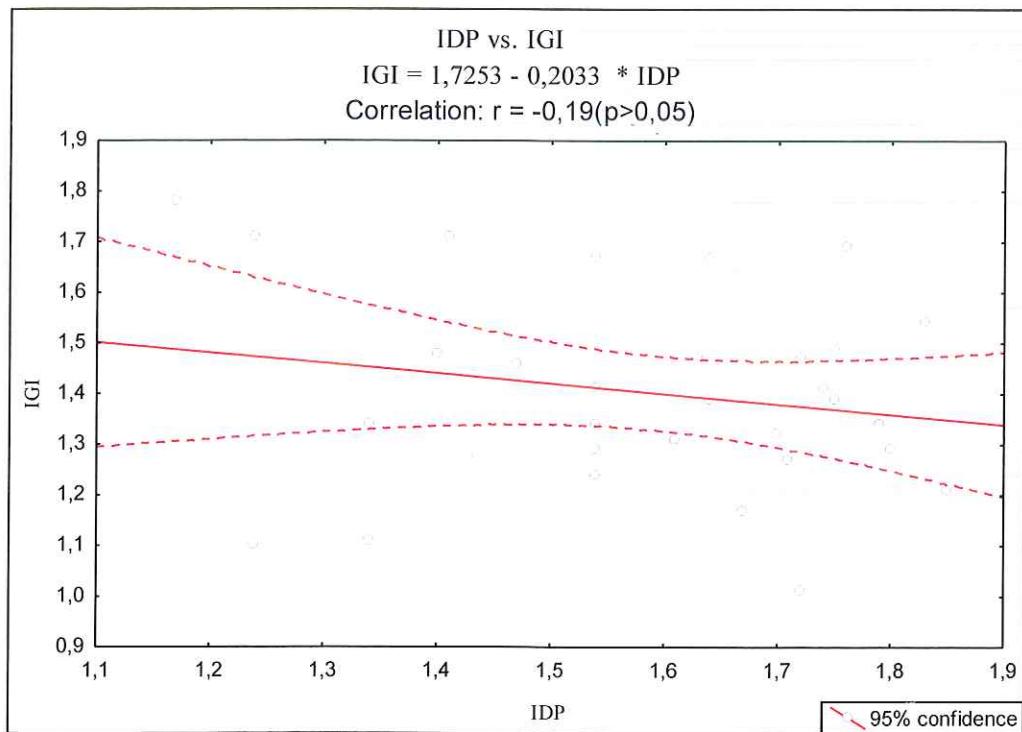
На графикон 39. прикажан е односот помеѓу Catalaza во гингивално ткиво како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група А. За $r=-0,23(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на Sulfidrilni групи во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Catalaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за $0,005 \text{ kU/mg}$.



Графикон 39.

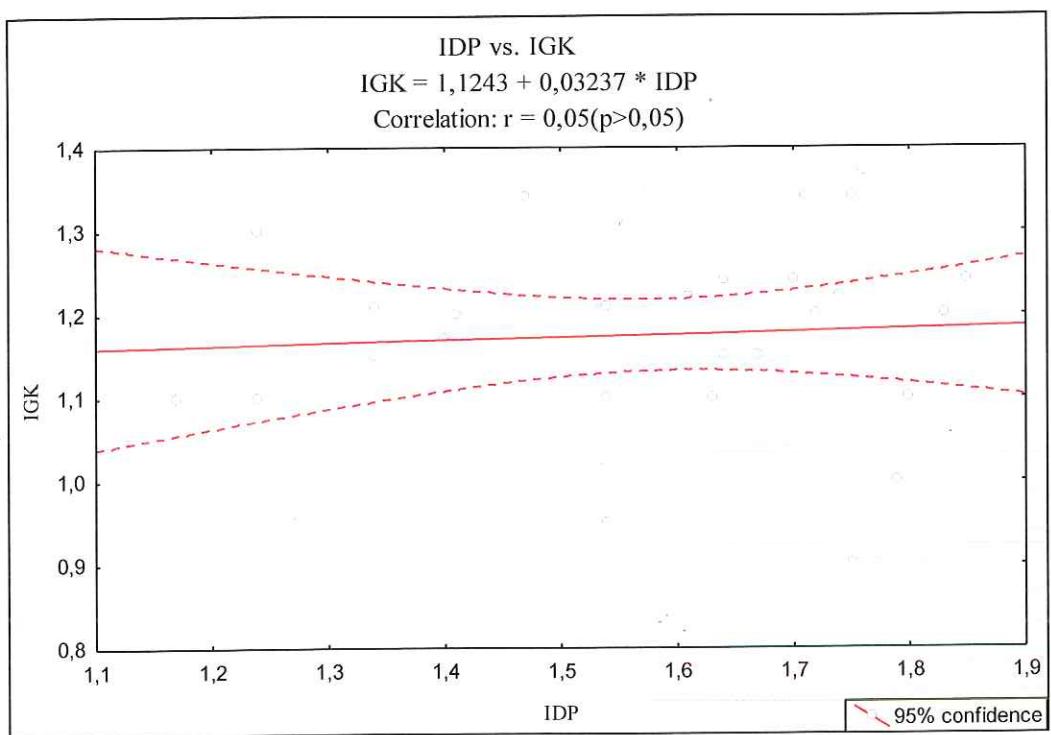
Група Б

На графикон 40. прикажан е односот помеѓу индексот на гингивална инфламација (IGI) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,19(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивална инфламација (IGI) незначајно се намалува за 0,20 единици.

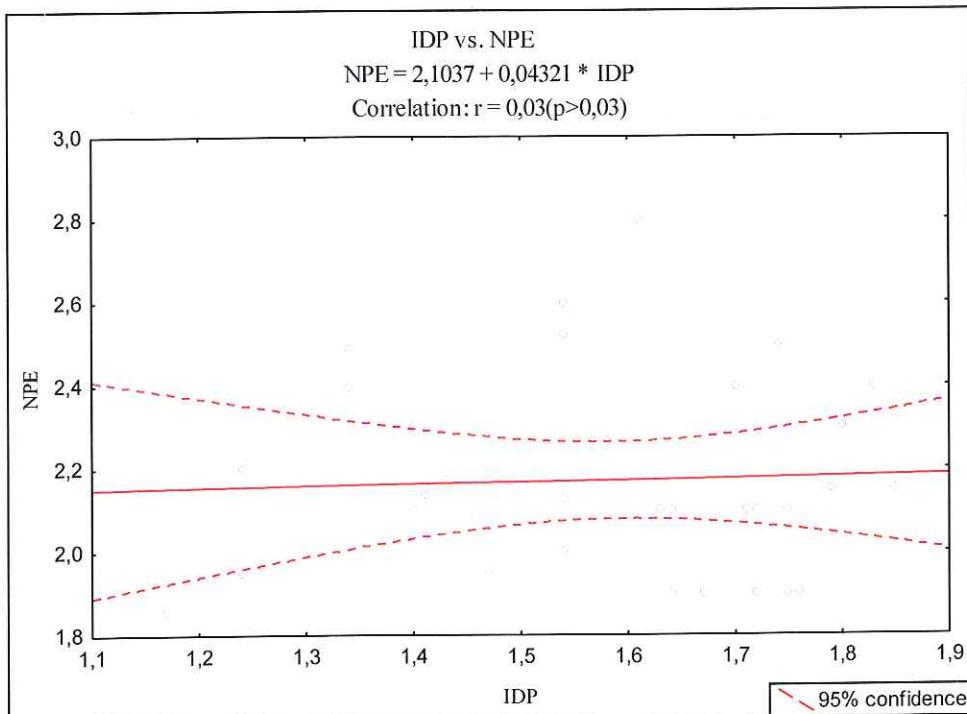


Графикон 40.

На графикон 41. прикажан е односот помеѓу индексот на гингивално крварење (IGK) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,05(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивално крварење (IGK) незначајно се зголемува за 0,03 единици.



Графикон 41.

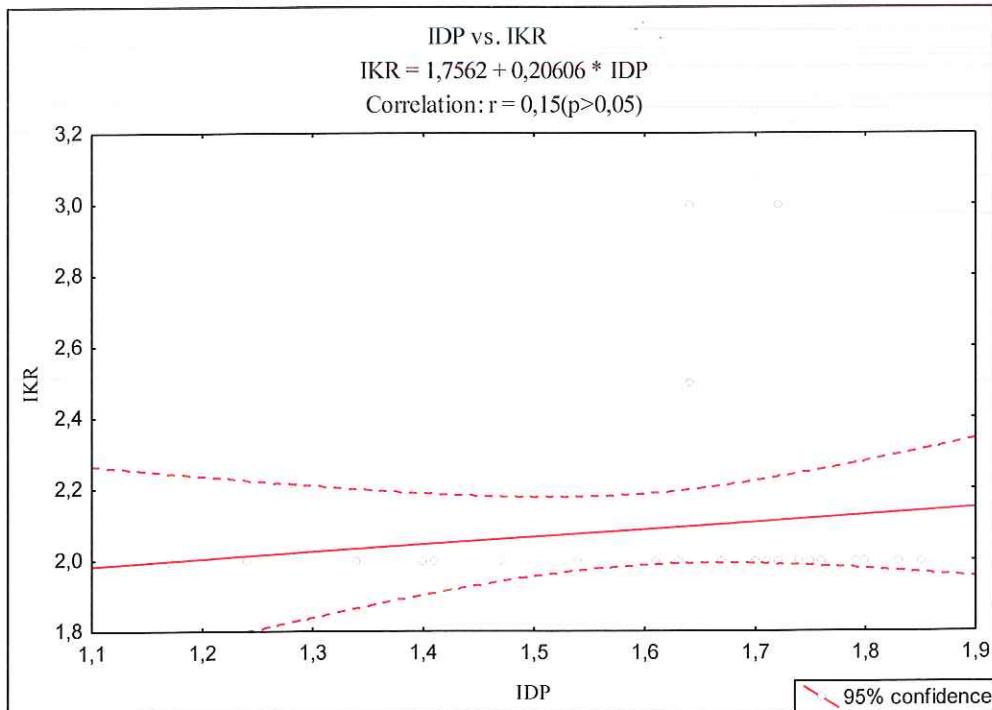


Графикон 42.

На графикон 42. прикажан е односот помеѓу нивото на пропоен епител (NPE) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна

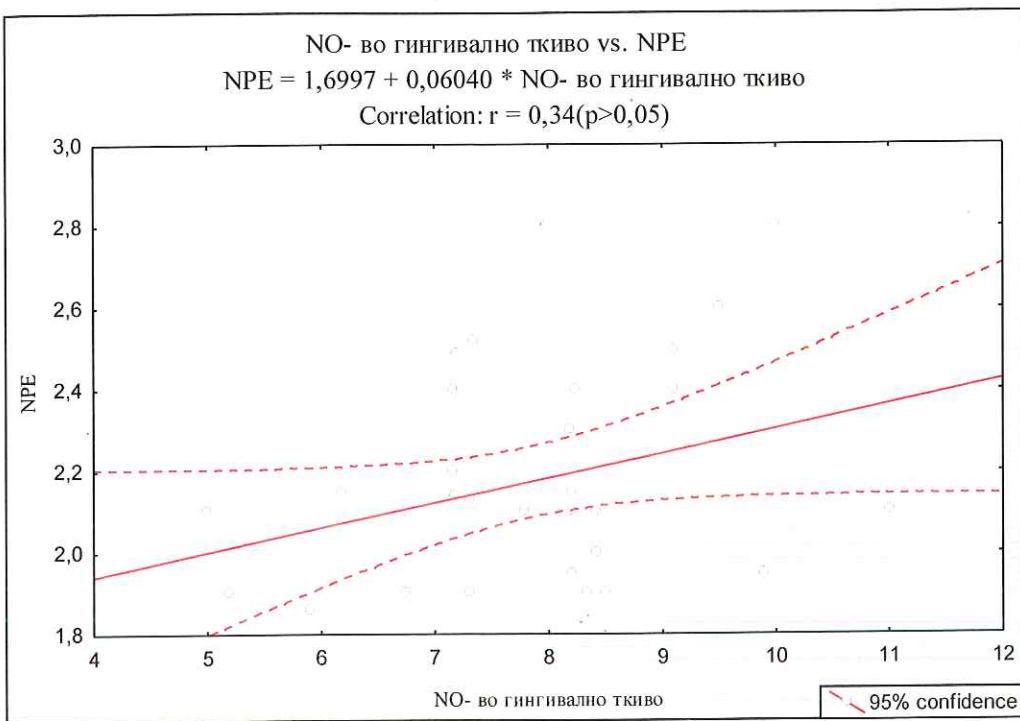
појава кај пациентите од група Б. За $r=0,03(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) нивото на пропоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,04 единици.

На графикон 43. прикажан е односот помеѓу индексот на коскена ресорпција (IKR) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,15(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на коскена ресорпција (IKR) незначајно се зголемува за 0,21 единици.

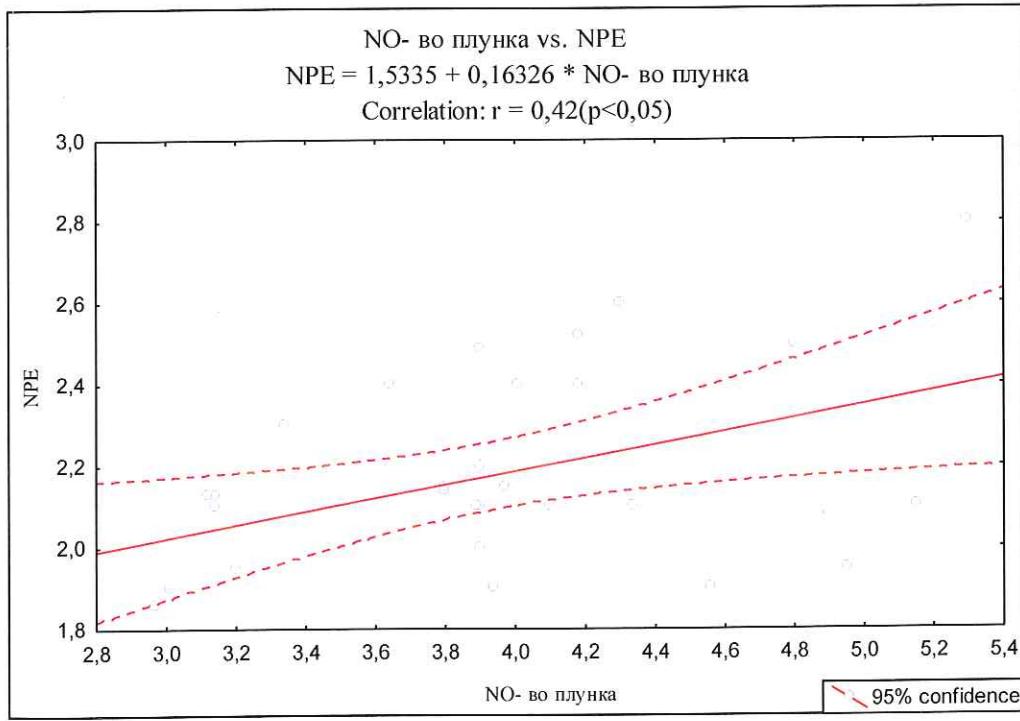


Графикон 43.

На графикон 44. прикажан е односот помеѓу нивото на пропоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,34(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотниот оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/L) нивото на пропоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,06 единици.



Графикон 44

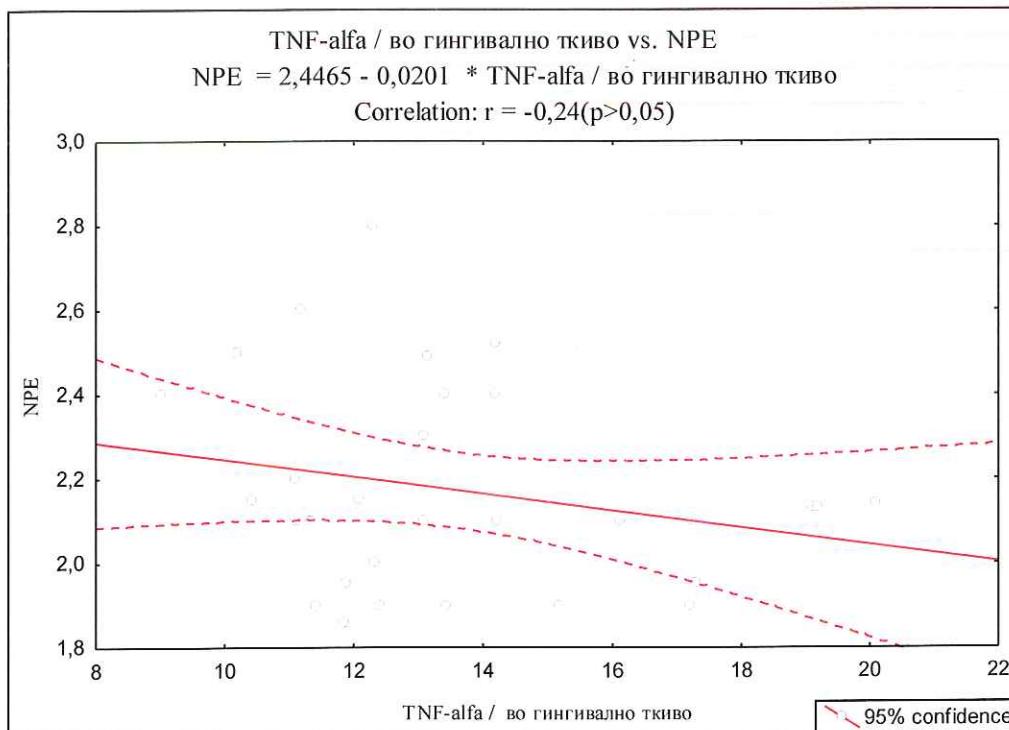


Графикон 45.

На графикон 45. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,42(p<0,05)$ утврдена е средно јака значајна

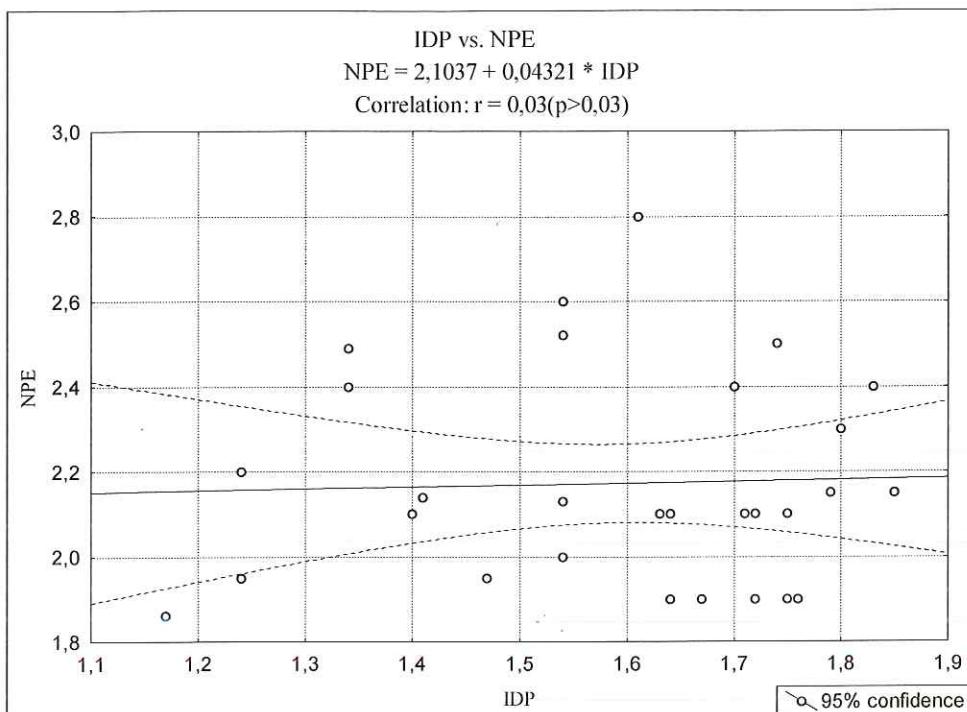
позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотниот оксид (NO) во плунка (1 mmol/L) нивото на припоен епител (NPE) значајно се зголемува за 0,16 единици.

На графикон 46. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,24(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во гингивално ткиво (1 pg/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,02 единици.

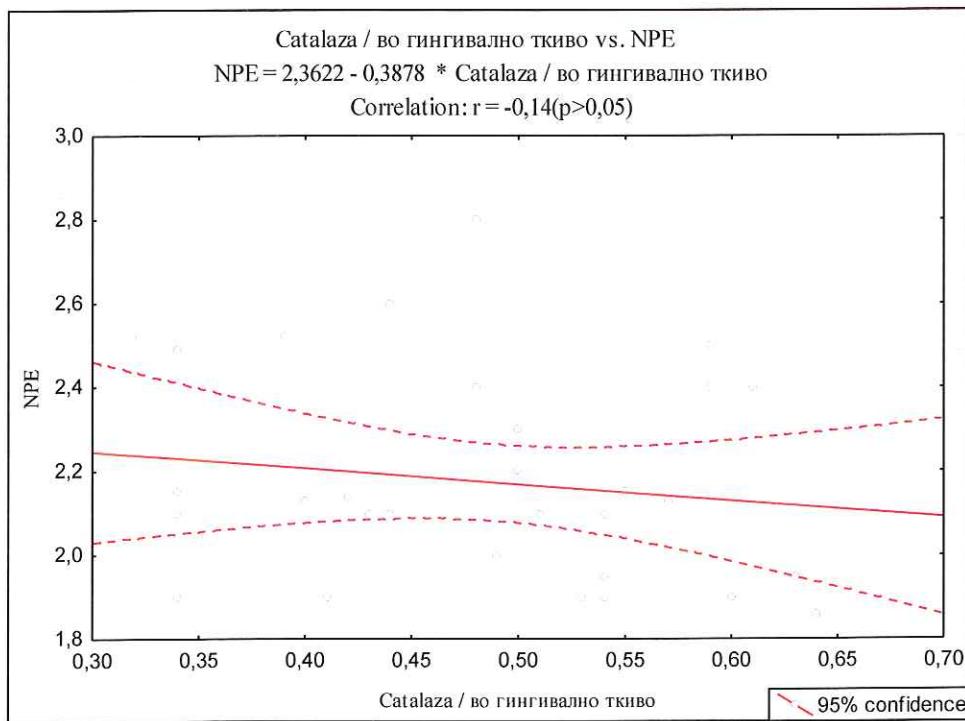


Графикон 46.

На графикон 47. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,34(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во плунка (1 pg/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува.



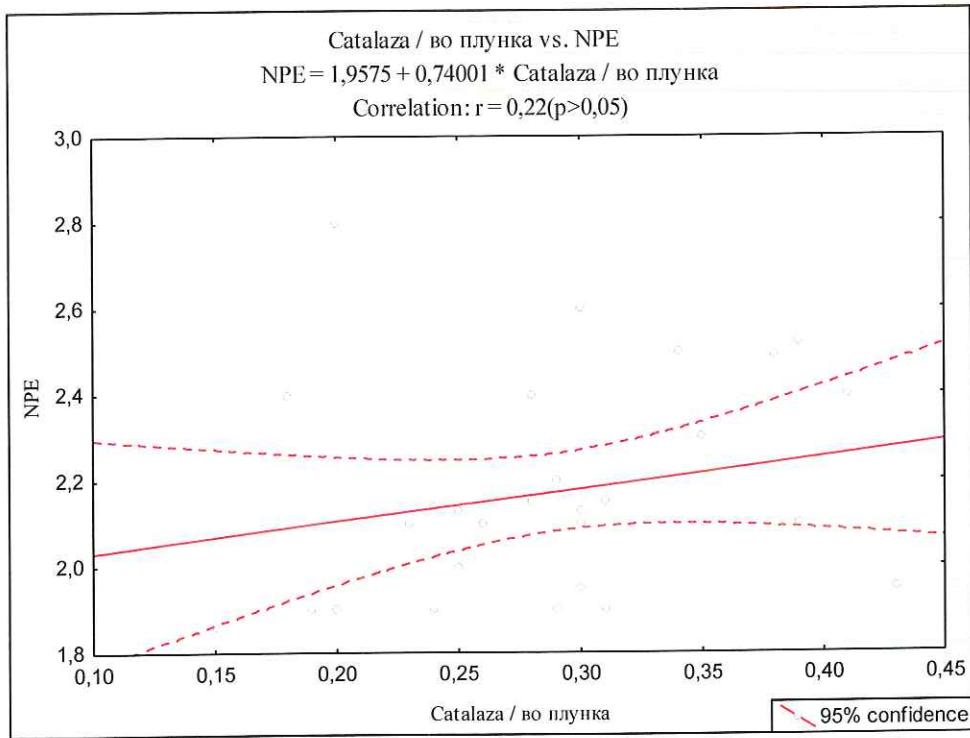
Графикон 47.



