

Povezanost parodontitisa i opstruktivske apneje tijekom spavanja: klinički i kliničko-epidemiološki pokazatelji

Stazić, Petra

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:301508>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-21**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Stazić

**POVEZANOST PARODONTITISA I OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM
SPAVANJA: KLINIČKI I KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKI POKAZATELJI**

DOKTORSKI RAD

Split, 2024.

Istraživanja uključena u ovaj doktorski rad provedena su u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split i na Odjelu za dentalnu medicinu KBC-a Split te na Katedri za parodontologiju i Katedri za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Roguljić na motivaciji, strpljenju i velikoj potpori tijekom doktorskog studija i izradi doktorske disertacije.

Također zahvaljujem prof. dr. sc. Renati Pecotić i prof. dr. sc. Ani Marušić na uloženom trudu, nesebičnim savjetima i pomoći.

Hvala mom zaručniku Domagoju, mojim roditeljima, Kažimiru i Ireni, sestri Ivani te svim prijateljima koji su mi pružili neizmjernu podršku te bili uz mene tijekom ovog znanstvenog puta.

SADRŽAJ

1. POPIS OZNAKA I KRATICA	4
2. UVOD	7
2.1. Parodontitis	8
2.1.1. Definicija, etiologija	8
2.1.2. Epidemiologija	8
2.1.3. Čimbenici rizika i povezanost sa sistemskim bolestima	9
2.1.4. Dijagnoza i klasifikacija parodontitisa	10
2.1.5. Terapija parodontitisa	11
2.2. Opstruktivna apneja tijekom spavanja	13
2.2.1. Definicija, etiologija i epidemiologija	13
2.2.2. Čimbenici rizika i povezanost sa sistemskim bolestima	14
2.2.3. Dijagnoza i klasifikacija OSA-e	15
2.2.4. Terapija OSA-e	15
2.3. Cjelovitost opisa intervencija u kliničkim ispitivanjima	16
2.4. Veza parodontitisa i OSA-e te kvaliteta izvještavanja terapijskih intervencija	19
2.5. Pretraživanje literature	20
3. CILJEVI I HIPOTEZE	22
3.1 Ciljevi istraživanja	23
3.2. Hipoteze istraživanja	23
4. ISPITANICI I METODE	24
4.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja	25
4.1.1. Ustroj istraživanja	25
4.1.2. Ispitanici	25
4.1.3. Procjena sna	26
4.1.4. Parodontološka procjena	26
4.1.5. Primarne i sekundarne mjere ishoda	28
4.1.6. Statistička analiza	28

4.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	29
4.2.1. Dizajn istraživanja i kriteriji uključenja	29
4.2.2. Prikupljanje podataka iz registra ClinicalTrials.gov	29
4.2.3. Identifikacija znanstvenih članaka i prikupljanje podataka iz članaka	33
4.2.4. Analiza podataka	34
4.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	34
4.3.1. Dizajn istraživanja i kriteriji uključenja	34
4.3.2. Prikupljanje podataka iz registra ClinicalTrials.gov	34
4.3.3. Identifikacija znanstvenih članaka i prikupljanje podataka iz članaka	36
4.3.4. Analiza podataka	36
5. REZULTATI.....	37
5.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja.....	38
5.1.1. Demografske karakteristike i mjere oralnog zdravlja bolesnika s OSA-om prema parodontološkom pregledu	38
5.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim istraživanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	45
5.2.1. Karakteristike ispitivanja registriranih na ClinicalTrials.gov	45
5.2.2. Kvaliteta opisa glavnih intervencija na ClinicalTrials.gov	52
5.2.3. Kvaliteta opisa adjuvantnih intervencija u ClinicalTrials.gov	62
5.2.4. Usporedba registriranih podataka i odgovarajućih objavljenih članaka.....	67
5.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	69
5.3.1. Karakteristike ispitivanja registriranih na ClinicalTrials.gov	69
5.3.2. Usporedba registriranih podataka i odgovarajućih objavljenih znanstvenih članaka	74
5.3.3. Kvaliteta opisa PAP terapije u ClinicalTrials.gov i odgovarajućim objavljenim člancima	76
6. RASPRAVA.....	82
6.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja.....	83
6.1.1. Snaga istraživanja.....	84
6.1.2. Ograničenja istraživanja	86

6.1.3. Preporuke	86
6.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	87
6.2.1. Snaga istraživanja	87
6.2.2. Ograničenja istraživanja	91
6.2.3. Preporuke	91
6.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima	92
6.3.1. Snaga istraživanja	92
6.3.2. Ograničenja istraživanja	94
6.3.3. Preporuke	94
7. ZAKLJUČCI	96
8. SAŽETAK	98
9. SUMMARY	101
10. LITERATURA	104
11. PRIVITAK	120
12. ŽIVOTOPIS	123

1. POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM	Američka akademija za medicinu spavanja (engl. <i>American Academy of Sleep Medicine</i>)
AHI	apneja-hipopneja indeks (engl. <i>apnea-hypopnea index</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
ESRS	Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. <i>European Sleep Research Society</i>)
ESS	Epworthova ljestvica pospanosti (engl. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
EU	Europska unija
CAL	gubitak kliničkog pričvrstka (engl. <i>clinical attachment loss</i>)
CHX	klorheksidin (engl. <i>chlorhexidine</i>)
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
CONSORT	smjernice za poboljšanje izvještaja o kliničkim ispitivanjima (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
FMBS	postotak ukupnih mjesta krvarenja pri sondiranju (engl. <i>full mouth bleeding score</i>)
FMPS	postotak ukupnih mjesta s prisutnošću plaka (engl. <i>full mouth plaque score</i>)
GR	recesija gingive (engl. <i>gingival recession</i>)
HbA1c	glikirani hemoglobin A1c (engl. <i>glycated hemoglobin A1c</i>)
ICMJE	Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. <i>International Committee of Medical Journal Editors</i>)
IPD	izjava o dijeljenju podataka o pojedinačnim ispitanicima (engl. <i>Individual clinical trial Participant-level Data</i>)
NCT	identifikacijski broj dodijeljen kliničkome ispitivanju prilikom registracije u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> (engl. <i>National Clinical Trial number</i>)
NPP	nekirurški parodontološki protokol
ODI	indeks desaturacije kisikom (engl. <i>oxygen desaturation index</i>)
OH	oralna higijena
OSA	opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. <i>obstructive sleep apnea</i>)
PAP	pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. <i>positive airway pressure</i>)
PG	poligrafija
PMPR	profesionalno mehaničko uklanjanje plaka (engl. <i>professional mechanical plaque removal</i>)
PPD	dubina parodontnog džepa (engl. <i>probing pocket depth</i>)
PSG	polisomnografija

SAD	Sjedinjene Američke Države
SPIRIT	smjernice za izvještavanje o protokolima intervencijskih kliničkih ispitivanja (engl. <i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>)
TIDieR	predložak za opis i primjenjivost intervencija (engl. <i>Template for Intervention Description and Replication</i>)
UK	Ujedinjeno Kraljevstvo
WHO TRDS	minimalni skup podataka WHO-a nužan za cjelovitu registraciju kliničkoga ispitivanja (engl. <i>WHO Trial Registration Data Set</i>)

2. UVOD

2.1. Parodontitis

2.1.1. Definicija, etiologija

Parodontitis je kronična, upalna bolest, karakterizirana ireverzibilnom destrukcijom potpornih struktura zuba, ponajprije parodontnog ligamenta i alveolarne kosti (1). Uzrokovan je disregulacijom upalno-imunološkog odgovora domaćina na mikrobnu kontaminaciju izloženih površina zuba. Subgingivno područje koloniziraju prvenstveno gram-negativne, anaerobne ili mikroaerofilne bakterije kao što su *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* i *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (2). Biofilm čini složenu zajednicu različitih mikroorganizama koji sinergistički opstaju na površinama zuba i negativno djeluju na potporne strukture zuba (3). Parodontna tkiva čine, funkcionalno i strukturno, jedinstvenu zaštitnu barijeru protiv različitih vrsta patogena. Ako se njihov integritet naruši, dolazi do subgingivnog širenja bakterija i njihovih produkata, degradacije vezivnog tkiva i njihovog širenja u okolna područja (4). Mikroorganizmi iniciraju signalne puteve kojima se pokreću imunološki i upalni odgovori u svrhu njihove eliminacije. Međutim, hiperaktivni ili nedostatni odgovor domaćina gotovo uvijek rezultira određenim stupnjem uništenja tkiva što u konačnici rezultira slabljenjem funkcije parodontnih tkiva i mogućim gubitkom zuba (2,5).