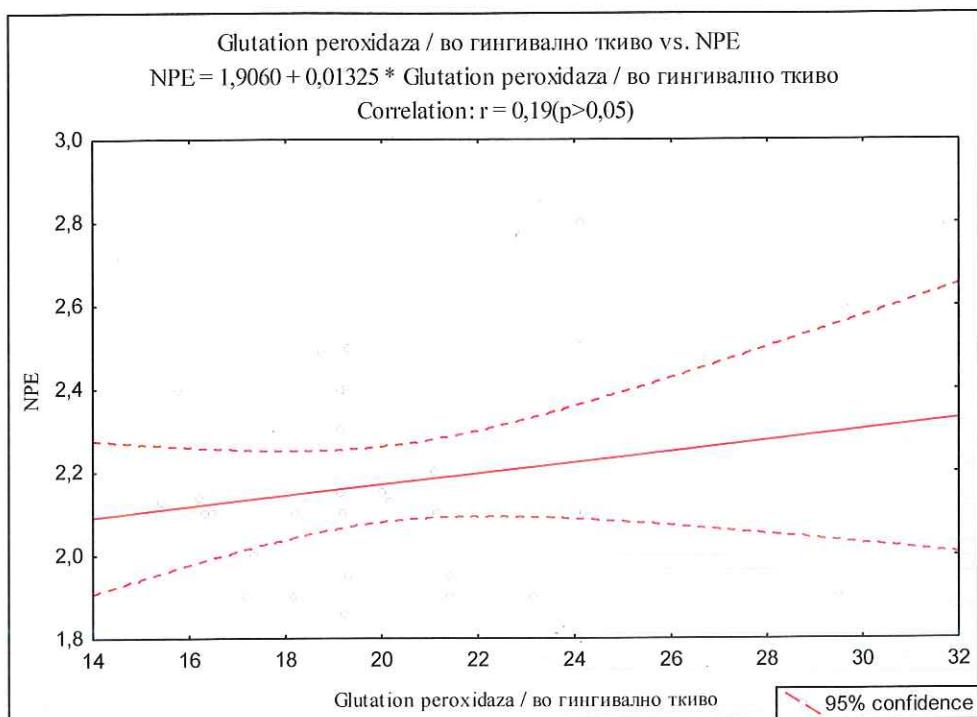
Графикон 48.

На графикон 48. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,14(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на Catalaza во гингивално ткиво (1 kU/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,39 единици.

На графикон 49. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,22(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Catalaza во плунка (1 kU/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,74 единици.



Графикон 49.



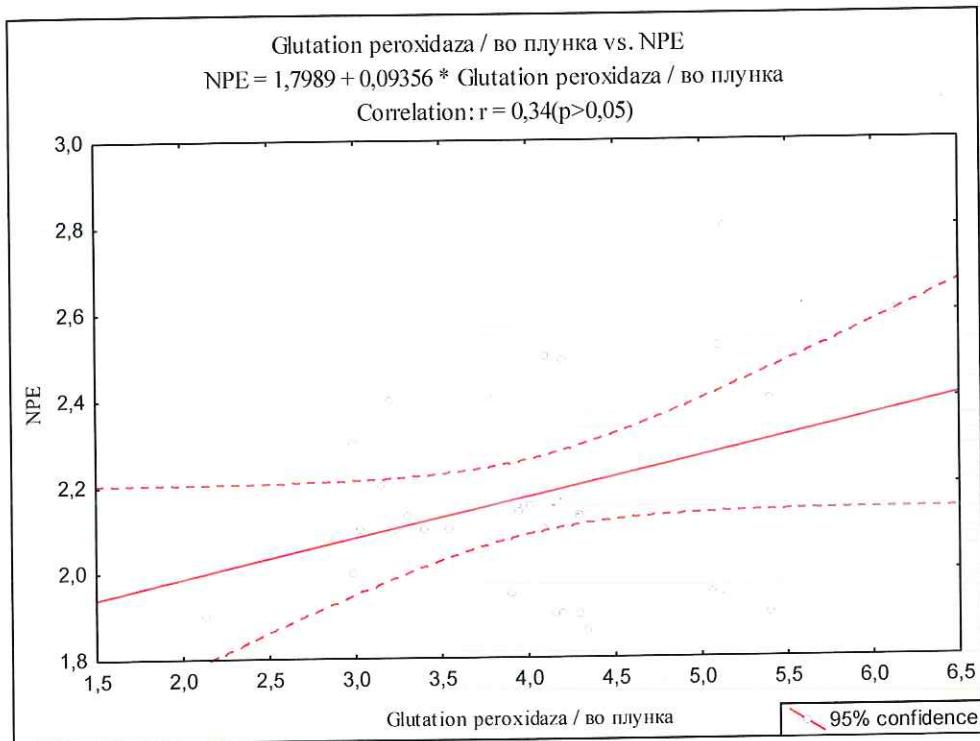
Графикон 50.

На графикон 50. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,19(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво (1 U/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,01 единици.

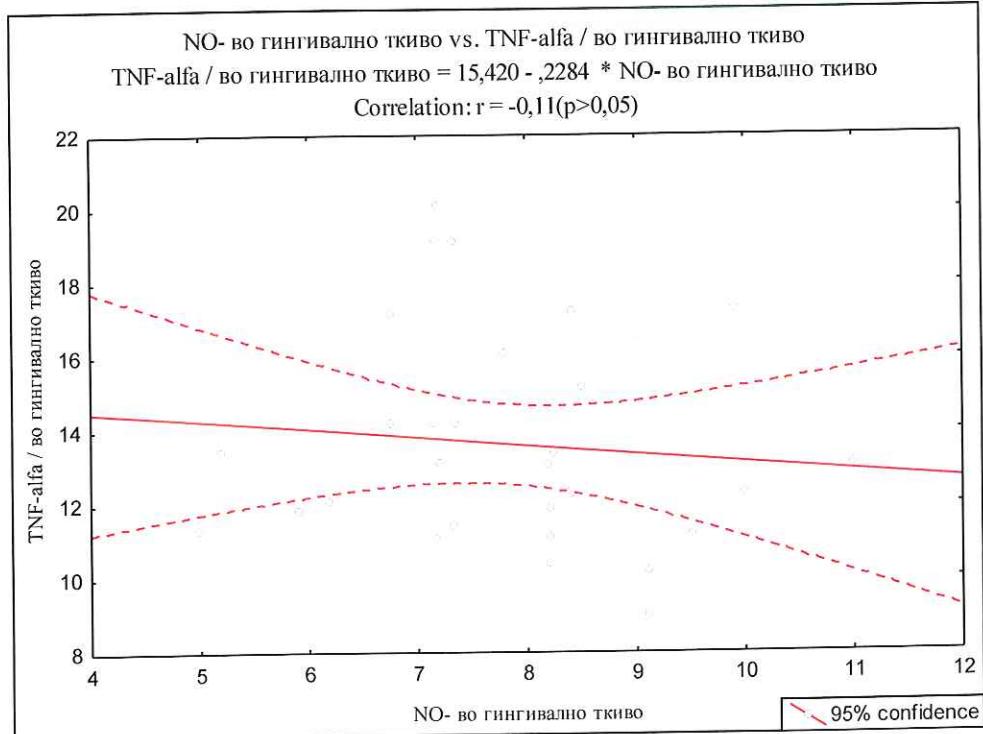
На графикон 51. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,34(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Glutation peroxidaza во плунка (1 U/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,09 единици.

На графикон 52. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,11(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен

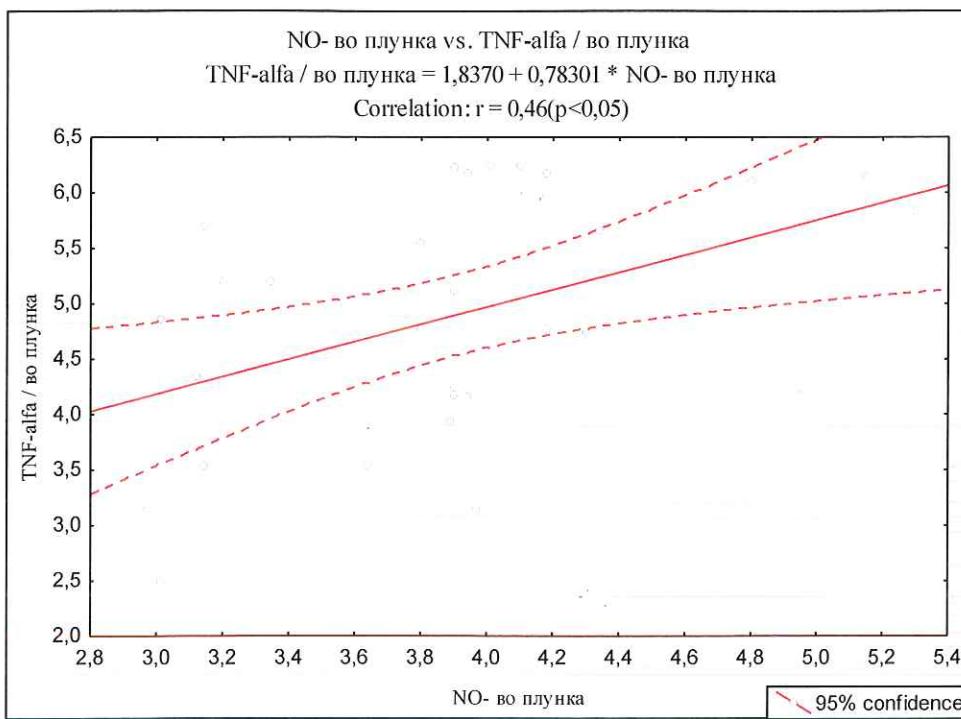
оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,23 pg/mg.



Графикон 51.



Графикон 52.



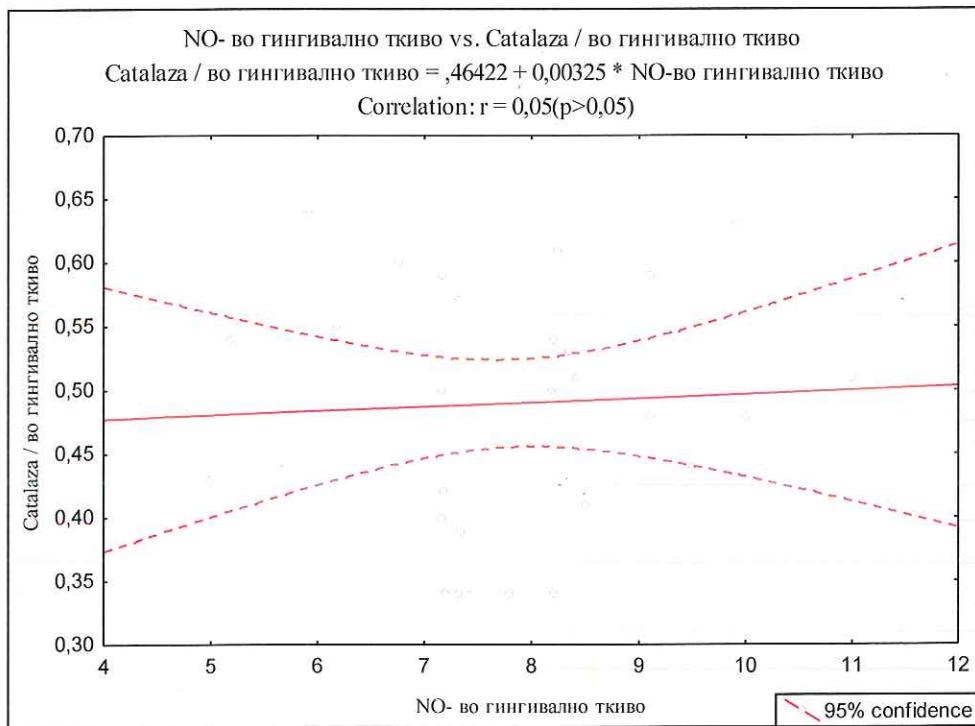
Графикон 53.

На графикон 53. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,46(p<0,05)$ утврдена е средно јака значајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во плунка значајно се зголемува за 0,78 pg/mg.

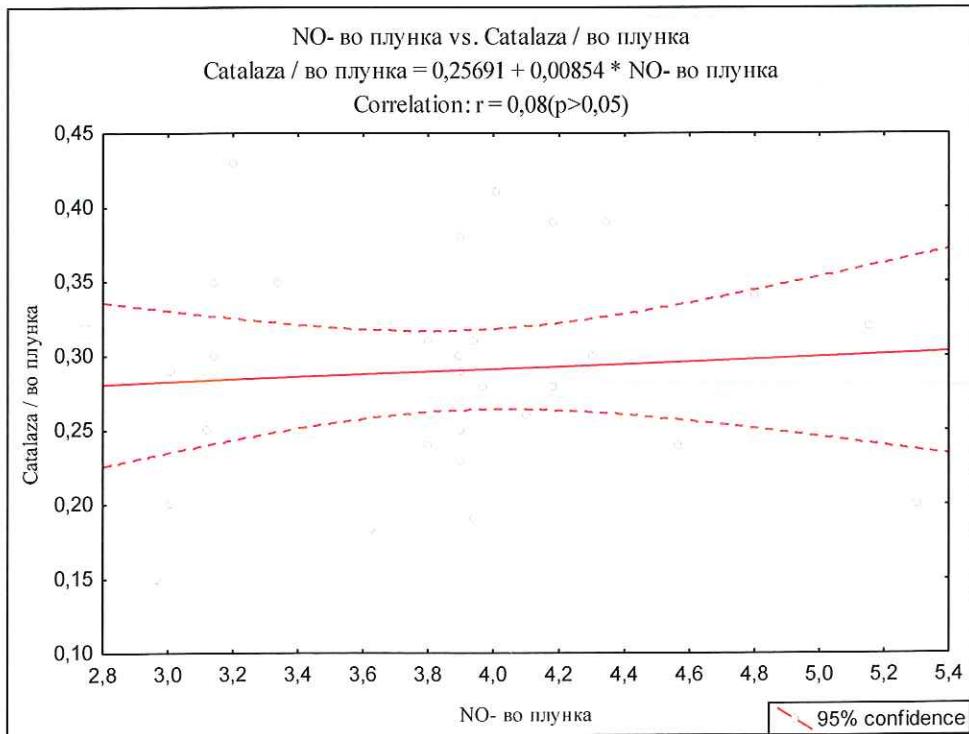
На графикон 54. прикажан е односот помеѓу Catalaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,05(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Catalaza во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,003 kU/mg.

На графикон 55. прикажан е односот помеѓу Catalaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,08(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во

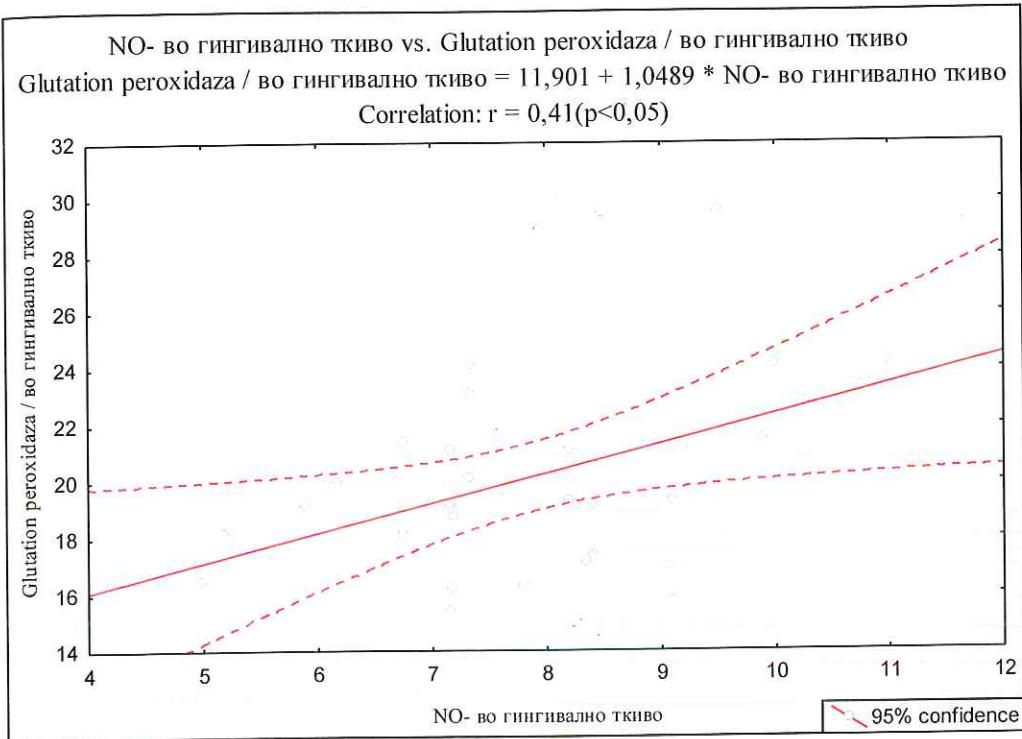
плунка (1 mmol/l) нивото на Catalaza во плунка незначајно се зголемува за 0,009 kU/ml.



Графикон 54.



Графикон 55.



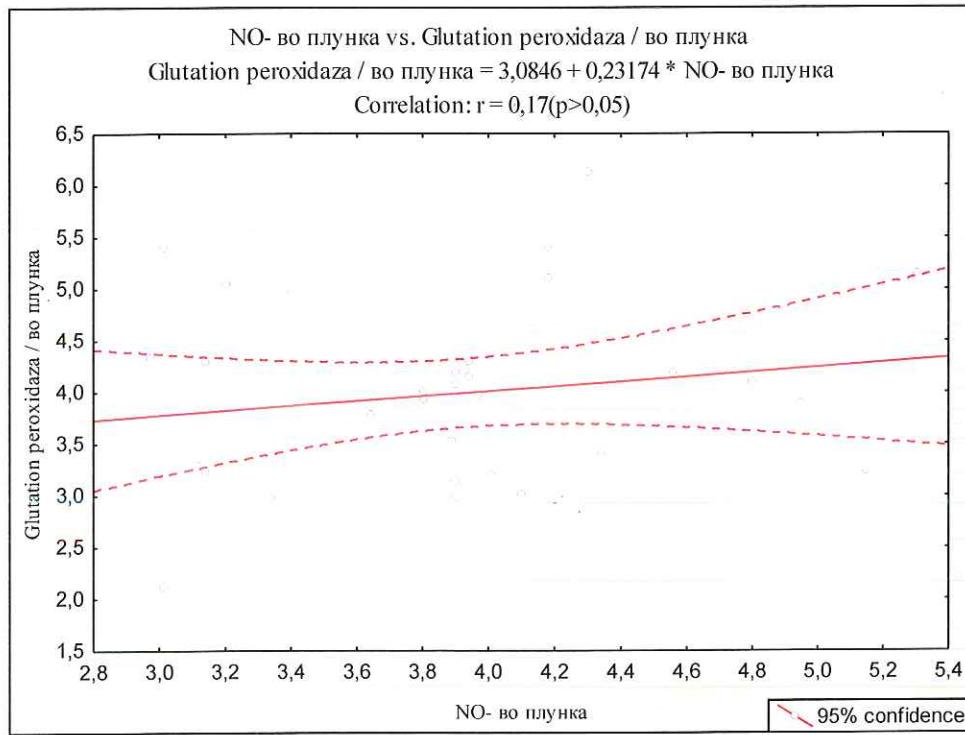
Графикон 56.

На графикон 56. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,41(p<0,05)$ утврдена е умерено јака значајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво значајно се зголемува за $1,05 \text{ U/mg}$.

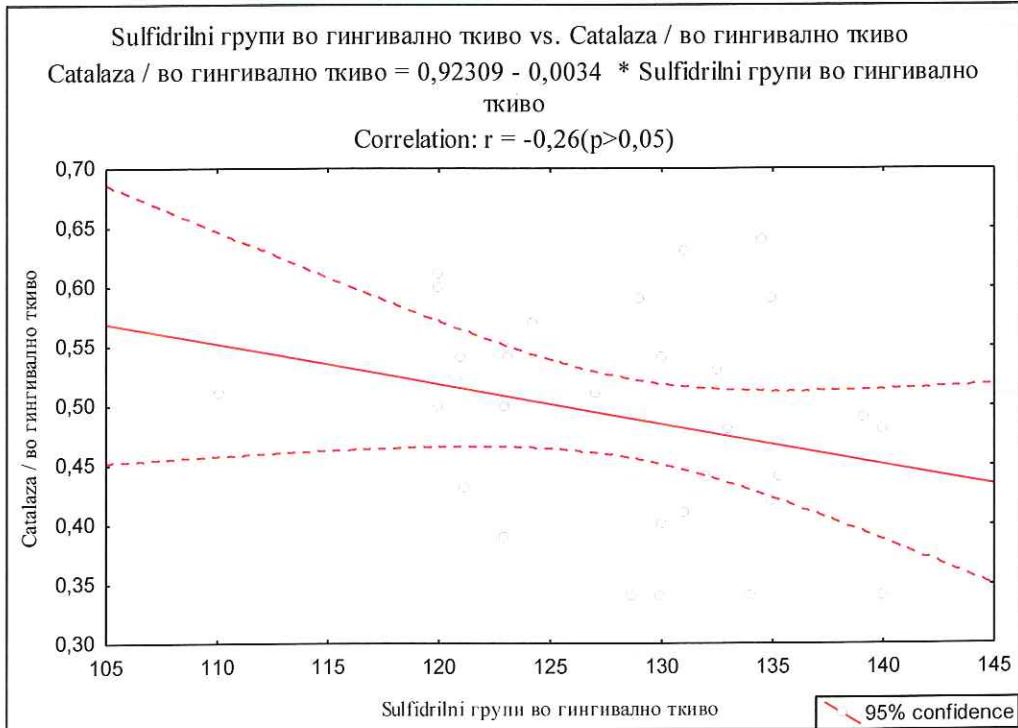
На графикон 57. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=0,17(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во плунка незначајно се зголемува за $0,23 \text{ U/ml}$.

На графикон 58. прикажан е односот помеѓу Catalaza во гингивално ткиво како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,26(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на Sulfidrilni групи во

гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Catalaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,003 kU/mg.



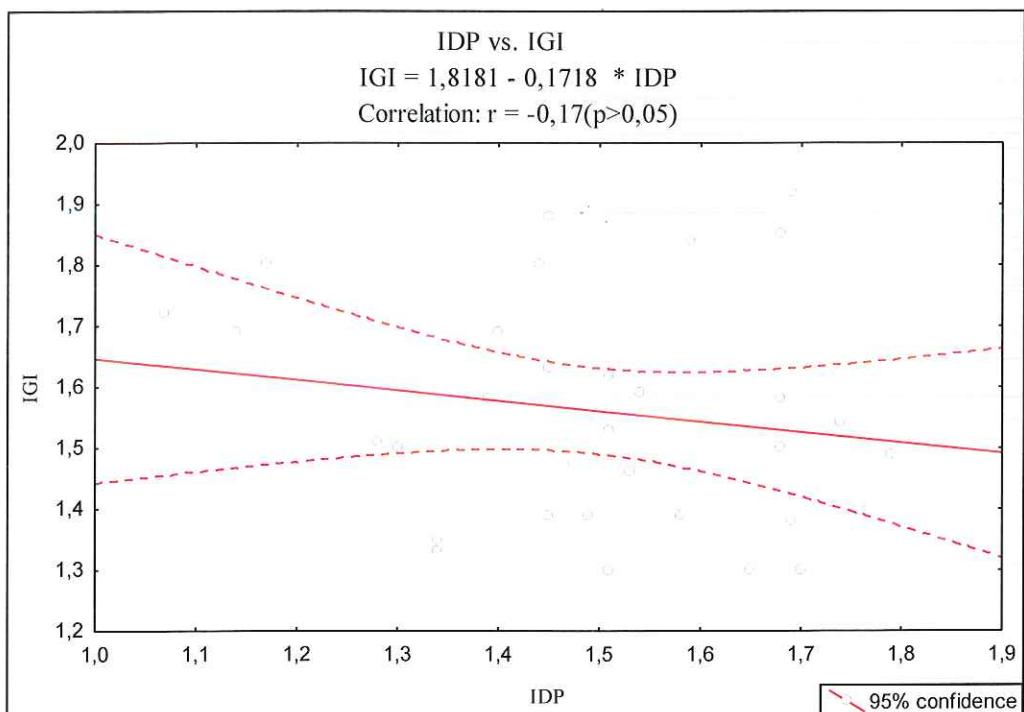
Графикон 57.