2.1.2. Epidemiologija

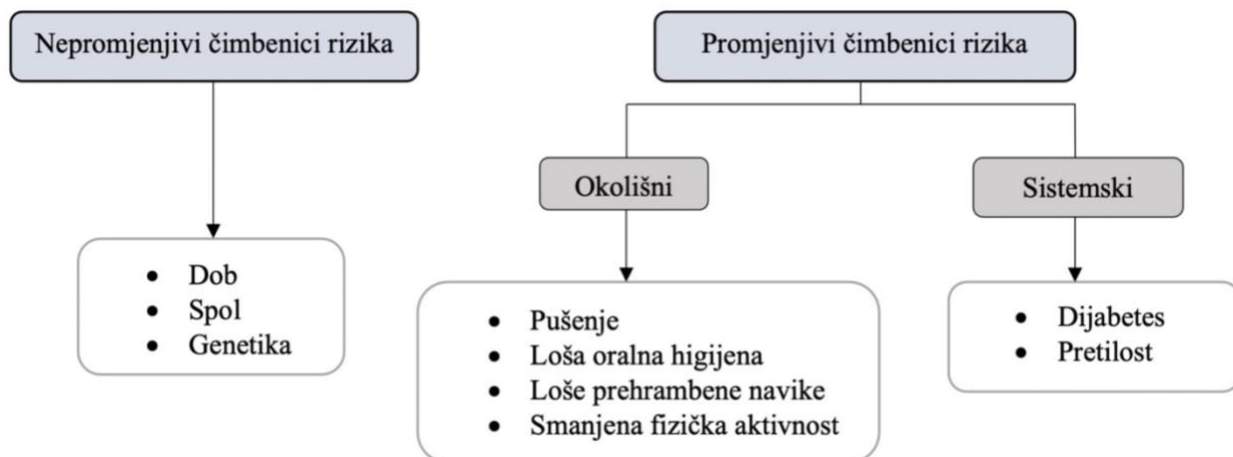
Uznapredovali oblik parodontitisa jedan je od vodećih uzroka gubitka zubi što dovodi do gubitka žvačne, estetske i fonetske funkcije čime višestruko negativno utječe na kvalitetu života pojedinca. Prevalencija uznapredovalih oblika parodontitisa u svjetskoj populaciji je 7% do 11%, zauzimajući šesto mjesto najčešćih kroničnih bolesti današnjice i kao takav predstavlja javnozdravstveni problem (6, 7). Loše parodontno zdravlje nije samo zdravstveni problem prisutan u zemljama u razvoju s lošijim socioekonomskim uvjetima, već predstavlja i teret puno naprednije organiziranim zdravstvenim sustavima razvijenih zemalja (8). Epidemiološki podaci ukazuju da je globalni teret parodontnih bolesti 2019. bio gotovo dvostruko veći nego 1990., što naglašava ozbiljnost ovih stanja, njihov negativan utjecaj na kvalitetu života pojedinaca, probleme i troškove liječenja, a samim time i opterećenje na cijeli zdravstveni sustav (9).

2.1.3. Čimbenici rizika i povezanost sa sistemskim bolestima

Parodontitis je multifaktorijalna bolest povezana s nizom čimbenika rizika koje dijeli i s drugim sistemskim bolestima čija prevalencija raste s dobi (10). Nadalje, hormonalne promjene kod žena mogu povećati rizik za razvoj parodontne bolesti dok je pak prevalencija uznapredovalih oblika parodontitisa ipak veća kod muškaraca (11, 12). Dob, spol i genetička predispozicija predstavljaju nepromjenjive čimbenike rizika za razvoj parodontitisa dok one promjenjive možemo podijeliti na okolišne i sistemske (12) (**Slika 1**). S obzirom na to da akumulacija plaka, odnosno biofilma na površini zuba, uzrokuje upalnu reakciju parodontnih tkiva, loša oralna higijena se također smatra jednim od glavnih okolišnih čimbenika rizika za razvoj parodontitisa (6). Također, loše navike, poput pušenja, pogoduju razvoju parodontitisa, ne samo utječući na sastav mikroorganizama i imunološki odgovor domaćina, već i negativno utječu na sposobnost zacjeljivanja parodontnih tkiva (13).