Графикон 58.

Група Ц

На графикон 59. прикажан е односот помеѓу индексот на гингивална инфламација (IGI) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=-0,17(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивална инфламација (IGI) незначајно се намалува за 0,17 единици.

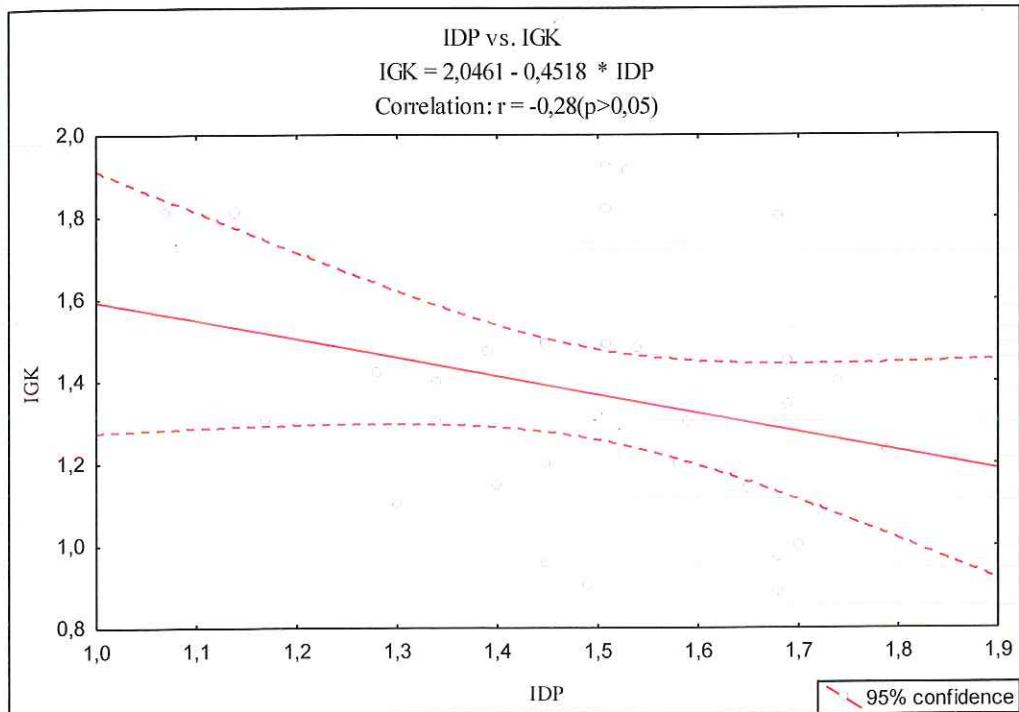


Графикон 59.

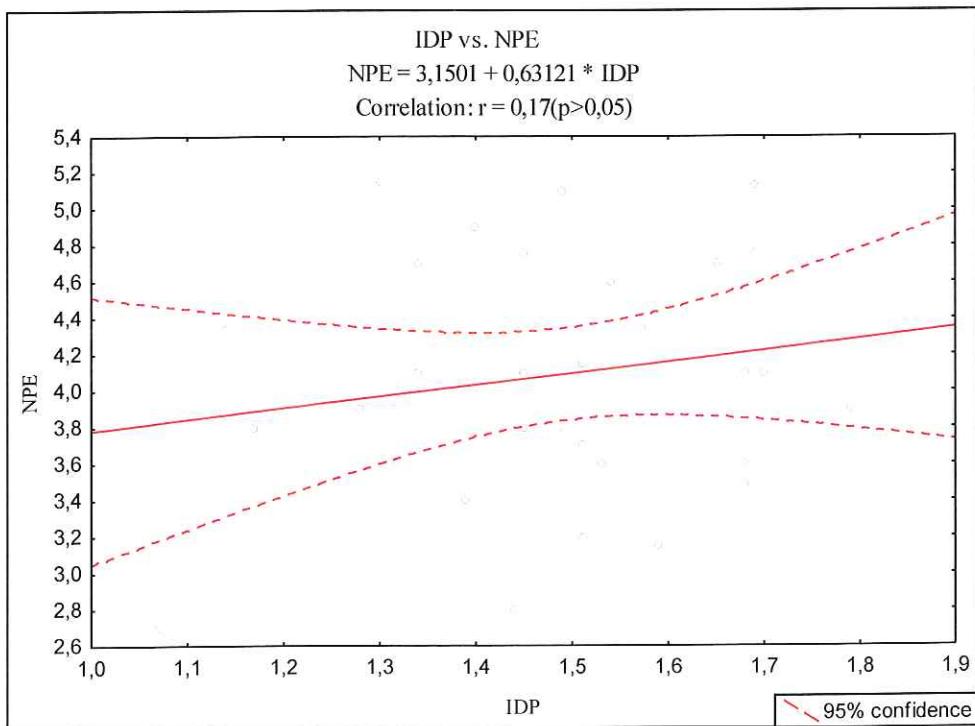
На графикон 60. прикажан е односот помеѓу индексот на гингивално крварење (IGK) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=-0,28(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на гингивално крварење (IGK) незначајно се намалува за 0,45 единици.

На графикон 61. прикажан е односот помеѓу нивото на пропоен епител (NPE) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,17(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба

незначајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на индексот на дентален плак (IDP) нивото на пропоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,63 единици.

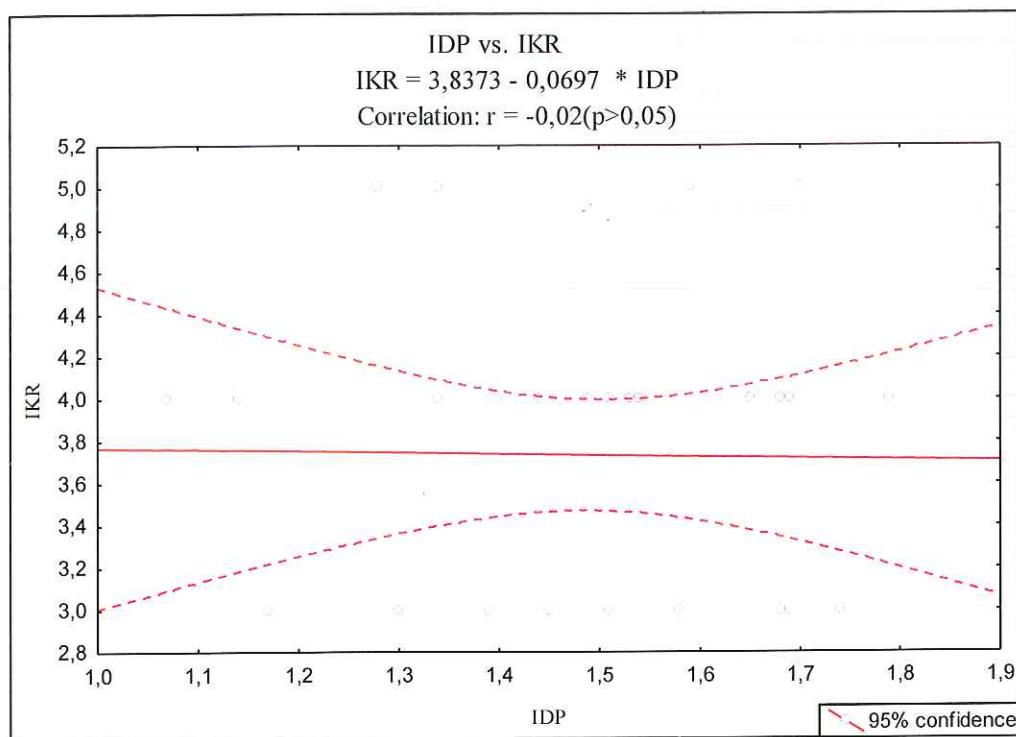


Графикон 60.



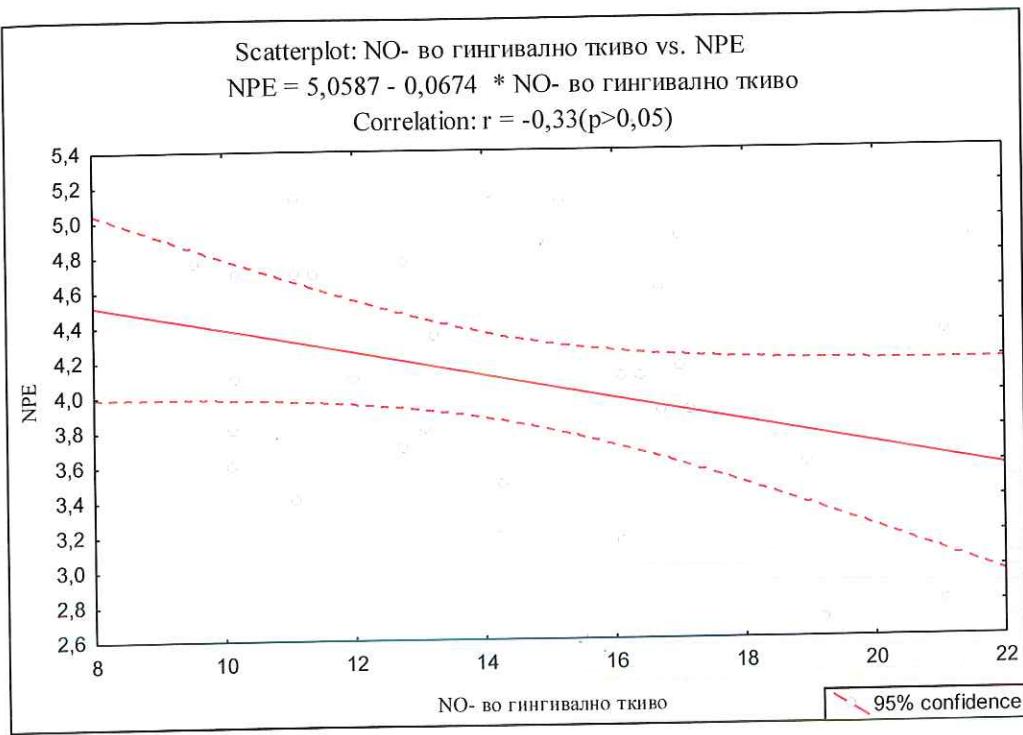
Графикон 61.

На графикон 62. прикажан е односот помеѓу индексот на коскена ресорпција (IKR) како зависна појава и индексот на дентален плак (IDP) како независна појава кај пациентите од група Џ. За $r=-0,02(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на индексот на дентален плак (IDP) индексот на коскена ресорпција (IKR) незначајно се намалува за 0,07 единици.

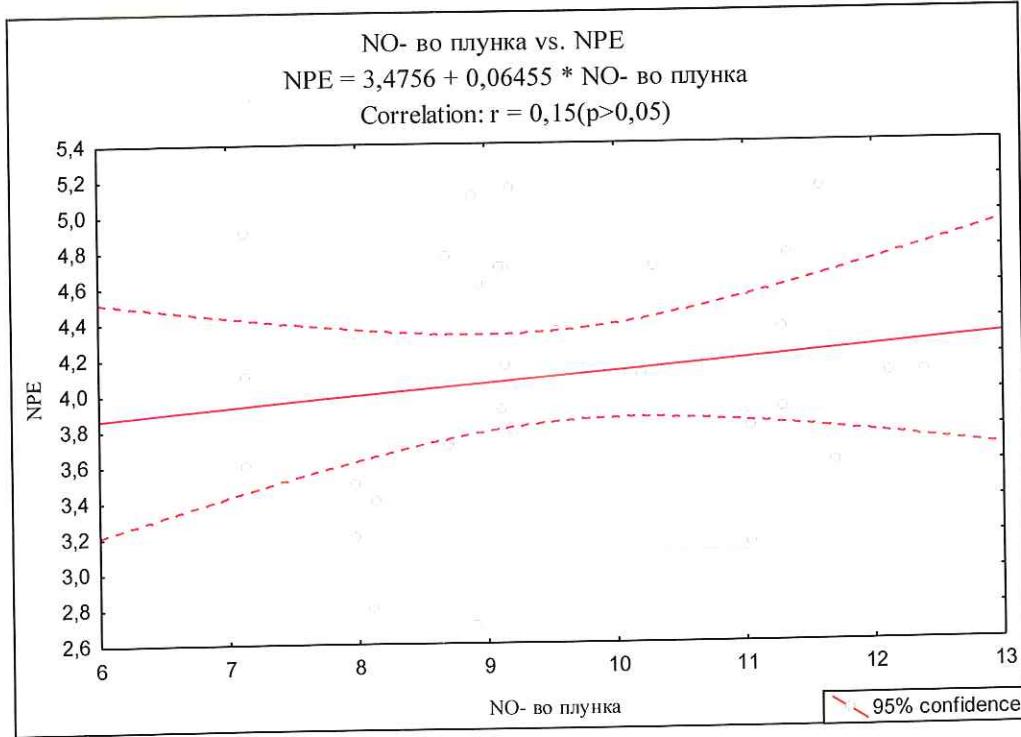


Графикон 62.

На графикон 63. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Б. За $r=-0,34(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотниот оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/L) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалуваа за 0,07 единици.



Графикон 63.

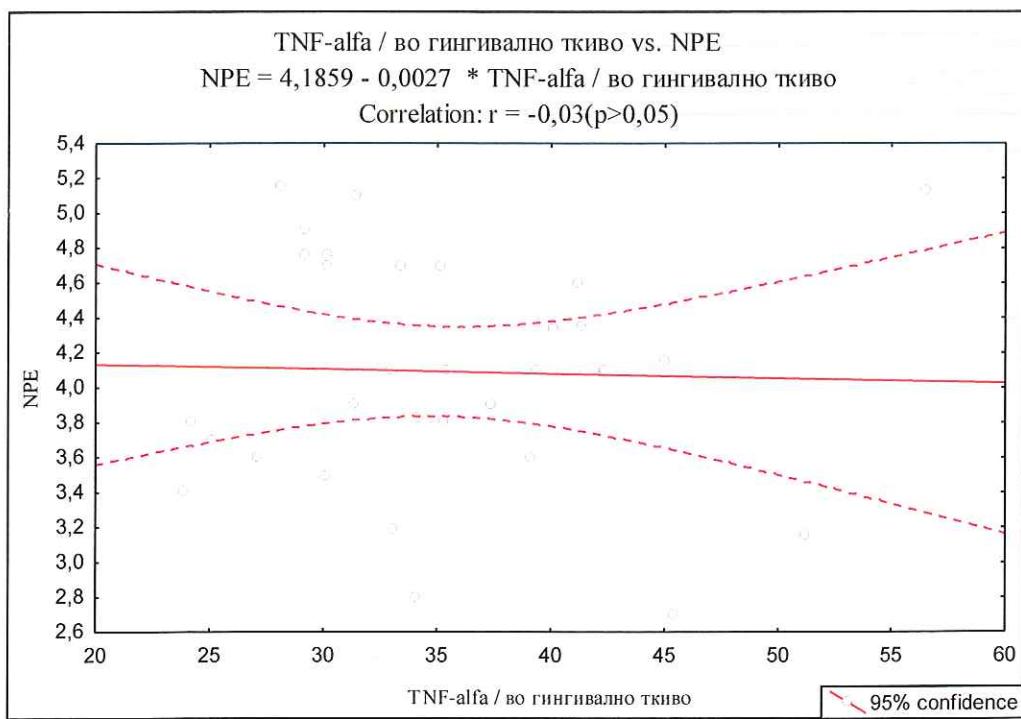


Графикон 64.

На графикон 64. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава

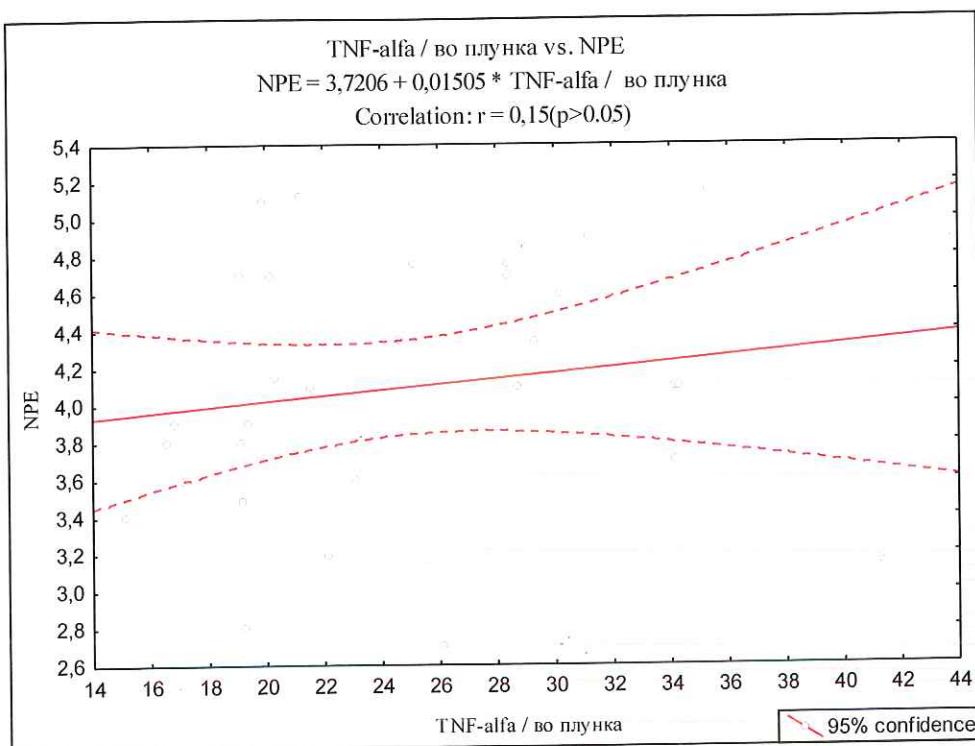
кај пациентите од група Ц. За $r=0,15(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотниот оксид (NO) во плунка (1 mmol/L) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,06 единици.

На графикон 65. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=-0,03(p>0,05)$ утврдена е многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во гингивално ткиво (1 pg/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,003 единици.

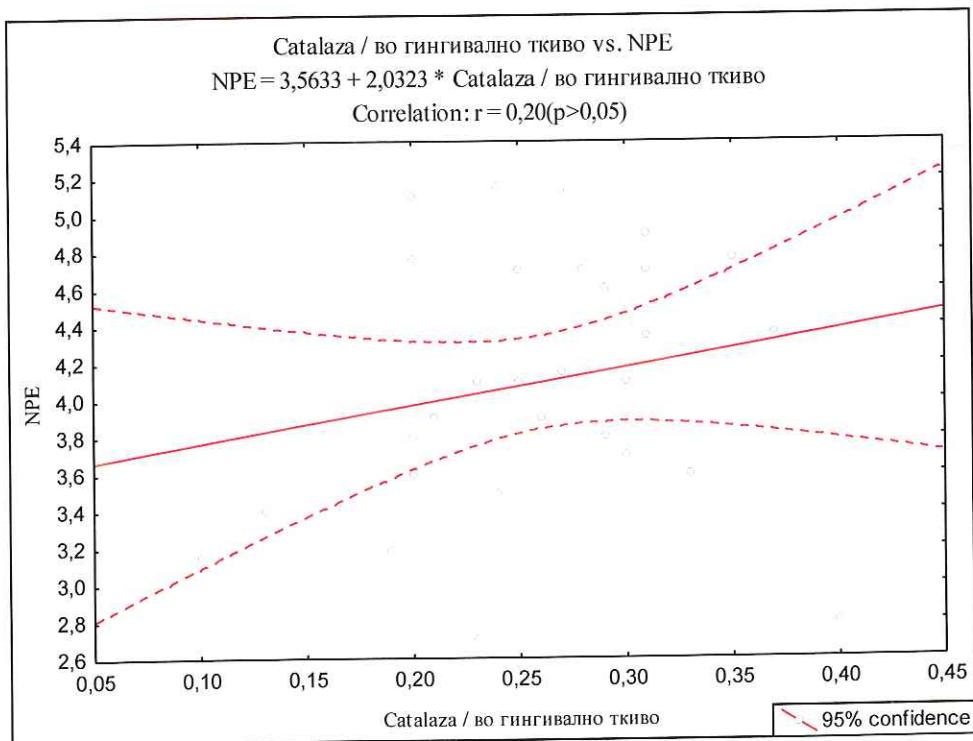


Графикон 65.

На графикон 66. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и TNF-alfa во плунка како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,15(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на TNF-alfa во плунка (1 pg/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,02 единици.



Графикон 66.

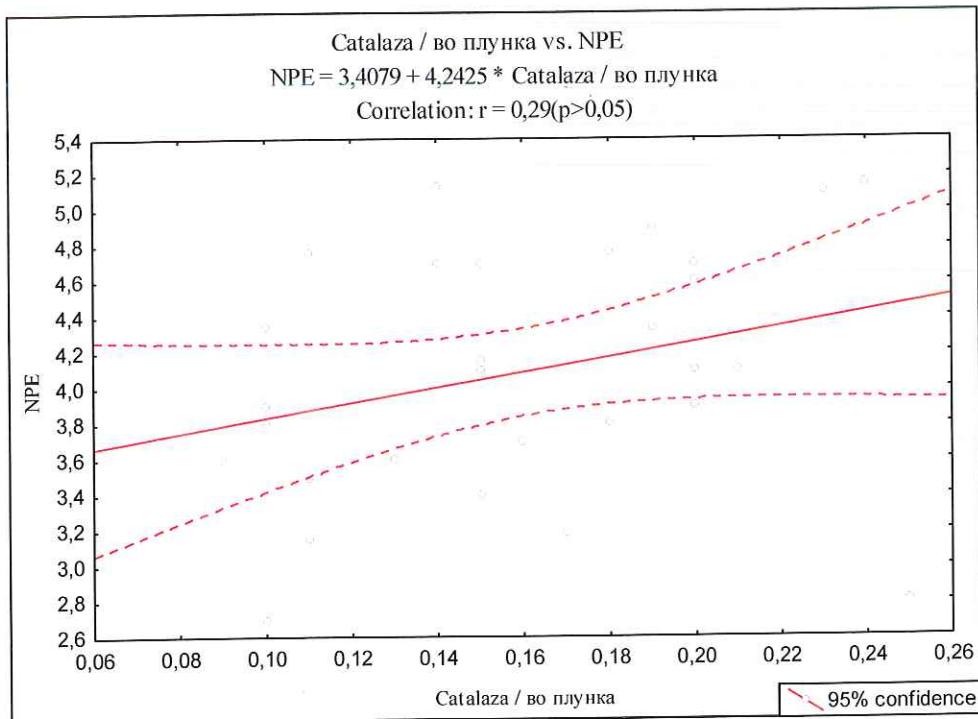


Графикон 67.

На графикон 67. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во гингивално ткиво како независна појава

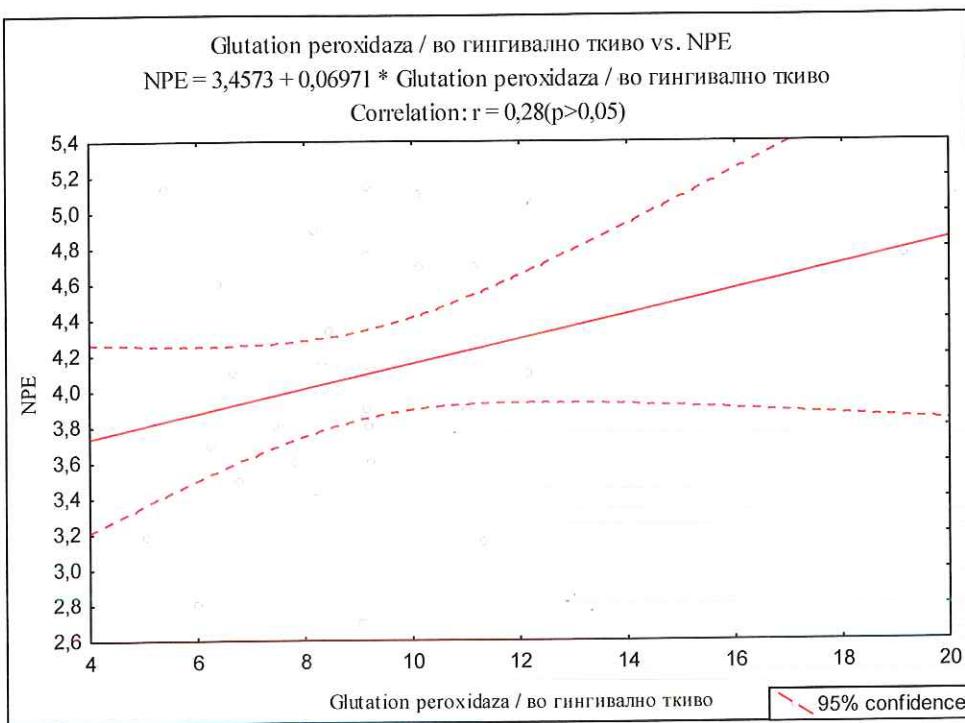
кај пациентите од група Ц. За $r=0,20(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Catalaza во гингивално ткиво (1 kU/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 2,03 единици.

На графикон 68. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Catalaza во плунка како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,29(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Catalaza во плунка (1 kU/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 4,24 единици.

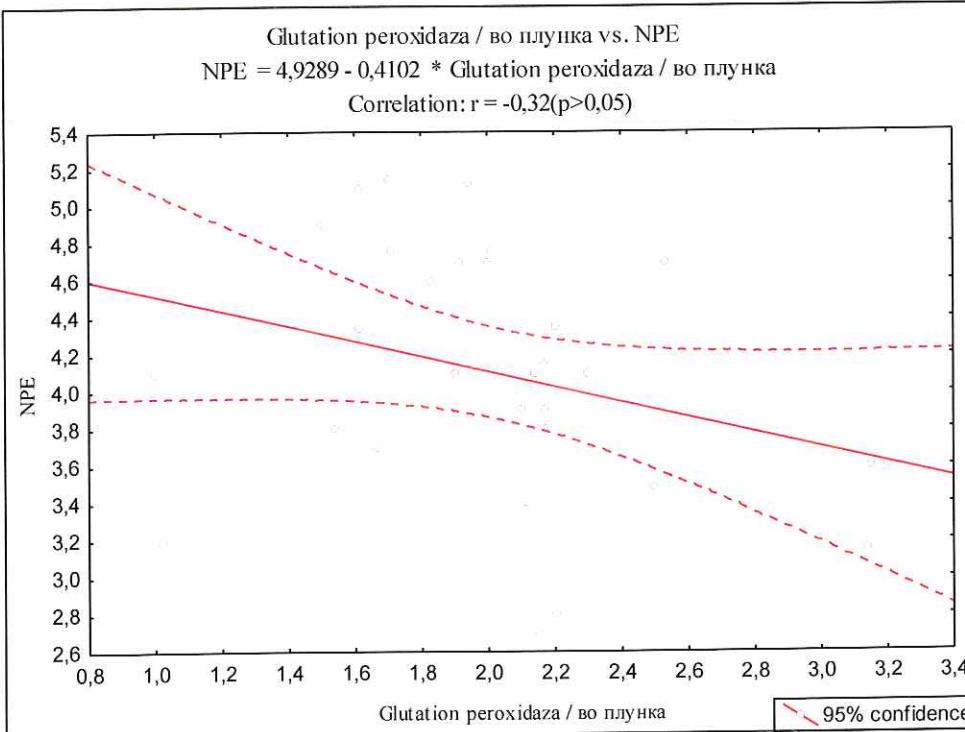


Графикон 68.

На графикон 69. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,28(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво (1 U/mg) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се зголемува за 0,07 единици.



Графикон 69.

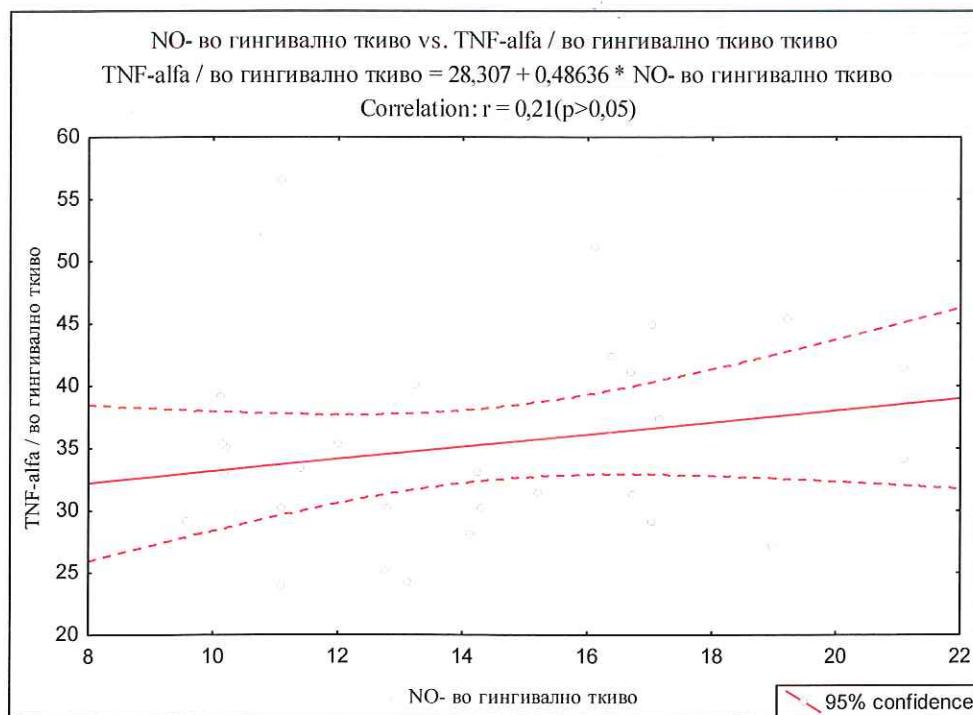


Графикон 70.

На графикон 70. прикажан е односот помеѓу нивото на припоен епител (NPE) како зависна појава и Glutation peroxidaza во плунка како независна појава

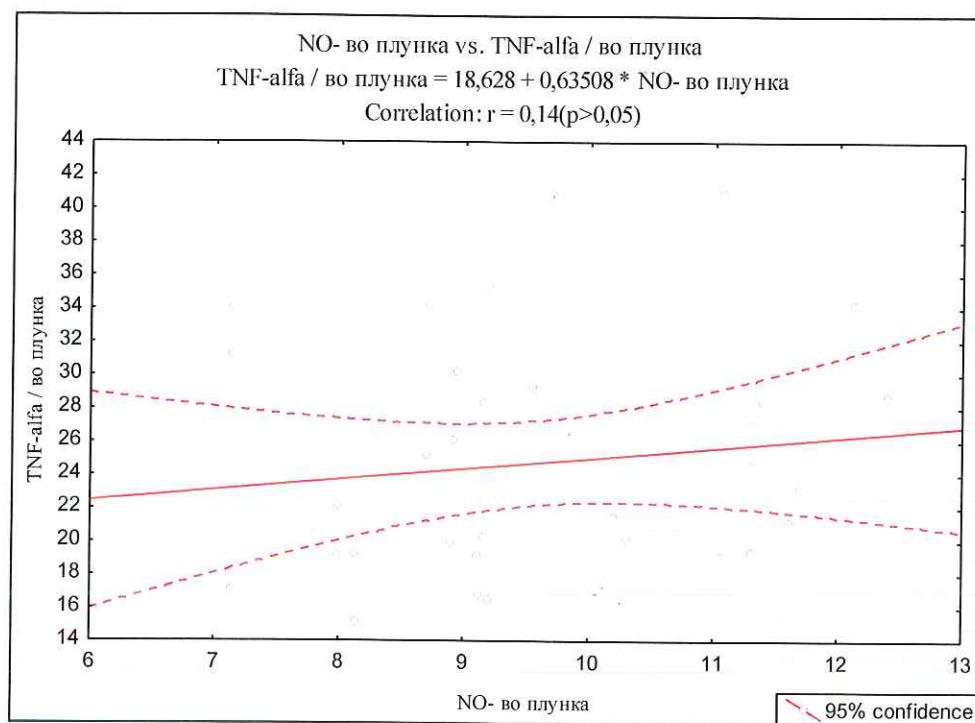
кај пациентите од група Ц. За $r=-0,32(p>0,05)$ утврдена е умерено јака незначајна негативна корелација. Имено, при единечно зголемување на Glutation peroxidaza во плунка (1 U/ml) нивото на припоен епител (NPE) незначајно се намалува за 0,41 единици.

На графикон 71. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,21(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,49 pg/mg.

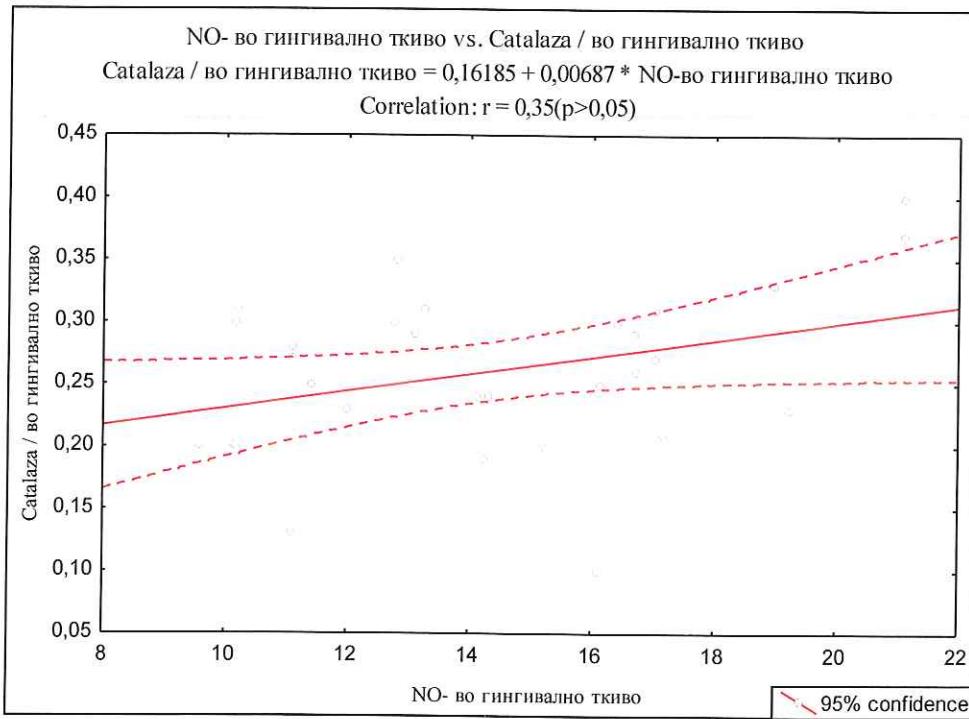


Графикон 71.

На графикон 72. прикажан е односот помеѓу TNF-alfa во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=0,14(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на TNF-alfa во плунка незначајно се зголемува за 0,64 pg/mg.



Графикон 72.

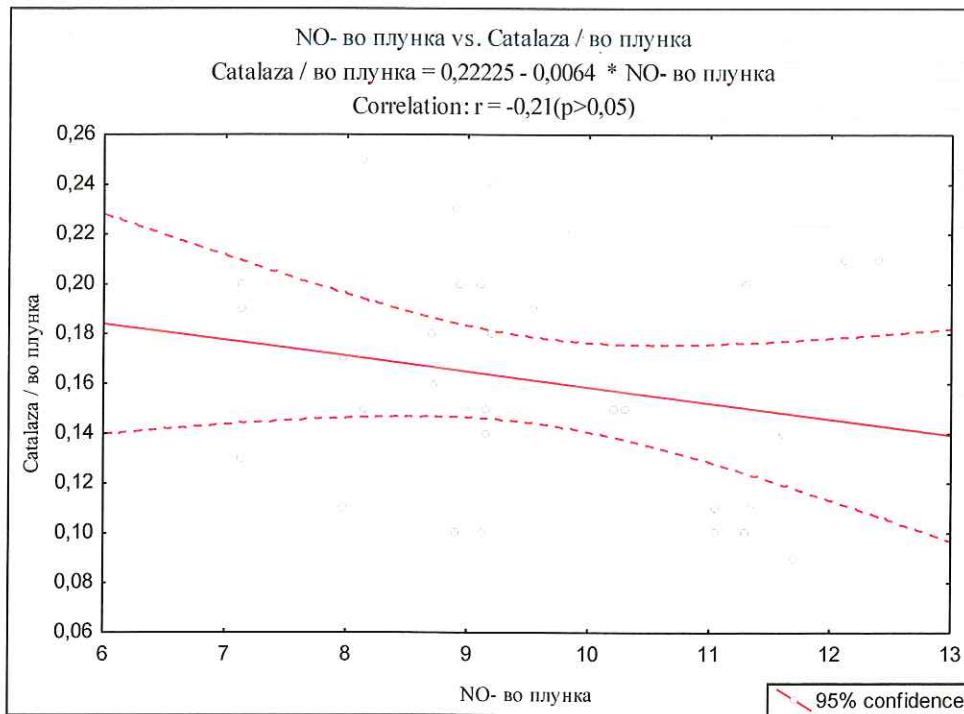


Графикон 73.

На графикон 73. прикажан е односот помеѓу Catalaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Џ. За $r=0,35(p>0,05)$ утврдена е умерено јака

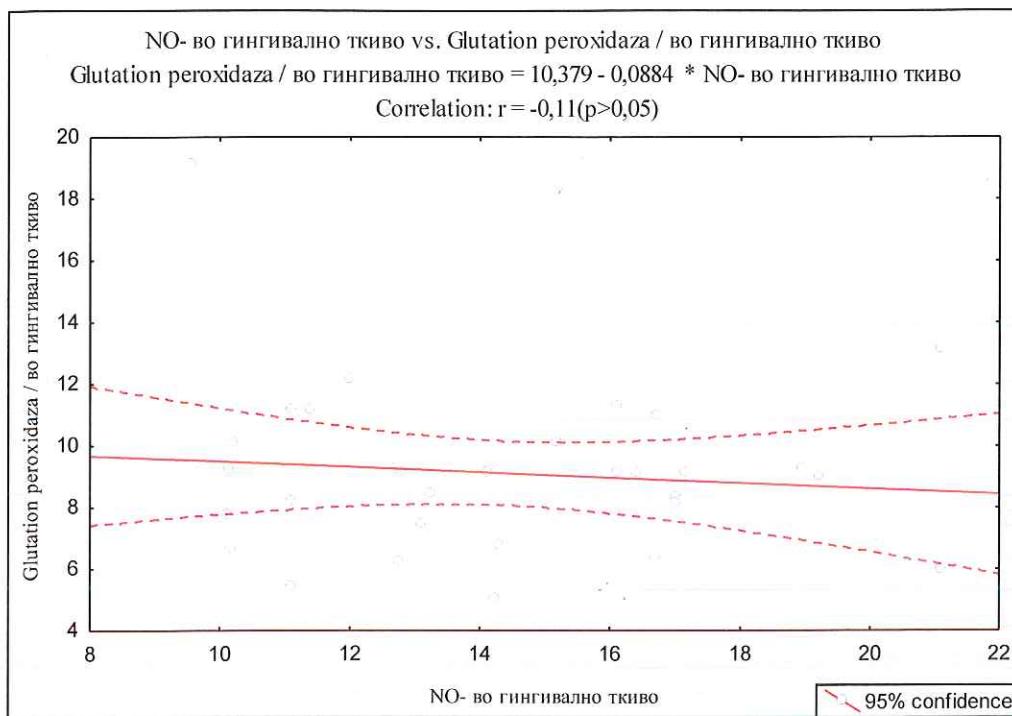
незначајна позитивна корелација. Имено, при единично зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Catalaza во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,007 kU/mg.

На графикон 74. прикажан е односот помеѓу Catalaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=-0,21(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единично зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на Catalaza во плунка незначајно се намалува за 0,006 kU/ml.

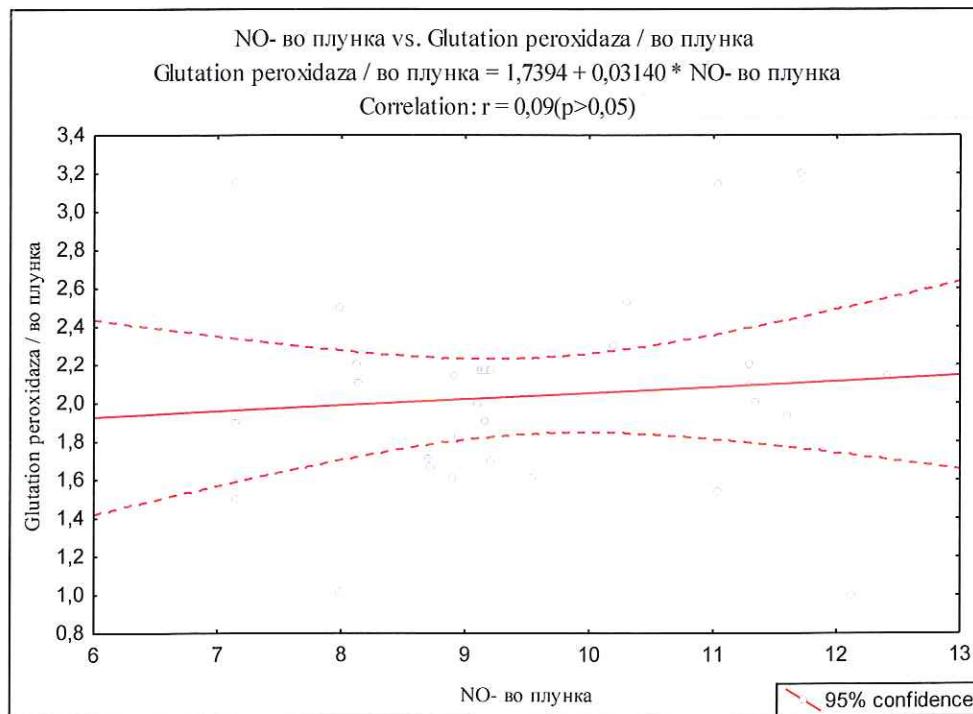


Графикон 74.

На графикон 75. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како зависна појава и азотен оксид (NO) во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Ц. За $r=-0,11(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, при единично зголемување на азотен оксид (NO) во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво незначајно се намалува за 0,09 U/mg.



Графикон 75.

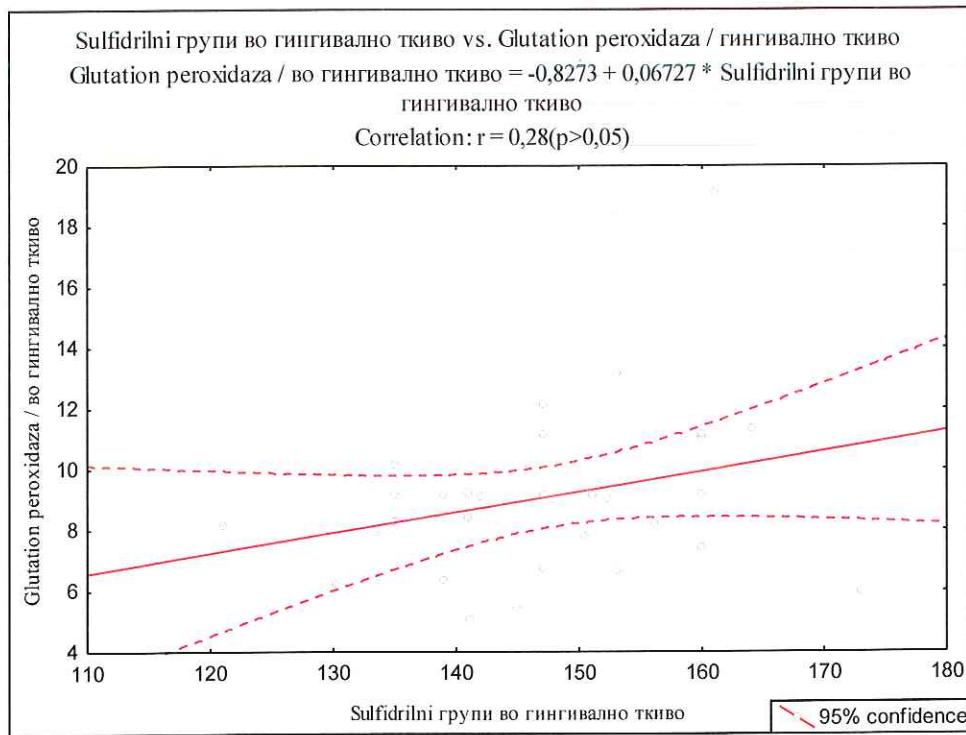


Графикон 76.

На графикон 76. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во плунка како зависна појава и азотен оксид (NO) во плунка како независна појава кај пациентите од група Џ. За $r=0,09(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна

позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на азотен оксид (NO) во плунка (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во плунка незначајно се зголемува за 0,03 U/ml.

На графикон 77. прикажан е односот помеѓу Glutation peroxidaza во гингивално ткиво како зависна појава и Sulfidrilni групи во гингивално ткиво како независна појава кај пациентите од група Џ. За $r=0,28(p>0,05)$ утврдена е умерено слаба незначајна позитивна корелација. Имено, при единечно зголемување на Sulfidrilni групи во гингивално ткиво (1 mmol/l) нивото на Glutation peroxidaza во гингивално ткиво незначајно се зголемува за 0,07 U/mg.



Графикон 77.

Анализата на податоците изведена е во статистички програм

Statistica 7.1 for Windows

ДИСКУСИЈА

ДИСКУСИЈА

Стручните и научни истражувања за етипатогенетските случаувања на воспалително деструктивните процеси во пародонтално ткивниот-комплекс се елаборирани преку бројни научно-експериментални, базични и клинички испитувања и анализи, со кои е цврсто документирано и докажано дека присуството на денталниот микробен биофилм има примарно учество во етиопатогенетските случаувања на овие патози. Имено, микроорганизмите од денталниот биофилм стимулираат зголемување на имуноинфламаторниот одговор на домаќинот, односно настанува интреакција помеѓу бактерите и одбрамбените клетки од првата одбрамбена линија на домаќинот (полиморфонуклери, макрофаги и моноцити). И во зависност од вирулентноста на микроорганизмите во денталниот биофилм, имунобиолошкиот капацитет на пародонталните ткива, генетските карактеристики на организамот, ризик факторите, или се неутрализира дејството на микрорганизмите и нивните метаболни продукти, односно ги совладува домаќинот, или пак домаќинот е совладан од бактериите при што доаѓа до клиничка презентација на воспалително-деструктивни промени на ткивата од пародонтот. Ainamo 1982 (199), Ainamo 1985 (200).