Osim pušenja, smanjena fizička aktivnost te loše prehrambene navike smatraju se također jednim od potencijalnih modificirajućih faktora rizika (14, 15). Povećan rizik razvoja parodontitisa primijećen je i kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću što se može donekle povezati i s razvojem inzulinske rezistencije kao posljedice kroničnog upalnog stanja te oksidativnim stresom koji uzrokuje destrukciju parodontnih tkiva (12, 16). Pored ostalog, dijabetes melitus tip 2, pokazao se kao jedan od najznačajnijih sistemskih faktora za gubitak alveolarne kosti, posebice kod osoba s lošije kontroliranim dijabetesom (12). Međutim, veza parodontitisa i dijabetesa pokazala se dvosmjernom. Dokazano je da parodontološka terapija dovodi do poboljšanja glikemijske kontrole (17).

Iako je dosada najbolje istražena veza parodontitisa i dijabetesa, sve više dokaza u literaturi ukazuje i na njegovu povezanost s drugim najčešćim kroničnim bolestima današnjice poput kardiovaskularnih bolesti, kroničnih plućnih opstruktivnih bolesti, bubrežnih bolesti, reumatoidnog artritisa i opstruktivne apneje tijekom spavanja (12, 18, 19). Naime, sve učestalije se daje na važnosti njihovoj uzročno-posljedičnoj vezi u kojoj sam parodontitis može dovesti do pogoršanja stanja drugih već postojećih sistemskih bolesti (20). Navedeno se može objasniti činjenicom da su parodontna tkiva, posebice parodontni ligament, bogato vaskularizirana te bakterije, toksini i produkti njihovog metabolizma na taj način ulaze u sistemsku cirkulaciju te utječu na udaljena tkiva i organe (21).



Slika 1. Čimbenici rizika parodontitisa

2.1.4. Dijagnoza i klasifikacija parodontitisa

S obzirom na to da je parodontitis pretežno spora, kronična i progresivna bolest, u ranijim stadijima je najčešće bez simptoma te se stoga često dijagnosticira u kasnijim, već uznapredovalim, stadijima bolesti. Sama dijagnoza parodontitisa se postavlja na temelju parodontološkog pregleda i analize radioloških snimki kojima prethodi opća i parodontološka anamneza. Kliničkim pregledom određuju se parodontološki parametri prema kojima se određuje i sama težina parodontitisa (22). Parametri koji se mjere objektivna su procjena parodontnih tkiva u smislu gubitka kliničkog pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*, CAL), dubine sondiranja parodontnog džepa (engl. *probing pocket depth*, PPD), povlačenja, odnosno recesije gingive (engl. *gingival recession*, GR), upale gingive u vidu krvarenja prilikom sondiranja (engl. *full mouth bleeding score*, FMBS) i prisustva plaka na površini zuba (engl. *full mouth plaque score*, FMPS).

U posljednjih nekoliko desetljeća bilo je više različitih klasifikacija parodontitisa, a sve su pokušavale odgovoriti na pitanje predstavljaju li različiti klinički oblici različite bolesti ili varijacije jedne bolesti (23). Prethodne klasifikacije pokazale su se neprikladnima za objektivno postavljanje dijagnoze parodontitisa zbog novih dokaza o patofiziologiji parodontitisa, kao i okolišnih i sistemskih čimbenika rizika povezanih s parodontnim bolestima (24). Prema klasifikaciji iz 1999. godine parodontitis se dijelio na nekrotizirajući, kronični, agresivni i parodontitis kao manifestaciju sistemskih stanja i bolesti (25). U najnovijoj klasifikaciji parodontnih bolesti i stanja iz 2017. godine (26) nekrotizirajući parodontitis i parodontitis kao

manifestacija sistemskih bolesti zadržali su svoje značenje kao i u staroj podjeli. Međutim, kronični i agresivni parodontitis svrstani su pod zajedničkim nazivom, kao parodontitis u užem smislu, smatrajući se inačicom iste bolesti. Naime, trenutni dokazi iz literature ne podržavaju shvaćanje kroničnog i agresivnog parodontitisa kao dvije različite i odvojene bolesti, iako s obzirom na opseg i težinu bolesti postoje značajne varijacije u kliničkoj slici parodontitisa (27, 28).