Денес, врз основа на добиените најновите сознанија, научно мотивирани и експериментално докажани, останува фактот дека за развојот на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, испреплетено е значењето на три групи на фактори: индивидуални, хередитарно детерминираните белези на пародонтално-ткивниот комплекс, промените на внатрешната средина, кои ја дефинираат инсуфициентноста на забнопотпорниот систем и локалните надворешни агенси, кои на подготвен терен дејствуваат како дирекни етиолошки фактори за клиничката манифестија на болеста. Покрај доминантноста на денталниот микробен биофилм во етиологијата на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, неоспорен е и фактот, дека значајно место при тоа им припаѓа и на ризик факторите, на кој се повеќе им се дава значајно место како важен двигател во патогенезата на гингивалната инфламација и пародонталната болест. Спектарот на сите состојби, кои се сметаат за ризик фактори, поврзани со воспалително-деструктивните промени на

пародонтално-ткивниот комплекс е премногу обилен, но сепак одреден број на ризик фактори од локален и општ карактер, ја имаат водечката улога во настанување на воспалително-деструктивните промени на пародонтално ткивниот комплекс. Неоспорен е фактот дека најважен ризик фактор во примарната иницијација на инфламаторните промени на гингивалното ткиво е денталниот филм, кој се дефинира како матрикс на затворени бактериски популации, поврзани едни со други. Тие во биофилмот комуницираат помеѓу себе а нивниот опстанок зависи од pH на средината, кислородниот притисок како и специфичните нутритивни фактори. Сите други локални фактори (забен камен, ортодонтски аномали, лоши конзервативни полнења, лоши протетски реставрации, високи инсерции на френулумите, односно лигаментарните припои, трауматската оклузија др.), кои своето негативно дејство врз пародонтално-ткивниот комплекс го манифестираат преку обезбедување на погодни услови за создавање и задршка на денталниот плак, пореметување на нормалното физиолошко самочистење на забните површини, но и отежнато механичко чистење, поради создадените мртви простори условени најчесто од малпозицијата на забите и ортодонтската аномалија втора класа второ оделение.

Резултатите добиени од нашите испитувања за количината на присуството на денталниот плак кај испитуваните групи на пациенти, односно кај групата на пациенти без ортодонтски аномали и без промени на пародонтално-ткивниот комплекс (група А-контролна група) и групите со ортодонтски аномалии и иницијални промени од воспалително деструктивни карактер на пародонтот (група Б), и пациенти со ортодонтски аномалии и со клинички манифестни промени од воспалителен карактер (група Ц), покажаа дека просечните вредности ($x=1.587$) на индексот на денталниот плак кај испитаниците од групата Б, значајно е поголем, за $p<0.001$ ($p=0.000$) од просечните вредности ($x=0.257$) на индексот на денталниот плак кај испитаниците од групата А односно од групата на испитаници без ортодонтски аномалии и без видливи клинички промени на пародонтално-ткивниот комплекс. Исто така просечните вредности ($x=1.493$) на индексот на денталниот плак кај испитаниците од групата Ц, односно кај испитаниците со ортодонтски аномалии и клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонтално-ткивниот комплекс е

значајно поголем, $p<0.001$ ($p=0.000$) од вредностите добиени кај испитаниците од контролната група ($x=0.257$). Додека пак просечните вредности ($x=1.587$) на индексот на денталниот плак, кај испитаниците од групата Б за $p>0.05$ ($p=0.15$), незначајно е поголема од просечната вредност ($x=1.493$) на индексот на денталниот плак кај испитаниците од групата Ц. Слободно можеме да заклучиме дека ортодонтските аномалии (малпозиција, збиеноста и втора класа второ оделение -II/2) имаат значајна улога во акумулацијата и задршката на денталниот плак врз забните површини, како етиолошки ризик фактор во етиопатогенезата на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, што го потврдивме со добиените вредности на присуството на денталниот плак кај испитаниците од групата Б и Ц компарирани со вредностите на денталниот плак добиени од групата каде не постојат ортодонтски аномали (група А), Lorry (80), Ferahani (73), Boyd(74), Avanthigiatokor (23), Kessler (20), Balazi (12), Ericson (201), Feliu (202), Ferriera (203), Hallgren(2004).

Резултатите пак добиени за гингивалната инфламација, како последична клиничка реакција на присуството на денталниот плак и ризик факторот на испитуваните ортодонтски аномалии, покажаа значајни меѓугрупни разлики, имено за $F=559$ и $p<0.01(P=0.000)$ помеѓу вредностите на индексот на гингивалната инфламација кај испитаниците од групата Б и Ц во однос на групата А. Просечната вредност на индексот на гингивалната инфламација (IGI по Sillnes-Loe) од групата Ц значајно е поголема, за $p<0.01$ ($p=0.000$) од просечната вредност ($x=0.211$) на индексот на гингивалната инфламација на групата А. Просечната вредност ($x=1.562$) на индексот на гингивалната инфламација кај испитаниците од групата Ц за $p<0.01$ ($p=0.002$) значајно е поголемо од просечната вредност ($x=1.403$) на индексот на гингивалната инфламација кај испитаниците од групата Б.

Втората вариабла на клиничката презентација на гингивалната инфламација, индексот на гингивално крварење (IGK-Muchelman) исто така покажа значајни разлики помеѓу испитуваните групи. Имено, вредностите добиени за индексот на гингивалното крварење значајно е поголем кај испитаниците од групата Ц во однос на групата А за $p<0.01$, ($p=0.000$). Исто така таа разлика е евидентирана и за вредностите помеѓу групата Б и групата А за $p<0.01$ ($p=0.000$).

Третата клиничка вариабла, која е карактеристичен симптом на воспалително-деструктивните промени на пародонтално ткивниот комплекс е миграцијата на припојниот епител, (NPE) односно неговото напуштање на емајлово-цементната граница, и негово спуштање по должина на цементот на забот, чија позиција секако дека зависи од степенот на деструктивните промени на овој ткивен комплекс, за што се определивме да го проследивме во нашите испитувања. Нашите резултати добиени за степенот на миграцијата на припојниот епител, покажаа статистички значајни разлики кај испитуваните групи, односно таа разлика е значајна помеѓу вредностите добиени помеѓу групите А и Б, како и помеѓу групите А и Ц и за $p<0,01$ ($p=0.000$).

Резултатите пак добиени од дескриптивната статистика, односно анализа за патолошките збиднувања во коскенто ткиво при воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс исто така покажаа меѓугрупни разлики кои имаат статистичка значајност ($p=0.001$).

Просечната вредност на коскена ресорпција изразена преку индексот ресорпција на коскените структури (IKR-Miller-Pelzer), кај групата Ц е значајно поголема од просечната вредност на индексот на коскена ресорпција од групата А, односно контролната група ($P=0.000$). Исто така значајна разлика во однос на индексот на коскената ресорпција (IKR-Miller-Pelzer), евидентиравме и помеѓу групите Б и Ц ($p=0.000$).

Анализирајќи ги и споредувајќи ги резултатите од четирите варијабли (IGI-Loe-Sillnes; IGK-Muchellman; NPE; IKR-Miller-Pelzer), инфламација, крварење, висината на поставеноста на припојниот епител и коскената ресорпција, како варијабли на клиничката презентација на патолошките случаувања во пародонтално ткивниот комплекс, слободно можеме да заклучиме дека овие варијабли се во комплетна зависност од присуството на варијаблата на денталниот плак. Но исто така од направената дескриптивна статистичка анализа на присуството на денталниот плак кај испитуваните групи јасно може да се согледа улогата и значењето на ортодонтските аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2), во акумулацијата на денталниот плак односно нивното значење како ризик фактор во патогенезата на

иницирањето и прогресијата на воспалително деструктивните процес на пародонтално-ткивниот комплекс. Ваквото негативно влијание на двете споменати ортодонтски аномалии го објаснуваме со отежнатото физиолошко самочистење но и отсуството на нормалната физиолошка стимулација на пародонталните ткива, пречки при механичкото отстранување на денталниот плак од мртвите простори особено создадени при тескобата на забите, при што најголем дел од денталниот плак останува во маргиналниот дел на гингивата, каде се и иницира патолошкиот процес (горните редови од припојниот епител и епителот на седлото на интерденталната папила), како " locus minoris resistance".

Резултати кои што ги добивме за улогата на ортодонтските аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2), та) како ризик фактор во иницирањето и прогресијата на воспалително-деструктивните промени на пародонталниот-ткивен комплекс изразен преку: индексот на денталниот биофилм IDP-Sillnes-Loe), индексот на гингивалната инфламација (IGI-Loe-Sillnes), индексот на гингивалното крварење (IGK-Muchleman), нивото на припојниот епител (NPE) и коскената ресорпција (IKR-Miller-Pelzer) се во согласност со резултатите добиени од страна на Maeda (16), Balazi (17), Kessler (20), Lundestrum (21), Avanthigiatokar (22) и Duborg (24).

Иницираниот процес од страна на денталниот плак најчесто е од инфламаторно дегеративен карактер а клинички се презентира со гингивална инфламација односно со гингивит или со пародонтална болест. Денес нема сомневање дека пародонталната болест преставува најфрекментно заболување. Нивната фреквентност според "Белградската школа ", кај испитаниците над 18 години изнесува 84.6%. Од овој процент кај 44.8% евидентирано е присуство на длабоки пародонтални цебови, благ степен на деструкција на пародонтално-ткивниот комплекс евидентирано е кај 14.1% а средна деструкција кај 20.1% и изразен степен на деструкција авторите евидентираат кај 10.4% од испитуваниците, Popovic (206).

Секако дека воспалително-деструктивниот процес на пародонтално-ткивниот комплекс, според неговата застапеност кај популацијата на земјината

топка, преставува значаен и озбilen медицински проблем анализиран од економски и социјален аспект.

Према резултатите кои што ги добивме од направените испитувања, јасно покажуваат дека доминантна улога во етиопатогенезата на воспалително-деструктивниот процес на пародонтално-ткивниот комплекс му припаѓа на денталниот плак односно на микроорганизмите од денталниот плак, посебно на *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, и нивните метаболни продукти (ензими, токсини, нискомолекуларни соединенија, алергени). Но степенот на деструкција на пародонтално-ткивниот комплекс е последична интеракција нз микробиолошките фактори и имунолошкиот одговор на домаќинот, Wolf (207).

Тргнувајќи од фактот дека слободните радикали имаат активно учество при оштетување на ткивато при разни инфламаторни процеси, Chapple (149), и соработниците го потенцираат фактот дека тие можат да имаат значајна улога и при воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс. Односно во тек на процесот на инфламацијата доаѓа до активација на полиморфонуклеарите, моноцитите и макрофагите и се покренува респираторна експлозија, која се карактеризира со зголемена кислородна потрошувачка, а со тоа и зголемена продукција на слободни радикали, меѓу кои и азотниот моноксид Anil (2004). Исто така во тек на развојот на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, како дел од имунолошкиот одговор на домаќинот на дејството на пародонтопатогените микроорганизми и нивните продукти се ослободуваат инфламаторни медијтори, кои ја овозможуваат хемотаксијата на одбрамбените клетки на местото на инфламаторниот процес. Во заштита на пародонтално ткивниот комплекс од патогените микроорганизми првата линија на одбрана ја чинаат полиморфонуклеарните леукоцити (PMN), кои со неоксидативни и оксидативни механизми ги неутрализираат и уништуваат микроорганизмите. Во неоксидативните механизми се вклучени протеолитичките ензими кои се ослободуваат од полиморфонуклеарните леукоцити (PMN), додека оксидативните механизми се представени со зголемена продукција односно хиперпродукција на слободни радикали. Овие високо реактивни молекули вршат

оксидативна модификација на бактериските клетки но истовремени и модификации на клетките на домаќинот, Dzukic (188).

Присуството на оксидативниот стрес во оралната празнина со воспалителни промени на пародонтално-ткивниот комплекс е предмет на голем број на истражувања. Биомаркерите на овие патолошки збиднувања во пародонтално-ткивниот комплекс можат да се анализират во течните медиуми (плунка и гингивална течност) и во гингивално ткиво, Ozmeric (209).

Гингивалната течност преставува трансудат од серумот, или почесто инфламаторен ексудат, кој се наоѓа во гингивалниот сулкус или гингивалниот односно пародонталниот цеб. Составните компоненти на гингивалната течност потекнува од домаќинот или од микроорганизмите од денталниот плак. Така во гингивалната течност се наоѓат молекули од крв, состојки кои водаат потекло од ткивата на пародонтално-ткивниот комплекс, како и клетките на инфламтаорниот имунолошки одговор на пародонтот. Од тука некои составни компоненти на гингивалната течност, меѓу кои ензимите и цитокините преставуваат значајни показатели на процесоот на инфламација, Cakic (2010).

Од друга пак страна плунката е секрет на трите пара големи плунковни жлезди, и голем број на мали плунковни жлезди, која е во непосреден и стален контакт со оралната лигавица и е од големо значање за одржување на оралната хомеостаза. Поради интимниот контакт со оралните ткива, плунката ги одржува сите физиолошки и патолошки процеси во нив, па затоа во нив можат да се докажат бројни биохемиски параметри, како показатели на патолошките збиднувања во пародонтално-ткивниот комплекс, Ozmeric (209), Cakic (210). Покрај локалното создавање на овие супстанци во оралната празнина, во плунката и гингивалната течност се наоѓат и молекули од системско потекло, односно од системската циркулација, и затоа плунката во некои случаи може да биде алтернатива за крвниот serum и плазма во поедини биохемиски, фармаколошки и токсиколошки анализи, Mandel (211), Maiamud (212), Streckfus (213).

Течноста во гингивалниот сулкус се зголемува при инфламаторни состојби на пародонтално-ткивниот комплекс, односно при инфламација на гингивата. Понатаму испитувањата покажуваат дека постои разлика во концентрацијата на

бројни маркери не само помеѓу нормална и инфламирана гингива, туку и помеѓу стимулирана и нестимулирана плунка. Од тука како многу поверодостоен маркер за процена на состојбата на пародонтално-ткивниот комплекс се зема гингивалното ткиво, во кое директно се одредува ослободувањето на бројните маркери и метаболни продукти, Ivanovski (214), Akalm(215), Todorovic (2016).

Тргнувајќи од методологијата на досегашните испитувања, се чини дека нема согласност за тоа кој медиум е најезактен и кој најдобро го покажува степенот на оксидативниот стрес во устата. Така Wei и соработниците (152), испитувајќи ја концентрацијата на малоналдехидот (MDA), како продукт на оштетување на липидите во гингивалната течност и плунката, добиени од пациенти со пародонтална болест и испитаници со здрав пародонт, нашол разлики само во гингивалната течност. Од друга пак страна Ibrahim и соработниците (197) кај пациенти со пародонтални цепови чија длабочина е над 6 mm не го детектира 6-OhdG во гингивалната течност и затоа тој дава предноста на плунката како медиум за одредување на овој маркер. Додека пак Akalin и соработниците наоѓа значајна корелација на маркерите на липидната пероксидација во плунката и гингивалниот флуид и авторите смеат дека овие два биолошки материјали имаат значајна улога како биомаркери при разни патолошки состојби. Но сепак повеќе автори се согласуваат дека гингивалната течност дава дијагностички информации за одредено место и одредени заби, што секако дека може битно да влиае на резултатите, имајќи во предвид дека пародонталната болест не ги зафаќа рамномерно сите заби па дури ни сите површини од еден исти заб. Од друга пак страна, плунката е репрезент на состојбата на целокупното орално здравје односно на сите заби. Исто така, гингивалната течност може да биде контаминирана со плунката, крвта или денталниот плак и добиените резултати од гингивалниот флуид да бидат компромитирани. Изборот на плунката како медиум има бројни предности како што е лесно и брзо собирање, во споредба со гингивалниот флуид. Но плунката као медиум, преку одредување на маркерите во неа, можат да укажат на одредени патолошки збиднувања. Но за поконкретна процена на метаболните нарушување при патогенезата на воспалително-деструктивните промени во пародонтално-ткивниот комплекс, сметаме дека поверодостоен медиум е гингивалното ткиво. бидејќи овде директно се одигруваат

патолошките збиднувања. И затоа маркерите на оксидативниот стрес кој се одигрува во гингивалното ткиво, односно азотниот оксид, цитокините и антиоксидантите се определиме да ги проследиме во гингивалното ткиво (како медиум каде директно се случува оксидативниот стрес) и плунката како медиум кој доаѓа во контакт со сите орални ткива па и ткивно-пародонталниот комплекс.

Како показател во оваа докторска дисертација на директните токсични оксидациони оштетувања на клетките и инхибирање на нивните ензими, вклучувајќи ги и ензимите на митохондриите и јадрото, ја проследивме концентрацијата на азотниот моноксид во гингивалното ткиво и плунката како медиум. Резултатите кои што ги добивме за присуството на азотниот оксид одредуван во двата медиуми, покажаа дека вредностите во гингивалното ткиво се повисоки во гингивалното ткиво од колку во плунката, што е и логично имајќи во предвид дека етиопатогенетските случајувања при воспалително-деструктивниот процес се одигруваат директно во пародонталноткивниот комплекс а плунката се јавува како секундарен медиум.

Просечните вредности на азотниот моноксид кај испитаниците од групата Ц, со клинички манифестни знаци на инфламаторно-деструктивни промени на ткивата од пародонтот и со ородонтски аномали (малпозиција, збиеност и втора класа второ одделение-II/2), се повисоки во споредба со просечните вредности на испитаниците од групата А, без ортодонтски аномалии и без промени на ткивата од пародонталниот комплекс. Имено просечната вредност ($x=14.334 \text{ mmol/l}$) на азотниот оксид, во гингивалното ткиво кај испитаниците од групата Ц за $p<0.001$ ($p=0000$), значајно е поголемо од просечната вредност ($x=4.156 \text{ mmol/l}$) на азотен оксид во гингивалното ткиво кај испитаниците од А групата, односно од контролната група. Просечната вредност на азотниот моноксид ($x=14.343 \text{ mmol/l}$), во гингивалното ткиво кај испитаниците од групата Ц за $p<0.001$ ($p=0000$), значајно е поголемо од од просечната вредност ($x=7.824 \text{ mmol/l}$), на азотен моноксид во гингивалното ткиво кај испитуваниците од групата Б односно од групата со иницијални клинички промени на пародонтално ткивниот комплекс и со ортодонтски аномалии. Просечната вредност ($x=7.824 \text{ mmol/l}$) на азотен моноксид од гингивалното ткиво кај испитаниците од групата Б за $p<0.001$

($p=0.000$), значајно е поголем од просечната вредност ($x=4.156 \text{ mmol/l}$) на азотен моноксид во гингивалното ткиво кај испитаниците од контролната група А.

Исто така добиените наши резултати за вредностите на азотниот моноксид во плунката покажаа статистички значајни разлики помеѓу испитуваните групи, односно помеѓу контролната група, групата на испитаници со иницијални клинички промени и клинички манифестни на пародонтално ткивниот комплекс, за $p<0.001$ ($p=0.000$).

Просечната вредност ($x=9554 \text{ mmol/l}$). На азотниот моноксид во плунката кај испитаниците од групата Ц за $p<0.001$ ($p=0.000$) значајно е поголемо од просечната вредност ($x=2.121 \text{ mmol/l}$) на азотен моноксид во плунката кај испитаниците од групата А. Просечната вредност ($x=9.544 \text{ mmol/l}$) на азотен моноксид во плунката кај групата Ц за $p<0.002$ ($p=0.000$) значајно е поголема од просечната вредност ($x=3.913 \text{ mmol/l}$) на азотен моноксид во плунката кај испитаниците од групата Б. Просечната вредност ($x=2.121 \text{ mmol/l}$) во плунката кај испитаниците од групата Б за $p<0.001$ ($p=0.000$), значајно е поголемо од просечната вредност ($x=2.121 \text{ mmol/l}$) на азотен оксид во плунката кај испитаниците од групата А.

Нашите добиени резултати за вредностите на азотниот моноксид, јасно укажуваат дека се зголемени вредности на истиот кај испитаниците со инфламаторно-деструктивни промени на пародонталниот комплекс во однос на контролната група, и тоа слободно можеме да кажеме дека овие вредности растат пропорционално со степенот на оштетување на ткивниот комплекс, односно со степенот на клиничката презентација на болеста. Во тек на оксидативниот стрес и создавањето на азотниот моноксид, карактеристично е тоа што, не само тој што делува патолошки врз ткивните супстрати, туку го помага и создавањето на азотниот (II) оксид, азотниот (IV) оксид и азоитниот (V) оксид, NO^+ , кои не се слободни радикали а функционираат како слободни радикали. Но при тие патолошко-биохемиски случаји, секако не можат да се исклучат и честичките кои не се слободни радикали, како што се: nitrozil ion- NO^+ , azotesta kiselina, HNO_2 , azot (III)oksid, $-\text{N}_2\text{O}_2$, peroksinitrit- ONOO^- I alkiloperoksinitrit- ROONO , а кои имаат значајна улога во оштетувањето на ткивните комплекси, Kheradmand (129),

Finkel (2017), Jovic (133). Прекумерното создавање на азотниот моноксид за време на еден воспалителен процес, во конкретниот случај за инфламаторно-деструктивниот процес на забнопотпорниот систем, и неговото неадекватно елиминирање, доведува до оштетувања на ткивата, затоа што тој брзо реагира со супероксидниот анјонски радикал и при тоа се создава реактивен пероксинитритски анјон (ONOO) за кој се претпоставува дека најмногу се создава во митохондриите. Пероксинитритниот анјон брзо се трансформира во пероксинитритна киселина, која се распаѓа преку низа реактивни интермедиери до нитрити и нитрати. При тоа пероксинитритната киселина доведува до оксидација на тиолните групи, нитрозирање на тирозинот и фенилаланинот Lin (219), пероксидација на липидите односно фосфолипидите и зголемување на пропусливоста на сите мембрани, кинење на аминокиселинските ланците на ДНК, нитрозирање и дезаминација на нуклеинските киселини, токсични ефекти врз нервните завршетоци и др. На тој начин, овие продукти доведуваат до несакани ефекти, односно до пореметување на функцијата на молекулата, а потоа на клетката, ткивото и органот, односно на забнопотпорниот орган. Maes (49).

Врз основа на сите досега изнесени патогенетски механизми на неговото штетно делување во прв ред оштетување на мембрanskите липиди на клетките, модификација на ДНК молекулата и протеините кои резултираат во промени на функцијата на клетките, ткивата и органите, се последица на семiperмеабилноста на клеточната мембрана и мембраниите на сите органели на клетките, васкуларен колапс на крвни садови, зголемената тромбоцитна агрегација, васкуларни промени, пролиферација на ендотелните клетки и неуродегенеративни промени. Ваквите оштетувања и функционални пореметувања резултираат во клиничка презентација на различни заболувања, во зависност од атакираното ткиво, реуматоиден артрит Pinto (221), Bozic (213), неуродегенеративни (Maes 49), миокардиални Zweller (214), шекерна болест, мултиплa склеероза, Tylor(215) и аутоимуни болести, Maes 49. Со други зборови слободно може да се каже дека не постои болест, која не е поврзана со дејството на азотниот моноксид, во која група се вбројуваат и воспалително-дегенеративните промени на пародонталните ткива.

Porrsattar и соработниците (161) ја одредуваат концентрацијата на азотниот моноксид во плунката кај испитаници со пародонтална болест и при тоа

укажуваат на огромното значење на азотниот моноксид и неговите деривати во деструкцијата на пародонтално-ткивниот комплекс, што се совпаѓа со нашите добиени резултати. Исто така авторите заклучуваат дек плунката како медиум е многу посензитивен за одредување на азотниот моноксид, од колку гингивалниот флуид. Како биомаркер, азотниот моноксид се користи и при кариозните лезии. Повеќе автори сметат дека азотниот моноксид може да има антибактериски ефект во однос на настанувањето на кариозната лезија, во услови кога не се надминати норманите физиолошки вредности на неговото присуство во плунката, Surdulovic (226).

Високата концентрација на азотниот моноксид исто така има и директен токсичен ефект врз клетките и врши директна инхибиција на нивните ензими, вклучувајќи ги и ензимите на митохондриите. Под влијание на азотниот моноксид може да дојде до модификација на цистеинскиот остаток, а модификацијата на специфичните цистеински резидуи, представуваат директна сигнализација за ROS и реактивната врста на RNS..

Токсичниот ефект на NO^+ , директно потекнува од неговата можност да учествува во производството на водородниот хидроксилен радикал (OH^+), кој е самиот штетен а чиј директен прекурсор е пероксинитритот. Ако се создаде повеќе NO^+ , тој се комбинира со слабо реактивниот оксиден анјонски радикал (O_2^-) и создава токсичен оксидативен слободен радикал, пероксинитритен анјон радикал Beckman (116), Everogly (128).

Повеќе автори како показател на оксидативното оштетување, го користат одредувањето на концентрацијата на 8-OHdG во плунката, гингивалниот флуид и крвта, како најпоуздан и најчест биомаркер. Тие евидентираат зголемени вредности на овој биомаркер во плунката кај пациенти со пародонтална болест, Saez (177), Predin (168), Kanner (157).

Canaki и соработниците (145), ја испитува корелацијата на клиничките знаци на пародонтално-ткивниот комплекс со 8-OHdG кај пациенти со пародонтална болест и добива позитивнаа корелација помеѓу длабочината на пародонталниот џеб и саливарниот биомаркер, што е во согласност со нашите резултати со таа разлика што ние како биомаркер на оксидативниот стрес го

користевме азотниот моноксид, кој покажа значајни сигнификантни разлики за добиениот параметар помеѓу трите испитувани групи или поточно кажано помеѓу контролната група, испитаниците со иницијални клинички промени на пародонтално-ткивниот комплекс, како и помеѓу контролната група и пациентите со изразени клинички промено од воспалително-деструктивен карактер на пародонтално-ткивниот комплекс. Значајност на разликите од добиените вредности евидентиравме и помеѓу испитаниците со иницијални и клинички манифестни промени на потпорниот апарат. Овие резултати сметаме дека се како последица на должината на траењето на болеста но и тежината на клиничките промени, имајќи во предвид дека при воспалително-деструктивните промени на забнопотпорниот орган, доаѓа до стимулација на проинфламаторните цитокини, пред се на TNF-alfa, што секако дека можат да доведат до хиперпродукција на реактивни кислородно-азотни слободни радикали од страна на полиморфо-нуклеарите и митохондриите и до создавање на еден затворен круг "*circulus vitiosus*".

Поред оксидативното оштетување на ДНК и оксидативното оштетување на липидите односно фосфолипидите во клеточните мембрани, неизбежно е и токсичното дејство на слободните радикали, како кислородните така и азотните. Наиме полинезаситените масни киселини представуваат главна цилјана молекула на слободните радикали, каде започнува процесот на липидната пероксидација, која се продолжува со бројни ланчани реакции, кои траат се до формирање на липиден хидроксилпероксид и алдехид. Акумулацијата на хидроксилпероксидот во плазма мембраниите и мембрани на органелите, доведуваат до промени на флуидноста на мембаната и така влијаат на активноста на трансмембранските ензими, транспортерите, рецепторите и другите мембрански протеини. Крајниот резултат на липидната пероксидација е промена на пропусливоста на мембраната, што доведува до нарушување на клеточниот метаболизам и клеточната хомеостаза, како и до смрт на клетката. Најпознат токсичен алдехид на липидната пероксидација е малоналдехидот (MDA) и 4-хидрокси- ноненалат (HNE), Kruideneir (227), Buonocore (228). Затоа бројни истражувања укажуват на фактот дека малоналдехидот може да биде поуздан индикатор за оксидативното оштетување на клетката во организмот, но и дека постои нејзино зголемување

при процесот на инфламација на гингивата, што секако го потврдува штетниот ефект на кислородно-азотните радикали, Predin (168). Исто така утврдено е дека HNE доведува до инхибиција на антиоксидативните ензими (глутатион пероксидазата, глутатион С-трансферазата, денатурација на протеините и оштетување на ДНК, Bosh (229), Spitz (230).

Испитувањата направени од страна на Wadinthong (23) и Canacki (148) покажале дека кислородно-азотните слободни радикали можат да ги оштетат и протеогликаните и нивните конституенти вклучувајќи го хијалуронот и колагенот. Тие можат да имаат различни ефекти на колагенот тип I, во *in vitro*, вклучувајќи ја фрагментацијата, полимеризацијата и оксидативната модификација, создавајќи молекули кои се склони кон протеолиза. Иако присуството на метаболитите на колагенот се резултат на комбинираното дејство на лизата од страна на домаќинот и бактериската колагеназа, сепак оксидативното оштетување може да има директен или индиректен допринос во неговото разградување. Освен тоа што колагенот може директно да биде нападнат од страна на слободните радикали, тој може да влезе во интеракција со производите на липидната пероксидација, менувајќи ја значајно функцијата на фибробластите. Исто така докажано е дека оксидативните промени кои настануваат во пародонтално-ткивниот комплекс, можат да ја успорат миграцијата на неутрофилните леукоцити, што може да биде важен фактор во патогенезата на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, Panajamathy (234). Како битен фактор во патогенезата на пародонтопатија се наметнува и улогата на слободните радикали и оштетувањата на инхибиторите на ткивните матрикс металопротеинази, Dove (232).

Иако ефектот на слободните радикали врз ресорпцијата на алвеоларната коска кај пациенти со пародонтална болест не се директно испитување, утврдено е да некои кислородни врсти (супероксиден анјон и водороден пероксид), може да доведат до создавање и активација на остеокластите, Waddington (23).

Поновите научни сознанија пак укажуваат на фактот дека кај пациентите со пародонтална болест не е само пореметена редокс рамнотежата локално во оралната празнин, туку реактивните облици на слободните радикали, произведени

во тек на пародонталната болест, дифундираат во крвта и доведува до оксидација на биомолекулите во крвта и при тоа настапува циркулаторен оксидативен стрес, со сите негативни последици, Dhorthe (26). Исто така некои автори нашле зголемени вредности на поедини маркери на оксидативниот стрес во крвта кај пациенти со пародонтална болест, додека Baltacioglu (96) и Akalin (178), укажуваат на статистички значајни разлики на тоталниот оксидативен стрес во крвта кај пациенти со пародонтопатија во споредба со контролната група. Но ваквите испитувања се многу малку а нивните резултати се често спротиставени и недоволно јасно формулирани, за да може да се изведаат правилни заклучоци, Balatilogul (96).

Исто така слободните радикали се смета дека доведуваат до активација на цитокините, кои го потврдија и нашите резултати кои покажаа зголемени вредности на TNF-alfa во плунката и гингивалното тиво кај испитаници со иницијални клинички промени од воспалителен карактер на гингивалното ткиво, но и кај оние со клинички манифестни промени на пародонтално-ткивиот комплекс, во однос на испитаниците со клинички здрав потпорен апарат. Имено просечната вредност на TNF-alfa во гингивалното ткиво кај испитаниците со клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонтно ткивиот комплекс е значајно поголема од добиените вредности за TNF-alfa во гингивалното ткиво добиено од испитаниците без видливи клинички промени од воспалителен карактер на гингивата, за $p<0.001$ ($p=0000$).

Значајни разлики во вредностите за TNF-alfa во гингивалното ткиво добивме и помеѓу групите од испитаниците со иницијални и клинички манифестни промени на забнопотпорниот систем, за $p<0.001$ ($p=0000$). Уште поизразени разлики помеѓу просечни вредности за TNF-alfa евидентираме помеѓу вредностите добиени од испитаниците без клинички знаци на било какви промени на гингивата, во однос на оние добиени од испитаниците со клинички манифестна пародонтална болест, $p<0.001$ (0000).

Во плунката пак, исто така постојат статистички значајни разлики во добиените вредности за TNF-alfa помеѓу сите три испитувани групи, за $F=281.93$ и $P<0.01$ ($P=000$).

Просечната вредност на TNF-alfa ($x=24.69\text{pg}/\text{mg}$) во плунката значајно е поголема кај испитаниците од групата Ц за $p<0.001$ ($P=0000$), од просечната вредност ($x=2.5777\text{pg}/\text{mg}$) на TNF-alfa во плунката од испитаниците од групата А, односно контролната група.

Просечната вредност ($X=24.695\text{pg}/\text{mg}$) на TNF-alfa во плунката кај испитаниците од групата Ц, $P<0.001$ ($P=0000$) значајно е поголема од просечната вредност ($x=4.901\text{ pg}/\text{mg}$) на TNF alfa во плунката кај испитаниците од групата Б.

Просечната вредност ($4.901\text{pg}/\text{mg}$) на TNF-alfa во плунката кај испитаниците од групата Б за $P<0.05$ ($P=0.08$), незначајно е поголема од просечната вредност на TNF-alfa во плунката ($x=2.577\text{ pg}/\text{mg}$) од групата А, односно од контролната група.

Од резултатите кои ги добивма за овој цитокин како во гингивалното ткиво, така и во плунката, односно, значајните разлики на добиените вредности од сите испитувани групи, јасно се потенцира улогата на TNF-alfa иницијацијата и прогресијата на инфламаторните и ткивнодеструктивните процеси на пародонтот. Незначајни се само разликите за TNF-alfa во плунката помеѓу контролната група и испитаниците со иницијални промени на инфламација на гингивата, за разлика од гингивалното ткиво каде и овие разлики се статистички значајни, што сметаме дека е и логично, бидејќи сударот помеѓу бактериите од денталниот плак и имунолошкиот одговор, директно се одигруваат во крзното од гингивалниот епител, каде се присутни полиморфонуклеарните леукоцити и макрофагите, како прва одбрамбена линија. А во плунката како медиум, постои разлика помеѓу вредностите за TNF-alfa од контролната група и испитаниците со иницијална гингивална инфламација, кој не е статистички значајна, што сметаме таа преставува секундарен контејнер за овој инфламаторен цитокин, кој се ослободува од гингивалното ткиво. Преку сопствени истражувања, Stefanovska и соработниците (235) дошле до констатација дека нивото на TNF-alfa во гингивалниот флуид се зголемува прогресивно со степенот на инфламаторно деструктивниот процес на потпорниот систем и разликите помеѓу испитуваните групи се статистички значајни. За разлика од резултатите кои ние ги добивме за TNF-alfa во плунка помеѓу контролната група и пациентите со иницијални

промени на гингивална инфламација кои не се статистички значајни, таа евидентира значајни разлики на TNF-alfa во гингивалниот флуид помеѓу двете испитувани групи. Сметаме дека ова разлика е како резултат на фактот што гингивалниот флуид е во непосреден контакт со гингивалното ткиво и ескрецијата на TNF-alfa од гингивалното ткиво прво дифундира во гингивалната течност а потоа во плунката. Кај испитаниците со клинички манифестни промени на пародонтално-ткивниот комплекс од воспалително-деструктивни промени, резултатите се скоро идентични, затоа што нивото на TNF-alfa се зголемува прогресивно со тежината на болеста. Евидентираното пониско ниво на TNF-alfa во испитуваните медиуми кај контролната група, потврдува дека цитокините се проминентни актери на нормалната ткивна хомеостаза, Okada (236). Слични резултати за концентрацијата на TNF-alfa во гингивалното ткиво кај испитаници без промени на гингивата и со инфламаторни промени на пародонталниот комплекс, кај пушачи и непушачи евидентира и Mindova (237).

Но, TNF-alfa како цитокин кој е многу значаен во инфламаторниот одговор на домаќинот има и значајна улога во регулирање на коскените структури преку клетките од периодонталниот лигамент, кои ги модулираат остеобластите, преку влијанието на колагеназата, протеогликаните и простагландините, Scott (238), Timmernerman (239).

Повисоките вредности на овој цитокин во гингивалното ткиво од пациенти со промени на пародонтално-ткивниот комплекс, укажуваат на фактот дека заболениот пародонт може да служи како контејнер или резервор за цитокини и простагландини, кои навлегуваат во крвта односно циркулацијата и на тој начин се одржуваат системските реакции. Испитувањата покажуваат дека кај пациенти со пародонтална болест забележано е зголемено ниво на циркулаторни проинфламаторни медијатори како што се: TNF-alfa, IL-1, IL-6, кои во налети вршат оштетување на ендотелот на крвните садови, Fentoglu (240), Loos (241). Циркулаторните цитокини индуцираат системски инфламаторен одговор и синтеза на С- реактивен протеин (CRP), кој се смета како најзначаен ризик фактор за кардиоваскуларните заболувања. Се претпоставува дека пациентите со пародонтална болест имаат 1.2 пати поголем ризик за настанување на кардиоваскуларни заболувања и 2.9 пати поголем ризик за настанување на инфаркт на миокардот

(234). Денес е познато дека атеросклерозата, која предходи со исхемични промени на срцето и мозокот, преставуваат инфламаторни болести на кои има влијание хроничната системска инфламација (235). Освен тоа системската инфламација е поврзана и со појава на диабетес од типот 2 а различните инфламаторни медијатори, како што се TNF, IL-6 и CRP, можат да индуцираат инсулински инфламаторни влијанија и влошување на метаболната контрола на шекерната болест (236). Исто така денес се смета дека системските болести влијаат на пародонтално-ткивниот комплекс, но во поново време се повеќе се зборува за можноста дека пародонталната болест има влијание за системското здравје, но врската на кој начин тоа се одигрува се уште не е добро позната, но се смета дека инфламаторните промени на пародонтално-ткивниот комплекс ја зголемува склоноста кон системски болести преку транзиторната бактериемија од пародонталните џебови и навлегување на микроорганизмите и нивните продукти во крвотокот. Наиме субгингивалниот дентален биофилм преставува стален извор на грам негативни бактерии и нивните продукти, пред се на липополисахариди, кои имаат пристап во подлабоките пародонтални ткива и во системската циркулација. Единствена бариера помеѓу биофилмот и крзното односно сврзнатото ткиво е епителот од пародонталниот џеб. Плажите на тенкиот и често улцериран епител го овозможуваат продорот на бактериите во сврзнатото ткиво и крвните садови и од тука го манифестира својот патолошки ефект врз разни ткиво и орган (226).

Резултатите кои што ги добивме за тумор некротизирачкиот фактор укажуваат на фактот дека тие имаат двојна улога во патогенетските случаувања во пародонталните ткива односно имаат значајна улога како во имунолошкиот така и во воспалителниот одговор на пародонталните ткива. Тие се создаваат во активираните макрофаги под влијание на ендотоксините, алергените и предизвикуваат секреирање на други цитокини, фактори на раст и азотен моноксид, агрегација на тромбоцитите, активација на неутрофилите, ослободување на протеолитички ензими, кои сите заедно доведуваат до оштетување на ткивата од пародонтот.

Во биолошките системи слободните радикали, кога се ствараат во мали количини, како нуспродукти во клетките, во тек на метаболизамот (оксидативна

фосфорилација во митохондриите, така нареченото ткивно дишење, оксидациска хидроксилирација во микрозомите, аутооксидација на различни молекули, фагоцитоза во леукоцитите, оксидо-редукциски процеси и др), не предизвикуваат патолошки оштетувања на клетките, органите и ткивата. Во тек на еволутивниот развој организамот воспоставил специфичен одбрамбен систем, кој го штити од евентуални штетни дејства на слободните радикали и тој систем е наречен антиоксидативен. Према природата и начинот на делување они се поделени во две групи: ензимски (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза и др) и неензимски (глутатион, вит А, Ц, Е, албумини, церуроплазмин, трансферин, билирубин, мокрачна киселина и др).

Се додека постои рамнотежа помеѓу продукцијата на слободните радикали и антиоксидативната заштита, слободните радикали не го манифестираат нивниот штетен ефект. Прекумерното создавање на слободните радикали, изнад физиолошкото ниво или намалување на антиоксидативната заштита, доведува до оксидативно оштетување на ткивата познато како оксидационо-азотен стрес, кое го потврдивме и со нашите резултати, преку зголемената концентрација на азотниот моноксид во гингивалното ткиво и плунката добиена од пациенти со воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс во однос на испитаниците со здрав пародонт. Но резултатите кои што ги добивме за вредностите на каталазата и глутатион пероксидазата, како преставници на ензимската антиоксидативна заштита на клетките, ткивата и органите во гингивалното ткиво и плунката, покажаа значајно пониски вредности кај материјалот кој што го добивме од пациентите како со иницијална така и со клинички манифестно оштетување на пародонталните ткива во однос на контролната група.

Просечните вредностите добиени за каталазата во гингивалното ткиво помеѓу испитуваните групи се статистички значајни, односно за $F=138.30$ и $p<0.001$ ($p=0.000$). Највисоки вредности за каталазата добивме кај контролната група ($x=0.846$ kU/mg) а најниски кај испитаниците со клинички манифестни промени на пародонтално ткивниот комплекс ($x=0.260$ kU/mg) и тие разлики се виоко статистички значајни $p<0.001$ ($p=0.000$). Понатаму слободно можеме да кажеме врз основа на добиените резултати дека добиените вредности за

испитуваниот ензим се во пропорционален сооднос со степенот на оштетување на пародонтално-ткивниот комплекс, имено просечната вредност на каталазата кај испитаниците со иницијални промени на пародонталноткивниот комплекс ($x=0.490 \text{ kU/mg}$) се статистички значајно повисоки $p<0.001$ ($p=0.000$), од просечните вредности кај испитаниците со клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер ($x=0.260 \text{ kU/mg}$).

Меѓугрупните разлики за активноста на каталазата во плунката, исто така покажаа статистички значајни разлики за $F=176.47$, $p<0.001$ ($p=0.000$). И во плунката како медиум највисоки вредности евидентиравме кај контролната група во однос на групите кои беа со воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс. Исто така значајни разлики евидентиравме и помеѓу груите со иницијални и клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонталните ткива, $p<0.001$ ($p=0.000$).

Пониските вредности на каталазата во плунката и гингивалното ткиво кај испитаниците со воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс во однос на контролната група сметаме дека е како последица на нејзината зголемена потрошувачка, поради зголеменото создавање на слободните радикали , или поточно кажано зголемената продукција на водороден пероксид од страна на леукоцитите, условени од интерреакцијата на микроорганизмите од денталниот плак и имунолошкиот одговор на домаќинот. Овој ензим најмногу е присутен во пероксизомите, кој во физиолошки услови го спреучва создавањето на водородниот пероксид и истиот го разградува до вода и молекула на кислород. Неговата активност се зголемува при зголемена продукција на водороден пероксид и при тоа се смета дека зема активно учество при детоксикација на ткивата, најчесто во почетокот на патолошките збиднуваа во ткивата на пародонтот.Sculley (147), Bock (243). Овие наши испитувања се во согласност со испитивањата направени од страна на Scibor (198), Maimud (2011), Mandel (2012).

Поголема група на автори пак го одредуваат вкупниот антиоксидативен капацитет на плунката и гингивалниот флуид, и докажуваат дека тој е намален кај пациенти со пародонтална болест во однос на контролната група ,што пак преставува уште една потврда за нашите резултати за активната на каталазата,

која исто така партиципира во вкупниот антиоксидативен капацитет, кај испитуваните групи, Todorovic (242), Baltacioly (96), Akalin(178), Aklam (2015), Kim (105).

Но бидејќи пародонталната болест е заболување кое има хроничен тек и трае доживотно со помали и поголеми ремисии, се определивме да преку долгорочното дејство на глутатион пероксидаза го процениме антиоксидативниот капацитет на гингивалното ткиво и плунката.

Меѓугрупните разлики кои што ги добивме од вредностите за активноста на глутатион пероксидазата во гингивалното ткиво се статистички значајни имено за $F=162.65, p<0.001$ ($p=0.0000$.), и овој ензим во однос на испитуваните групи, најголем активност покажа кај контролната група, одноно кај испитаниците со здрав пародонт. Вредностите се многу пониски кај испитаниците со иницијална и клинички манифестни промени на пародонтаните ткива од воспалителен карактер и тие разлики се статистички значајни $p<0.001$ (0.000). И овде како и кај активноста на каталазата евидентираме присуство на пропорционален сооднос на активноста на ензимот со степенот на тежината на болеста, имено постои значајна разлика помеѓу вредностите добиени за глутатион пероксидазата кај испитаниците со иницијална и клинички манифестни промени на пародонталните ткива, за $p<0.001$ ($p=0.0000$). Резултатите добиени за активноста на глутатион пероксидазата во плунката од испитуваните групи, ги следат оние од гингивалното ткиво, чија основна функција е да изврши редукција на водородниот пероксид, продукт на микроорганизмите од оралната празнина, но во исто време ги редуцира и липидните хипероксиди до соодветни алкохоли. Глутатион пероксидазата обезбедува механизам на детоксикација на пероксидите во живите клетки. Оваа реакција игра клучна улога во заштита на клетките од оштетување од страна на слободните радикали, кои се резултат на разградување на пероксидите, кои се добиваат при липидната пероксидацијана на мембраните. И каталазата и глутатион пероксидазата се ензими со улога за безбедно разградување на пероксидите, при што каталазата главно е лоцирана во пероксозомите и делува врз водородниот пероксид, а глутатион пероксидазата се среќава скоро секаде и негови супстрати се водородниот пероксид и хидропероксидите на масните киселини ослободени од мембрanskите фосфолипиди. Во физиолошки услови

глутатион пероксидазата е по активна од каталазата. Значењето на глутатион пероксидазата е посебно во митохондриите, каде што е отсутна каталазата и е критичен во одбраната од физиолошки и патолошки генериран оксидативен стрес, Fernandez-Checa (245). Силниот оксидативен стрес го троши клеточниот глутатион (GSH), Meister (246). Во однос на неговата антиоксидативна улога, глутатионскиот статус (количеството на глутатион и неговата редокс состојба) ја рефлектира способноста на организамот да се спрavi со реактивните форми на кислород и азот и да го лимитира оксидативниот стрес. Променет глутатионски статус е континуирано забележуван кај акутниот или хроничниот оксидативен стрес, поврзан и со нормални и патолошки состојби Sen (247).

Нашите добиени резултати за активноста на глутатион пероксидазата во гингивалното ткиво и плунката кај пациенто со иницијални и клинички промени се во согласност со резултатите на бројни други истражувања презентирани од страна на Njalson (185), Richman (186), Kan-Haften (187). Сметаме дека намалувањето на активноста на каталазата и глутатион пероксидазата во однос на контролната група се последична реакција на нивната зголемена активност со цел да се неутрализира оксидативниот стрес односно да се изврши неутрализација на новосоздадените слободни радикали. Во прилог на оваа објаснување е и фактот дека намалувањето на активноста на овие два ензима е пропорционално со степенот на оштетување на ткивата на пародонтот.

Направената статистичка анализа за корелативните односи помеѓу испитуваните клинички и биохемиски анализи не покажа некоја посебна значајност имајќи во предвид дека секој организам е индивидуален имунолошки одговор наспроти дејствот на микроорганизмите од денталниот биофилм.

ЗАКЛУЧОЦИ

ЗАКЛУЧОЦИ

Следејќи ги поставените цели на овој труд, по анализата на резултатите добиени од клинички и биохемиски испитувања, за улогата на ортодонтските аномалии (малпозиција, збиеност и втора класа второ одделение-II/2), како ризик фактор во иницирањето и прогресијата на инфламаторно деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, можеме да ги извлечеме следните заклучоци:

1. Ортодонтските аномалии (малпозиција, збиеност и втора класа второ одделение-II/2), можат да се сметат како ризик фактор во етиопатогенезата на воспалително-деструктивните промени на пародонтално-ткивниот комплекс, индиректно, преку создавање на услови за акумулирање и задршка на денталниот плак, условено од создадените мртви простори кај овие аномалии, кои во исто време го отежнуваат како физиолошкото така и механичкото отстранување на денталниот биофилм, кој ја има доминантата улога во метаболно-патогенетските случаувања во овој ткивен комплекс.
2. Резултатите добиени за присуството на денталниот плак, изразени преку индексот на Loe-Sillnes, се статистички значајно повисоки кај испитаниците со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и втора класа второ одделение-II/2), во однос на оние без ортодонтски аномалии, за $F=472.68$ и $p<0.001$ ($p=0.000$). Со овие резултати го потврдуваме фактот за влијанието на овие ортодонтски аномалии, не како примарен, туку, како дополнителен индиректен ризик фактор во етиопатогенезата на воспалително деструктивните процеси во ткивата од пародонталниот комплекс, при што доминантната улога при овие случаувања му припаѓа на денталниот биофилм или поточно на специфичните периопатогени микроорганизми и нивните метаболни продукти.
3. Значајни статистички разлики кај испитуваните групи на пациенти со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа

второ одделение - II/2), та), и испитаниците без ортодонтски аномалии, кои ја преставуваа контролната група, евидентиравме и при анализа на клиничките промени на пародонтално ткивниот комплекс, изразени преку соодветните индекси:индекс на гингивална инфламација (IGI Loe-Sillnes); индекс на гингивално крварење IGK-Muchelman; нивото на припоен епител-NPE; и индекс на коскена ресорпција-IKR-Miller-Pelzer;

4. Разликите во вредностите добиени за инфламаторните промени на гингивата изразени преку индексот на гингивална инфламација (IGI Sillnes-Loe), покажаа статистички значајни разлики меѓу трите испитувани групи, контролната, испитаниците со ортодонтски аномалии (малпозиција, збиеност и малоклузија втора класа второ одделение - II/2), со иницијани и клинички манифестни промени на ткивата од пародонталниот комплекс за $F=559.06$ и $p<0.001$ ($p=0.000$)
5. Меѓугрупните разлики во вредностите добиени за индексот на гингивално крварење се статистички значајни за $F=337.76$ и $p<0.001$ ($p=0.000$), што е и логично следејќи ги значајните разлики во вредности на испитуваните групи за индексот на гингивалната инфламација, бидејќи крварењето како симптом е израз на инфламаторниот процес кое се одигрува во ткивните структури на пародонтот.
6. Разликите помеѓу вредностите добиени од трите групи на испитаници, во однос на нивото на припојниот епите (NPE) се статистички значајни за $p<0.001$ ($p=0.000$), кои во исто време го презентира и степенот на тежината на воспалително-деструктивите промени во пародонталните ткива, поткрепени со статистички значајните разлика помеѓу двете групи на испитаници и со ортодонтски аномали и со иницијални и клинички манифестни промени на ткивата, $p<0.001$ ($p=0.000$)
7. Индексот на коскената ресорпција, изразен преку IKR Miller-Pelzer, покажа значајни разлики помеѓу резултатите добиени од контролната група, испитаниците без ортодонтски аномалии и без клиники видливи промени, од воспалително-деструктивен карактер, и оние со ортодонтски

аномалии и иницијални и клинички манифестни промени, верифицирани клинички и рентгенолошкиот, за $p<0.001$ ($p=0.000$).

8. Азотниот моноксид во гингивалното ткиво добиено од испитуваните групи покажа статистички значајни разлики за $F=171.01$ и $p<0.01$ ($p=0.00$), односно, просечните вредностите на азотен моноксид добиени кај испитаниците со клинички манифестни знаци на воспалително-деструктивни промени на пародонтално-ткивниот комплекс ($x=14.343 \text{ mmol/l}$), се повеќе од три пати поголеми од просечните вредности во гингивалното ткиво од контролната група ($x=4.156 \text{ mmol/l}$). Исто така јасно е забележлива разликата во вредностите на азотниот моноксид кај испитаниците со иницијални ($x=7.824 \text{ mmol/l}$) и клинички манифестни промени ($x=14.343 \text{ mmol/l}$). на забнопотпорните ткива. Сето тоа ја потенцира улогата на азотниот моноксид не само во инициирањето туку и во прогресија на болеста.
9. Вредностите за азотниот моноксид се пониски во плунката во споредба со гингивалното ткиво, што е и логично, имајќи во предвид дека интеракцијата меѓу микроорганизмите и одбрамбените клетки односно полиморфонуклеарите, макрофагите, или имунолошкиот одговор на домаќиот се случува во крзнатото. Но сепак азотниот моноксид покажа сигнификантни меѓугрупни разлики и во плунката, за $F=449.69$ и $P<0.01$ ($p=0.00$).
10. Високите вредности на азотниот моноксид во гингивалното ткиво и плунката од испитаниците со воспалително-деструктивни промени на ткивата од пародонтот е како последица на респираторната експлозија, условена од интеракцијата на периопатогените микрорганизми од денталниот плак и одбраната на организамот преку полиморфонуклеарите, макрофагите и моноцитите, кои ја чинат првата одбрамбена линија, кои со неоксидативни и оксидативни механизми се спротиставуваат односно се бораат да ги уништат микрорганизмите, како инициатори на патолошките промени во ткивата. Со неоксидативните механизми се прави обид да со протеолитичките ензими од

полиморфонуклеарите се уништат бактериите, додека оксидативните преставени се со хиперпродукција на слобидни радикали, кои вршаат оксидативна модификација на бактериските клетки но во исто време и оксидативна модификација на биомолекулите на домаќинот.

11. Високата концентрација на азотниот моноксид има директен токсичен ефект врз клетките, преку инхибиција на ензимите на митохондриите и јадрото, липидна пероксидација на фосфолипидите од мембраниите на клетките, фрагментација и инактивација на бројни регулаторни протеини и др, при што сето тоа доведува до дисфункција на клетката и до нивна смрт.
12. Меѓугрупната разлика за TNF-alfa во гингивалното ткиво се значајни, за $F=258.29$ и $p<0.01$ ($p=0.000$). Имено просечните вредности за TNF-alfa кај испитаниците со клинички манифестни промени на пародонтално-ткивниот комплекс ($x=35.283\text{pg}/\text{mg}$), е за четири пати повисока од контролната група, ($x=8.430\text{pg}/\text{mg}$) односно од испитаниците без промени на пародонтот, и таа разлика е значајна, $p<0.001$ ($p=0.000$). Статистички значајни разлики се евидентирани и помеѓу контролната група и групата на испитаници со иницијални промени на пародонтално ткивниот комплекс, $p<0.001$ ($p=0.000$)
13. Значајни меѓугрупна разлика за TNF-alfa, евидентиравме и во плунката како медиум, за $F= 281.91$ $p<0.01$ ($p=0.00$). Статистички значајни разлики се евидентирани помеѓу испитаниците со иницијални промени на пародонталните ткива од воспалителен карактер, $p<0.001$ ($p=0.000$), помеѓу контролната група и испитуваната со клинички манифестни знаци од воспалителен деструктивен карактер на пародонталните ткива, $p<0.01$ ($p=0.000$). Постои значања разлика и помеѓу испитаниците со иницијална и клинички манифестни промени од воспалително-деструктивен карактер на пародонтот, $p<0.001$ ($p=0.000$), што укажува на пропорционалноста на вредностите на овој цитокин со степенот на оштетувањето на ткивата на пародонталниот комплекс.

14. Зголемените вредности на TNF-alfa, кај испитаници со иницијални и клинички манифестни промени на ткивата од пародонтот, во однос на контролната група, го потврдува имунолошкиот одговор на одбрамбените клетки на домаќинот наспроти дејството на микрорганизмите од денталниот плак, одговорни за иницирањето и клиничката прогресија на воспалително-деструктивните промени на пародонталните ткива.
15. Вредностите за активноста на каталазата во гингивалното ткиво помеѓу испитуваните групи е статистички значајни, за $F=138.30$ и $p<0.001$ ($p=0.000$). Меѓугрупните разлики се статистички значајни и во плунката како медиум, за ($F=176.47$ $p<0.01$) $p=0.00$)
16. Значајни разлики помеѓу испитуваните групи, како во гингивалното ткиво, за $p<0.001$ ($p=0.000$), така и во плунката $p<0.001(0.000)$ евидентиралме и за активноста на глутатион пероксидазата.
17. Намалувањето на активноста на каталазата и глутатион пероксидазата, како ензимски преставници на антиоксидативната заштита, во гингивалното ткиво и плунката кај пациентите со алтерираните ткива од пародонтонтот, сметаме е дека како резултат на зголемена нивна потрошувачка, условено од зголемената концентрација на пероксидите, односно слободните радикали, во конкретниот случај азотниот моноксид.
18. Врз основа на добиените резултати слободно можеме да кажеме дека слободните радикали и оксидативниот стрес имаат важна улога во иницирањето и прогресијата на воспалително-деструктивните промени на ткивата од пародонтот.
19. Се додека постои рамнотежа помеѓу нивото на слободните радикали и антиоксидативната заштита на пародонталните ткива и плунката, интегритетот на пародонталните ткива е сочуван. Во моментот кога ќе настане пореметување на таа рамнотежа се манифестира патолошкото дејство на слободните радикали (липидна пероксидација, кинење на ДНК ланецот, оксидација на нуклеинските бази и др,), при што доаѓа до

морфолошко-функционални промени на клетките од пародонталноткивниот комплекс..

ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ellison SA. *Oral bacteria in periodontal disease*. J Dent Res 1970;39 (sup):198-202
2. Genco RJ, Evans RT, Ellison S, *Dental Research in microbiology with emphasis on periodontal disease*. J Am Assoc 1969;78:1016-1026
3. Socransky SS. *Microbiology of periodontal disease-Present status and future consideration*. J Periodontol 1977;40:550-554.
4. Ainamo I, Ainamo A. Partial studies of the severity and prevalence of periodontal disease. Int Dent J 1985;35:322=6
5. Mars PD, Bradshaw DJ. *Microbiological effects of new agents in dentifrices for plaque control*. In Dent J 1993; 43:399-406
6. Dimitrijevic B. *Klinicka parodontologija*. Zavod za udzbenike, Beograd, 2011.
7. Clark W, Loe H. *Mechanism of initiation and progression of periodontal disease*. Periodontology 2000, 1993;2:72-82.
8. Hafajee AD, Socransky SS, Smith JY, Dibrat S, *Relationship of baseline microbial parameters to future periodontal attachment loss*. J Clin Periodontal 1991;18:729-739
9. Moore WEC, Moore LH, Ranney RR, Smibert RM, *The microflora of periodontal sites showing active destructive progression*. J Clin Periodontol 1991;18:729-744
10. Genco RJ, *Host Response in Periodontal Disease: Current concepts*. J Periodontol 1992;63:338-355.
11. Tonetti MS. *Etiology and pathogenesis*. In: Lang NP, Karring T (eds). Proceedings of the 1-st European Workshop in Periodontology Berlin: Quintessence, 1993:54-80
12. Williams R. *Periodontal disease*. New Engl Med 1990;322:373-382
13. Page RD, *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease*. J Periodontal Res 1991;26:230-242

14. Offenbacher S. *Periodontal disease.Pathogenesis*.Ann Periodontol 1966;1:821-878
15. Seymor GJ.*Importance of the host response in the periodontium*.J Clin Periodontol 1991;18:421-426
16. Maeda S,Maeda Y,Ono Y,Nakamura K,,Matsui T.*Interdisciplinary approach and onortodontic options for treatment of advances of periodontal disease and malloclusion:a case report*.Quintessece Int.2007;38(8):653-62
17. Balazi I.*Ortodontskite anomalii I nivniot tretman-mozzen rizik faktor na gingivalnata inflamacija*.magisterski trud 2012,Skopje.
18. Wang SY,Yang Y,Po Hong.*The effect of oral hygiene instruction of orthodontic patients* 2007;2:45-51.
19. Linde J.*Klinicka parodontologija I dentalna implantologija*,Nakladni zavod Globus,2004,Zagreb
20. Kessler m.*Interelationship between orthodontic anomalies and periodontitis*.Am J Orthop 2004,126:53-7
21. Lundestrum F.*Streptococcus mutans and lactobacillus in orthodontic patients:the effect of chlorhexidine treatments* 1997;45:25-31
22. Avanthigiatokar AN.*Uticaj ortodonskih lecenja na resorpcije alveolarne kosti kod pacienta sa parodontalnom bolescu*.Impact of orthodontic impact of orthodontic treatment on crestal bone resorption in periodontally compromised patients.A case series.Acta Stomatol Croat 2010;44 (3):188-194
23. Hallgren B,Serking J.*Oral hygiene and gingival inflammation in orthodontic patients*.J Clin Periodontol 1997;24:2:81-5
24. Dubrog JH,Simon S.*Dental plaque and improving gingival health of orthodontic patients*.J Dent Clin 1991;5,22-27.
25. Chaplle BC,Matthews JB.*The relative oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction*.Periodontol 2000,2007

26. Dhotre PS,Surya Bhogade RB,*Oxidative strss in periodontitis.A clinical potential cardiovascular disease.*Biomed Res 2011;22:178=82
27. Waddington RJ,Moseley R,Embery G.*Reactive oxygen species:a potential role in pathogenesis of periodontal diseases.*Oral Dis 2000;6:138-51.
28. Brock GR,Butterworth CJ,Matthws JB,Chaplle IL.*Local and systemic total antioxidant capacity in periodontiis and health.*J Clin Periodontol 2004;31:515-21
29. Moore S,Callder KA,Miller NJ,Rice-Evans CA.*Antioxidant activity of saliva and periodontal disease.*Free Radical Res 1994;21:417-25
30. Ozmerovic N.*Advances in periodontal markers.*Clin Chim Acta 2004;343:1-16
31. Nagler RM,Klein I,Zarzachievski N,Drigues N,Reznick AC.*Characterasition of the differentiated antioxidant profile of human salive.*Free Radical Biol Med 2002;32:268-77
32. Sculley DV,Langle-Evans SC.*Salivary antioxidant and periodontal disease status.*P Nutr Soc 2002;61:137-43.
33. Rittie L,Monbiose JC,Gorise MC,Gillary P.*Malondialdehyd binding to protein dramatically alters fibroblasts functions.*J Cel Phisiol 2002;191:227-36
34. Kim SC,Kim OS,Kim OJ,Kim JY,Chung HJ.*Antioxidtive profile of whole salive scalling and rooth planning in periodontal disease.*J Periodontal Implan Sci 2010;40;164-71
35. Coleman JW.*Nitric oxide:a regulator of mast cell activation and mast-cell-mediated inflammation.*Clin Exp Immunol 2002;120:4-10.
36. Droege W.*Free radical in the physiological control of cell finction.*Phisiol Rev 2002;82:47-85
37. Knowles R ,Moncada S.*Nitric oxide synthesis in mammals.*Bioch J 1994;298:249

38. Jelenkovic A.*Mesto i znacaj azot oxide u patogenezi konvulzii i u djelovanja antikonvulziva*.Doktorska disertacija,1008 Beograd,
39. Hou YC,Nanzsuk A,Wang PG.*Current tends in the development of nitric oxide donors*.Curr Pharm Des jun 1999;5 (6):417-71
40. Lovic S,Aleksic J,Krstic A.*A study on oxidative stress and complete bood count on sheeps bread in the area exposed to depletet uranium ammonitiun*.Acta veterinaria 2009,59(5-6): 481-8
41. Maes M,Galecki P.*A review of oxidative stress and nitrosative stress patwwayss in major detression in major depression and their possible and their possible contribution to the degenerative process in the illness*.Progress in neuro-psihopharmacology and biological psihiatry 2011;35:676-92.
42. Noguchi N .Nike E. *Chemistry of activity oxygen species and antioxidant In*. Paps AM (Ed).Antioxidant status.Diet.Nutrition and Health,CRC Press LLC,London 1999.
43. Martin DJ,Fenn K,Sith N,Deaton CH,Roberts DA,Haris FA,Dunster GA,Kelly FJ.*Changes in Circulatory Antioxidant Status in Horses during Prolonged Exercise*,J Nutrtion 2002;132:1622 S-7S
44. Curtin JF.*Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis*.JImmunol Methods 2002;265:49-72
45. Chinnalyan AM,O Rouke K,Tewari M,Dixit VM.FAAD,*a novel death domaincontaining protein,interreacts with the death domain of Fas and initiated apoptosis*.Cell 1995;81:505:12
46. Cassina A,Radi R. *Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrate in mitochondrial electron transport*.Arch Biochem Biophys 1996;128:309-16.
47. Chazzote AL,Pluquet O,Hainaut P,Ohshima N.Nitric oxide prevents gammaradiatio-induced cell cycle by impearing p 53 function in MCF-7 celld. Biochem Biophys Res Co 2001;281:766-71

48. Stefanovic J,Borozan S,Jovic S,Ignatovic I.*Fiziologija slobodnih radical/Vet glas*
2011;65(1-2),95:107
49. Jelenkovic A,Jovanovic M,Ninkovic M,Maksimovic M,Bokojnic D,Boskovic
B.*Nitric oxide and convulsion induces by pentylenetetrasol*.Ann NY Acad Sci 200.J
2,062:296-35
50. Auroma OI.*Free radicals and antioxidant strategias in sports*.J Nutr Bichem
1994,5;370-81
51. Stevanovic J,Radovanovic A,Merdzep D.*Apoptoza kako nacin odumiranje*
celije,signali,biohemiske I morfoloske karakteristike.23 Seminar za inovacija znanja
veterinara 2002,februari 13-14.Bograd.
52. Pacher R,Beckman JS, Laudet L.*Nitric oxide and peroxynitrite in health and*
disease.Phisiol Rev 2997,87(1):315-424
53. Jovic A,Ivanisevic V,Markovic M,Simovic M.*Uloga azotog oxide u fisioloskih*
funkcijama I patoloskim stanjima,Vojnosanitetski pregled 1994;51:126=31.
54. Miyasaki KT.*The neutrophil: Mechanism of controlling periodontal bacteria*.J
Periodontol 199162:761-774.
55. Seymour GI,Gemmell B.*Immunopathogenes of chronic inflammatory periodontal*
disease:Cellular and molecular machanisms.J Period Res 1993;28:478-486.
56. Sawa T,Nishimura E,Ohyama H.*In vitro inductin of activation -induced cell death*
in lymphocytes from chronic periodontal lesions by exogenous Fas ligand.Infect
Immun 1999;67:1450-1454.
57. Tsai C,Ho Y,.*Levels of interleukin 1 beta and interleukin 8 in gingival cervical*
fluid in adult periodontitis J Periodontol 1995;66:052-859
58. Madison PN,Papanous PN.*Porphoromonas gingivalis infection in oral eithelium*
inhibits neutrophil transepithelial migration.Infec Immun 1997;65:3983-3990.

59. Kurita-Ochiai T.*Buryc acid induced apoptosis of murine thymocytes splenic T cells, and human furkat T cells.* Infect Immun 1997;65:35-41.
60. Koulouri O,Lappin DF,Radvar M,*Cell division capacity and apoptosis analysed by the situ hybridization and immunohistochemistry.* J Clin Periodontol 1999;26:552-559
61. Finkel T.*Oxidant signal and oxidative stress.* Current opinion in Cell Biology 2003;15:247-54
62. Cullota E,Koshland DE.*NO news, (nitric oxide, includes information about other significant advances and discoveries of 1992).* Science 258 (5092);1862-4
63. Hothusen H,Ding Z.*niric oxide is not involved in vascular nociception of noxious physical stimuli in humans.* Neurosci Lett 1997;227(2):111-4
64. Beckman KB,Ames BN.*The free radical theory on aging matures.* Phisiol Rev 1998;78:54781
65. Cotgreave IA.Gerdes RG*Recent trend in glutation biochemistry-glutatione-protein interaction:a molecular link between oxidative stress and cell proliferation.* Biochemical and biophysical research communications 1998;242 (1):1-9.
66. Lusterman EA.*Clinical significance of periodontic orthodontic interrelationship.* N.Y.State Dent.J.1974;40:147-56
67. Lorri JB,Conie LS.*Effective oral hygiene for orthodontic patients.* JCO 1990,May;31520
68. Feliu JL.*Long term benefits of orthodontic treatment on oral hygiene.* Am J Orthod 1982;82 (6):473-1983;10:380-8.
69. Buckley L*The relatinchip between malocclusion gingival inflammation,plaque and calculus.* J of Periodontology 1981;81:1,35-40.
70. Lundstrom F,Hamp SE.*Effect of oral hygiene education on children with and without subsequent orthodontic treatment.* Scan. J Dent Res 1980,88:53-9.

71. Posnik J. *Periodontal consideration in the evaluation and treatment of dentofacial deformities*. Ortodontic Surg 2014, 178-208.
72. Brite M. *Patients and periodontal problems*. Adult Orthodontics, 2013, 205-233
73. Farahani B. *Review of the oral health-related evidence that support the orthodontic treatment need indices*. Progress in Orthodontics 2012, 13, 314-325.
74. Boyd RL. *Longitudinal evaluation of a system for selfmonitoring plaque control effectiveness in orthodontic patients*. J Clin Periodontol.
75. Clark JR. *Oral hygiene in the orthodontic practice motivation,responsibilitas and concepts*. Am J Orthod 1976;69:72-82
76. Cavalcanti AM,Cristiano P,Bazero A. *Povezanost malokluzije I [tetne navike kod dece]*, SGS 2008,3;324-34
77. Avantahgiato A. *Uticaj ortodontskog lecenja na resorpciju alveoarne kosti kod pacienata sa parodontalnu bolescu*. Impact of orthodontic treatment on crestal bone resorption In periodontal compromise patients.A case series. Acta Stom Croatica 2010;44 (3),188=194
78. Zacharisson B. *Periodontal condition in orthodontically treated and untreated individuals*. Loose of attachment, gingival pocket depth and clinical crown height. Angle Orthodont 1973, 43, 402-11.
79. Zacharisson B. *Oral hygiene for orthodontic patients*. Current concepts and practical advice. Am J Orthodontic 1974, 66:487-497
80. Lory JB,Conie LS. *Effectiv oral hygiene for orthodontic patients*. JCO 1990, may, 315-20
81. Kloechen JS. *Experimental periodontal disease in man*. Rapid moderate and loos of attachment in Sri Lanka labours 14 to 46 ages. J Clin Periodontol 1986, 13;431
82. Lundstrom E. *Streptococcus mutans and lactobacillus in orthodontic patients*, The effect of chlorhexidine effect treatment 1997.

83. Tersin J.*Studies of gingival condition in relation in orthodontic treatment.* Angl. Ortod. 1975;23;34-45
84. Wang SV , Hong Y. *The effect of oral hygiene instruction intervention by orthodontic patients.* J Dent Sci 2007;2;45-51.
85. Daren G. *Das oral healt promotion influence the oral hygiene and gingival health of patients undergoing fixed appliance orthodontic treatment.* A systemic literature review. J Orthodontics 1998;34;4:262-269.
86. Birthe M. *Patients with periodontal problems.* Adult Orthodontics 2013,,205-233
87. Estela S. *Association between malposition teeth and periodontal diseases.* Dental Pres J of Orthodontic 2011;16,4,Jul-Aug.
88. Abu A. *Prevalence of malocclusion in 13-15 year-old North-Jordanian school children.* Community Dent Health 2005;22 (4):266-71.
89. Abu A. *Relationship between tooth irregularity and periodontal diseases in children with regular dental visit.* j Clin Pediatr Dent 2006, 30 (4).296-8.
90. Ahmadi M, Goodarzi M, Hendi S, Kasraei S and Moghimbeigi A. *Total antioxidant capacity of saliva and dental caries.* Med. Oral. Pathol.Oral.Chir.Bucal 2013;18;553-556
91. Almerich JM. *Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease types of bacteria.* Dis.Markers 2015, 6355337, doi: 1155/2015/653537.
92. Arabici T, Kermen E at all. *Therapeutic effect of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats:a biochemical and immunohistochemical study.* J Periodonol 2015, 86,874-881
93. Balaji TM, Vasanthi HR, Rao SR . *Gingival plasma and salivary of melatonin in periodontally healthy individuals and chronic periodontitis patients:ailot stuy.* J Clin. Diag.Res 2015 9,Zc23-Zc-25,doi:10.7860/JCDR/2015/

94. Nanasova L et all. *Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis*. clin Oral Investig. 2015;19:201-207
95. Ayala A,Munoz M and Arguelles S. *Lipid peroxidation:production,metabolism and signaling mechanisms of malonaldehid and 4-hydroxyl-2-nonenal*.Oxid.Med.Cell Longev 2014;360-438.
96. Baltacioglu E,Yuava P,Aydin G,Alver A,Kahraman C,Karabult E. *Lipid oxidation levels and total oxidant/antioxidant status from patients with chronic aggressive periodontitis.Oxidative stress index:a new biomarker for periodontal disease*.J Periodontol 2014;85:1432-1441
97. Arunachalam R .Reshma Ap,Rajeev V,Kurra SB,Prince MR,Syam N. *Salivary 8-hydroxy-*guanosine*-a valuable indicator for oxidative DNA damage in periodontal disease*.Scand J Dent Res 2015;6;15-20.
98. Ames BN,Shigenaga MK,Hagan TM. *Oxidants,antioxidants and the degenerative disease of aging*. Proc Nat academ Sci USA 1993;90:7915-22
99. Fukai T *Extracellular SOD and aged blood vessels*.Am J.Phisiol=Heart, 2009; 297:10-2 .
100. Loos BG. *Systemic markers in periodontitis markers*.J Periodontol 2005;7: 106-15.
101. Mac-Millan-Crow LA,Chrudis DLM. *Manganese superoxide dismutase in diseases*. Medical Res 2001;34:325-36.
102. Moncada S,Higgs A *Mechanism of disease-The L-arginin nitric oxide pathway*.N Eng J Med 1993;329-338
103. Mg Knight GM,Smith LM,Durmound SR,Golden M,Benjamin N. *Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nature in humans*.Gut 1997;40(2):211-4.

104. Mayer B,Hermmens B.*Byosinthesys and action of nitric oxide in mammalian cells.*Trends Biochem Sci 1997;22 (12):477-81.
105. Kim SCKim OS,Kim OK,Kim YJ,Chung HJ.*Antioxidant profiles of whole saliva after scaling and ruth planning in periodontal disease.*J Periodontal Implant Sci 2010;40:71
106. Radovanovic A,Stevanovic G,Gledic D.*Apoptoza kao prirodni nacin odumiranje celija jajnika.*Vet Glas 2004;58(1-2):43-54
107. Finkel T,Hollbruk NJ.*Oxidans oxidative stress and biology of ageing.*Nture 2000;408:239-47.
108. Frank S,Kampfer H,Wetzeler C.*Nitric oxide drives skin repaire.Novel functions OD an established medijator.*Kidney Int 2002;61:882-8.
109. Cassina A,Radi R. *Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxinytrite mitchohondrial electron transport.*Arch Biochem Bioph 1996;328:309-16
110. Han TH,Liao JC.*Eritrohcyte nitric oxide transpord reduced by a submembrane cytoskeletal barierre.*Biochim Bioph Acta ; 2005;1723:135-42.
111. Droege .*Free radicals in the physiological control of cell function ,*Phisiol Rev 2002,82:47-95
112. Alesio M,Hagerman A,Fulcerson B,mbrose j Rice R.*Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise.* Med.Sci.Sport.Exerc.32;1576-1581
113. Bannai S.*Transport of cysteine and cysteine in mammalian cells.*Bioch Biophys Acta 1984;779:289=306
114. Bejma J,Ramires P and Ji L.*Free radical and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver.* Acta Phisiol Scand 2000;168:341-351

115. Sakar R,Web HC.*Does nitric oxide regulate smooth muscle cells proliferation.*J Vasc Res 1998;35:135-42.
116. Beckman J,Beckman T,Chen J,Marchall P,Freeman B.*Apparent hydroxyl radical production by peroxinitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.*P Natl Acad Sci USA 1991;87:1620-4
117. Scaleric U,manthey CM,Mergenhagen SE,Gaspire B,Wahal SM.*Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts.*Euro J Oral Sci 2000;108:130-5.
118. Jovic A,Mihajlovic R,Jovanovic M,Colic M,Selakovic MV.*Content of malondialdehyde and TGF- β in the CSF of patients in the acute phase of completed stroke.*Eur.J Neurol 2000;(sup):10.
119. Eu JR,Sun J,Xu L,Stamler JS,Meissner J.*The skeletal muscle calcium release channel: couple O₂ sensor and NO signaling functions.*Cell 2000,102;,499-509.
120. Hou YC,Janzen A,Wang PG.*Current trends in the development of nitric oxide donors.*Curr Pharma Des 1999;5 (6):417-71
121. Burnett AL.*Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions:a review.*Urology 2005,45;1073-83..
122. Kanner J,German JB,Kinsella JE.*Initiation of lipide peroxidation in biological system.*Crit Rev Food Sci ;25:317—64.
123. Chan HW-S,Coxon DT..*Lipid peroxides.* In: *Autooxidation -prooxidant of Diabetes* Vase Dis 2011;8-22-8.
124. Alessio MN,Hagerman AE,Eulkerson RB,Ambrase I,Rice RE.*Generation of reactive oxygen species after exausative aerobic and isometric exercise .*Med Sci Sport Exerc 2000;32:15761581.
125. Dzordzevic BV,Pavlovic DD, Kocic MG.*Biohemija slobodnih radikala* 2000, Nis, Medicinski fakultet.

126. Gutteridge IMC. *Free radicals in disease processes:a compilation of cause and consequences*. Free Radical Res common 1994;19:141-158.
127. Evereklioglu C et al. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. Documenta Ophthalmologica 2003;106:129-36
128. Hallwell B,Cuteridge IMC. *Free radicals in biology and medicine*. New York:Oxford University Press 1999 pp.617-783
129. Kheradmand F,Werner E,Tremble P,Symons M. *Role od Rac 1 and oxygen radicals in collagenase 1 expression induced by cell shape change*. Science 1998,208:868-902
130. Finkel T. *Oxidant signal and oxidative stress*. Current Opinion in Cell Biology 2003;15;247-94
131. Jovic S,Aleksic J,Krisic A,Stefanovic J,Kovacevic M,Borozan S,Bozic T,Popovic D. *A study of oxidative stress and complete blood count of sheeps breed in the area exposed to depleted uranium ammunition*. Acta Veterinaria 2009;59(5-6):48-8
132. Jovic S,Stefanovic J,Borozan S,Trialovic D. *The development of oxidative stress in different types o f physical activities of race horses*. Proceedings the theerthen regional symposium animal clinical pathology and therapy. Clinica Veteria.Faculty of veterinary Medicine,University of Belgrade,Subotica,Serbia,15-18,jun 2011;97-192
133. Jovic S,Stevanovic S,Borozan S. *The role of nitric oxide during exercise in racing horses*. First Regional Symposium "Breeding,reproduction and health care horses",Faculty of Veterinary Medicine,University of Belgrade,Novi Sad,Servija,October 2010,92-101.
134. Fukai T. *Extracellular SOD and aged blood vessels*. Am J Physiol-Heart C 2009;297:10-2

135. Frankel EN.*Lipid oxidation mechanism,products and biological significance*.J Am Oil Chem Soc 1984;61,1902=17
136. Del Rio D,Stewarat W,Pellegrin N. *A review of resent study on maloaldehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress*.Nutr Metab Cardiovascular 2005;15:316-28
137. Greenberg ME,Li XM,Gugiu BG.*The lipid wister model of the structure of oxidized cell membrane*.J Biol Chem 2008;283:2385-96.
138. Pastor N,Weinstein H, Jamison E,Brenowitz M A.*A detail interpretation of OH radical footprints in a TBN-DNA complex reveals of the role dynamics in the mechanisms of subsequent binding*.J Mol.Biol 2000;304,55-68.
139. Beckman J,Beckman T,Chen J,Marchall P,Freeman B.*Apparent,hydroxyl radical production by peroxynitrite:implication for endothelial implication injury from nitric oxide and superoxide*.P Nail Acad Sci USA 1991;87:1620-4
140. Reznick A ,Shehadel N,Shafir Y,Nagler RM.*Free radicls related effects and antioxidan in saliva nd seum of adolescent ith type 1 diabetes mellitus..*Arch Oral Biol 2006,51;640-8
141. Baynes JW.*Role of oxidative stress in development of complication of diabetes*.Diabetes 1991;40;405-12
142. Cadet T,Douki T.*Oxidative damage to DNA:formation,measurement and biochemical feature*.Mut Res 2003;531,5-23
143. Cabiscol E et all.*Protein carbonilation,proteomics,specificity and relevance to againg*. Mass Spectrum Rev 2014,33;21-48
144. Celicova V.*Salivary markers of oxidative stress are related to age and oral health in adult and non-smokers*.J Oral Path Med 2013;42;263-266

145. Celec P.*Salivary thiobarbituratic acid reacting substances and malonaldehyd-their relationship to reported smoking to paroti status described the papillary bleeding index.* Dis Marcers 2005;21:133-137.
146. Jozanov-Stankov O,Dobutovic DB,Dzuric J, Isenivic ER.*Oxidativni stress kao cinilac kod oboljenje I patoloskih poremećaja ljudi.* Apoll Med Aescull 2007;5:31-6
147. Sculley DV,Langley-Evans SC.*Periodontal diseases is associated with low antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation.* Clin Sci 2003;105:167-72.
148. Canakci CP,Ciceki Y,Canacki V.*Rntioxidant active oxygen species and human inflamatoty periodontal diseases.* Biochhim(Mosc) 2005;70:619-28.
149. Chaplle IL,Brock GR,Milward MR,Ling N,Matthews JB.*Compromised GCF total antioxidant canteriodontal disease.Med De:causeor effect ?* J Clin Periodontol 2007;34:103-10.
150. Bastos AS,Graves DT severity ofnd,Junior GR,Abddala GSP,Faulin TES.*Lipid peroxidation in associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 liva a.* J Clin Endocr.Metab 2012;97:1353-62.
151. Dirjanska K,Nakova M,Ivanovski K,Mindova S. *Ulogata na lipidnata peroksidacija vo progresijata na parodontalnata bolest.* MSP.2011;35;1(2),1-6.
152. Wei D,Zhang XL,Wang YZ,Yang CX,Chen G.*Lipid peroxidation leel,total oxidant status and superoxide dismutase in serum,saliva and gingival cervical fluid n chronic periodontal patients before and after periodontal therapy.* Aust Dent J 2010;55:70-8
153. Garrett JR.Boyces BF,Oreffo Roc,Poser J,Mundy GR..*Oxygen derived free radical stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo.* J Clin Invest 1990;85:632-9

154. Bax BE,Alm AS,Banerij B,,Stevans CR *Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide*.Biochem iophys Res Commun 1992;183:1530-8.
155. Hall TJ,Jeker H,Fuller K,Chmbers TJ.*The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption*.Biochem Biophys Res Commun 1995;207:280-7
156. Moseley R,Waddington RJ,Embery G.*The modification of alveolar bone proteoglicans by reactive species in vitro* Connect Tissue Res 1988;37:13-28.
157. Kanner J,German JB,Kinssela JE.*Initiation of lipid peroxidation in biological system*.Crit Rev Food sci 1987;25:317-64
158. Akalm FA,Baltacioglu E,Alver A,Karabulut E.*Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum,saliva and cervical fluid in patients with chronic periodontitis*.J Clin Periodontol 2007;34:558-65.
159. Takane M,Sugano N,Ezawwa T,Ito K.*A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis*.J Oral sci 2005;47:53-7.
160. Ekuni D,Tomofuji T,Tamaki N,Sanbe T,Azuma T.*Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis*.Arch Oral Biol 2008;53:324-9.
161. Porsattar BA,Parsian H,Akbari M,Ghasemi M,Bijani A.*Dijagnostic Role and GCF Nitrite,Nitrate and Nitric Oxide to Distinguish Healthy Periodontium from Gingivitis and Periodontitis*.Int J Mol Cell Med 2014;3(3):133-45
162. Bayndir YZ,Polat ME,Seven N.*Nitric oxide concentration in saliva and dental plaque in realation to caries experience and oral hygiene*.Caries Res 2005;39: 130-3
163. Menaka KB,Ramesh A,Thomas B.*Estimation of nitric oxide as a inflammatory markers in periodontitis*.J Indian Soc Periodontal 2009,13:75-8

164. Khorsavi M,Poorrattar B,Kashari M et all.*Introducing cut-point for salivary nitric oxidans to distinguish to periodontitis from the normal periodontium*/ Minerva Stomatol 2012;61:443-8.
165. Poosattar A.Focusing of periodontitis as a vasculopathy: *The therapeutic possibilities from the perspective of a dentistry student*, J Pharm Biomed Sci 20011;13:1-5
166. Andrukhov O Haririan H,Berti K,Rauceh WD,Bantionen BH. *Nitric oxide production,systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: posebno gender aspect*. J Clin Periodontol 2013;40(10):916-23.
167. Parawani SR,Chitnis PJ,Parawani NJ,*Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease –a case control and interventional study*.Int J Dent Hyg 2012;10(1):67-73.
168. Predin T.*Oxidativni stress kod pacijenata sa parodontopajom,doktorska diserACIJA*,Novi sad,2014
169. Armitage GC.*Analysis of gingival cervical fluid of progression of periodontitis*. J Int Dent Sc 2014, 1;16:25-33
170. Offenbucher S,Barros S,Mendoza S et all.*Change in gingival cervical fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution in experimental gingivitis in humans*.J of Clinical Periodontol 2010;37 (4):324-333.
171. Kinane DF.*Causation and pathogenesis of periodontal disease*/Periodontol 2000.2001;25:8-20
172. Ivanovski K. Nakova M.Pesevska S.*Oralna biohemija*. Univerzitet sv.Kiril I Metodij Skopje.2012
173. Mc Cord JM,Fridovich I.Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase.Science 1974,185:529-31.

174. Halliwell B/*Free radicals and antioxidants:a personal view*.Nut Rev 1994;52:251-65;239.
175. Li TSpearow JCshimid CW.*Physiological stresses increased mouse shorth interspersed element*.RNA expression in vivo.Gene1990,65;239:367-377.
176. Morrison JP,Mitchel C,Coeman S,Ellizabet S,Anderson E.*Thiol supplementation in aged animals after antioxidant enzymes activity after heat stress*.J Appl Physiolo 200599 2271-2277
177. Saez G.*The production of free radicals during the antioxidation of cysteine and their effects on isolated rats hepatocytes*.Biochim Bioph Acta 1982,719:24-32.
178. Akalin FA,Baltacioglu E,Alver A,Karabulut E.*Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum,saliva and cervical fluid in patients with periodontal disease*.J Clin Period 2007,34;558-565
179. Arunachalam R,Reshma P,Rajeev V,Kurra B,Salivry B-*hydroxydeoxyguanosine-a valuable indicator for oxidative DNA damage in periodontal disease*.Saudi Dent J Res ,2015;6,15-20
180. Fernandez-Checa JC,Kaplowitz N,Garcia-Ruis C.*GSH transport in mitochondria:defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol induced defect*.Am J Physiol 1997,273; 7-17
181. Meister A,Anderson E.*Intracellular cysteine and glutathione delivery system*.Am.Coll.Nutr.1986.5;137-151.
182. Towansed DM,Tew KD,Tapeiro H.*The importance of glutathione in human disease*.Biomed.Pharmacotherapy 2003.57;145-155.
183. Bella DL,Hahan C,Stipanuk MC.*Effect of nonsulfur and sulfur amino acids on the regulation hepatic enzymes of cysteine metabolism*.Am J Physiol, 1999,277;E 144-E 155.

184. Deleve LD,Kaplowitz N.*Regulation of hepatic glutation.* Sem Liver Dis 1990;10:256-266.
185. Njallson R,Norgen S,Larsson A.*Cooperative binding of glutamil-substrate of human glutation synthesis.* Boich Biophys Res Common 2001;289;80-84
186. Richman PG,Meister A.*Regulation of gamma-glutamil-cystine by nonallostic feedback inhibition by glutation.* J Biol Chem 1975;250:1422-1426
187. Van Haften RI,Haenen GR,Eleva CV,Bast A.*Effect of vitamin E on glutation dependent enzymes.* Drug Metab Rev 2003;35:215-53
188. Dzukic MM.*Oksidativni stress.Slobodni radikali, prooksidansi, antioksidansi.* Mono I Manjana, 2008, Beograd.
189. Chapple ILC,Mason GU,Milward GL.*Enhacement chemilumminiscent assy for measuring the total antioxidative capacity od serum saliva and gingival fluid.* Ann Clin Biochem 1997;34;412-21.
190. Takane M.*A marker of oxidative stress in saliva:assotiation with periodontally-involved teeth of a hopelles prognosis..* J Oral Sci 2005;47:55=57
191. Ekuni D,Tomofuji T et all.*Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involvedin irritation of atherosclerosis.* J Periodontol Res 2009;44:434-42
192. Dzordzevic BV,Pavlovic DD,Kocic MG.*Biohemija slbodnih radikalaka.* Nis. Medicinski fakultet 2000.
193. Carpena X,Wisman B,Dimagreen TSingh R,Switata J.*A molecular switch and electronic circuit catalase activity in catalase-peroxidase.* EMBO Rep,2005;6: 1156-1162.
194. Flohe L.*Glutation peroxidase.Fact and function.* Cyba Found Symp.1978,65: 95-122
195. Cadens E.*Basic mechanisam of antioxidative activity.* Biophac.1997;6:391-397.

196. Todorovic T,Dozic J,Pavlica D,Marovic D,Brajovic G,Dtevanovic G.*Using of saliva as a diagnostic fluid in dentistry.*SrpArch Celok Lek.2007;133:372-8
197. Ibrahim LM.*The assotiation between a marker of oxidative stress in saliva and severity of periodontal disease.*Med Dent J 2008
198. Scibior D,Czeczot H.*Catalase: structure,properties, functions.* Postepy Hig Med Dosw(online), 2006;60:170-180.
199. Ainamo J,Barnes D, Beagric G.*Development of the World Health Organisation (WHO).*Community Periodontal Indrxs of Treatment and Needs. Am Dent J 1982;32-281
200. Ainamo J,Ainamo A.*Parcijal indices as indicators of the severity of prevalence of periodontal disease.*Int Den J 1985;35322-6.
201. Faricsen I B.*The effect of orthodontic tilting movements of the periodontal tissues of infected and non-infected dentition in dogs.* J Clin Periodontology 1997,4;278-95.
202. Feliu J L.*Long term brnrfits of orthodontic treatment on oral hygiene.*Am J Orth 1982,82(6);473-7
203. Ferreira M A,Ferreira A D.*Treatment of classa I deep bite malocclusion in a periodontal compromised adult.*Aus Orthof J 2007,23(20);130-6.
204. Hallgren B,Serling J.*Oral hygiene and gingival inflammation of orthodontic patients.*J Clin Periodontology 1997,24 (2);81-5
205. Popovic V,Lukib V,Perovic J,Dzukanovic D,Gvozdenovic Simovic V,Beloica D,Vulovic M,Dovijanic P,Lekovic V,Dimitrijevic D.*Bolesti usta I zuba u stanovistvo Beograda 1987,*Univerzitet u Beogradu,Stomatoloski fakultet.
206. Wolf L,Dahlen G,Aeppli D.*Bacteria as a risk factor of periodontitis.*J Periodontol 1994;65:498-510

207. Anil A,Tandoa V.*Antioxidants in reumathoiden arthritis.*J Int Rheumatol Asocc 2004;12:139-42
208. Ozmeric N.*Advances in periodontal disease markers.*Clin Chem Acta 2004,343;1-16
209. Cakic S.*Гингивална течност у дијагностикованију пародонтоматије и системски болести.*Srp Arch Celok Lek 2009,137ч298-303.
210. Mandel ID.*The diagnostic uses of saliva.*J Oral Pathol Med 1990,3;119-3
211. Maiamud D.*Saliva as a diagnostic fluid .*Br Med J 1992,305;207-8
212. Streckfus CF,Brigler LR.*Saliva as a diagnostic fluid.*Oral Diseases 2002,9;69-96
213. Ivanovski K,Dirjanska K,Mindovska S,Ristevska S.*Oralna biohemija* 2012, Skopje
214. Akalm FA.*Lipid peroxidation level and total oxidant status in saliva serum and gingival fluid in patients with chronic periodontitis,*J Clin Periodontol 2007,34; 558-65
215. Todorovic T, *Oralna biohemija*,vtoro izdanie,Cigora stampa,2008,Beograd.
216. T.*Oxidative signals and oxidative stress.*Currebt Opinion in cell Biol 2003;15:247-54.
217. Jovic S.*The development of oxidative stress in different types of physical activities of recehorses.*Proceedings the theertheen regional symposium in animal clinicpathology and therapy. Clinica Veterina,Faculty of Vet Med. Belgrad, Subotica,Serbia jun 2011;97-102.
218. Lin JK.*Nitration and hydroxylation of aromatic amino acids quinine by the air pollutant peroxyacetyl nitrite.*Cherico Biologica Interactions 2000; 127(3);2019- 36 (18).

219. Maes M.A *review of oxidative stress and nitrosative stress pathwayss in major depression and there depression to the neurodegenerative processes in the illness.* Progress in neuro-psihopharmacology and Biological Pshyhiatry 2011;35;676-92
220. Pinto VL *Depression and cardiovascular disease.role of nitric oxide,* *Cardiovascular Hematol Agents Med Chem* 2008;6 (2):142-9.
221. Bozic T.i sarad.*Uticaj oksidativnog stresa na razna bolesti.*Vet Glas 212 in press.
222. Zweller VJ.*The role of oxidans and free radicals in reperfusion injury.*Cardiovas Res 2006;70(2):181-90.
223. Tylor BS et all.*Nitric oxide down regulates hepatocyte-inducible nitric oxide synthesis gene expression.*Arch Surg 1997;132),1177-82.
224. Surdulovic D,Stojanovic I,Apostolovic M,Igic Mkostadinovic L.*The Role of Nitric Oxide in Saliva in Reduction of Caries.* Acta Fact Med NAISS 2008;25(2):23-05.
225. Kruideneir L.*Review article:oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease.*Aliment Pharma Ther 2002.16:1997-2015
226. Buonocore G.Oxygen toxicity: chemistry and biology reactive oxygen species,Sem Fetal Neonatal 2010;15:186-90
227. Bosh MF.4-hydroxynonenal inhibits glutation peroxidase protection by glutathione.Free Rad Bio Med 1999;26:1383-7
228. Spitz DR,*Cytotoxicity antimetabolism of 4-hydroxyl-2-nonenal and 2-nonenal in H₂O₂ resistant cell lines,*Bioch J 1990;267:453-9
229. Fentoglu o,Koroglu MK.*Pro-inflamatory cytocene levels in assotiation between periodontal disease and hiperlipidemia.*J Clin Period 2013;38:8-16.

230. Daves S. *Specjal Eewiev of Oeriodontal Medicine.The link of periodontal disease and cardiovascular disease in probably inflammation.* Oral Dis 2008; 1495-101.
231. Nakajima T, Honda M. *Periodontal assotiation up-regulation of systemiv inflammatory disease mediators level the risk of coronary heart disease.* J Periodontol 2000;71:1528-34
232. Panjamurthy K, Manoharan K. *Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis.* Cell Moll Biol Lett 2005;10:255-64.
233. Stefanovska E, Nakova M, Ivanovski K, Radojkova-Nikolova V, Gjorgioski I, Ristovska S, Mitic K. *Tumor nekrozing factor(TNF) vo gingivalen fluid-mozzen indicator na inicijalnata parodontalna bolest,* MSP XXXIV,5_6;295-300.
234. Okada H, Murakami S. *Cytocine exprsion in periodontal health and disease.* Crit Rev Oral Biol Med 1998;9{248-66.
235. Mindova S, Nakova M, Gorgoski I, Isijanovska R, Ivanovski K, Pesevsk s, Stefanovska E. *Citokinska produkcija kaj pusaci I ne pusaci so parodontalna bolest.* MSP 2011;35(1-2):12-22
236. Scott DA. *Valiation smoking status in clinical research in to inflammatory periodontal disease,* J Ciin Period 2001;28:715-22/
237. Timnerman MF. *Risk factor for periodontitis* Int J Dent Hyg 2006;4:2-7.
238. Fentoglu O, Koroglu BK. *Proinflamatory cytocine levels in asotiation between periodontal disease and hyperlipidemija.* J Clin Period 2011;38:8-16
239. Loos BG. *Elevation of systemic marcers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontal patients.* J Periodontogy 2010;71:1234-45.
240. Todoovic T, Dozoc I, Mandic B, Marjanovic M. *Antioksidativna uloga pljuvacke u ocvanju zdravlja usta.* Vojno sanitetski pregled 2005;62(7-8:575-579

241. Brock GR.*Local and systemic total antioxidative capacity in periodontitis and health.*J Clin Periodontol 2004;31(7):515-21.
242. Diab-Ladky R,Pellat B,Chahine R.*Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal disease.*Clin Oral Invest 2003;7(2):103-7.
243. Fernandez-Checa JC, KaplowitzN, Garcia-Ruiz C.*GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol induced defect.*Am J Physiol 1997;273:G7-17.
244. Meister A.*Selective modification of glutathione metabolism.*Science 1982;220: 441-477
245. Sen CK.*Nutrition biochemistry of cellular glutathione.*J Nutr V}Biochem 1997;8:660-672