Najnovija klasifikacija temelji se na sustavu stadija i razreda parodontitisa kako bi se uspostavio skup objektivnih kriterija za olakšavanje dijagnoze i kliničkog liječenja parodontitisa te smanjila metodološka heterogenost u budućim znanstvenim istraživanjima (27). Nadalje, standardizirana metodologija u dijagnosticanju parodontitisa u kliničkim istraživanjima, ne samo da će olakšati evaluaciju rezultata, već će i omogućiti kontinuirano usavršavanje novouvedenog sustava klasifikacije parodontitisa. Sustav stadija opisuje težinu i složenost bolesti (**Privitak 1**) dok razredi bolesti prikazuju brzinu napredovanja bolesti (**Privitak 2**). Na taj način se olakšava dijagnosticiranje parodontitisa i omogućava individualizacija liječenja same bolesti (23). Nova klasifikacija naglašava razliku između stadija 1 i 2, koji predstavljaju blagi do umjereni parodontitis, od stadija 3 i 4, uznapredovalog parodontitisa, budući da su pacijenti sa stadijima 3 i 4 skloniji imati jedan ili više intrinzičnih ili okolišnih čimbenika rizika (23). Nadalje, pacijenti s parodontnim stadijem 3 i 4 predstavljaju složenije slučajeve s mogućim nepovoljnim ishodima kao što su gubitak zuba i gubitak žvačne funkcije što zahtijeva interdisciplinarni pristup liječenju (23, 24).

2.1.5. Terapija parodontitisa

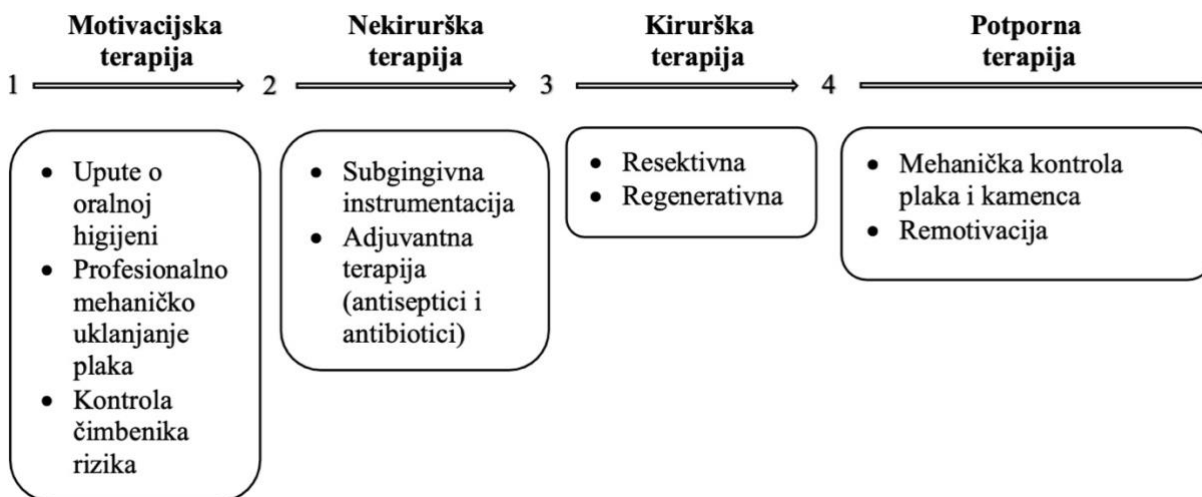
Terapija parodontitisa odvija se kroz četiri koraka (**Slika 2**). Koraci 1 i 2 predstavljaju osnovnu i neizostavnu terapiju parodontitisa koja se još naziva inicijalna ili higijenska faza. Inicijalna faza liječenja uključuje niz intervencija pa možemo govoriti o nekirurškom parodontološkom protokolu (NPP). Intervencije unutar protokola dijelimo na glavne i adjuvantne. Glavne intervencije uključuju upute za provođenje oralne higijene i kontrolu čimbenika rizika te nekirurško, mehaničko uklanjanje tvrdih i mekih naslaga s dostupnih zubnih površina supra- i subgingivno (29, 30).

Prvi korak u terapiji parodontitisa usmjeren je na motiviranje pacijenta na uspostavljanje optimalne oralne higijene s ciljem kontrole supragingivnog biofilma i upale te educiranje o kontroli

čimbenika rizika. Time se stvara preduvjet za adekvatno liječenje i dugotrajne stabilne ishode terapije (29). Prvi korak uključuje i profesionalne mjere od strane doktora dentalne medicine u smislu uklanjanja supragingivnih zubnih nasalga kao i plak retentivnih mjesta u pacijentovim ustima. Drugi korak je mehanička terapija koja se smatra „zlatnim standardom” u smanjenju upale tkiva i kontroli subgingivne mikroflore kod osoba koje boluju od parodontitisa (31, 32). Ona obuhvaća uklanjanje subgingivnog biofilma te kalcificiranih naslaga, odnosno kamenca, nekiruskom instrumentacijom.

Dok su glavne intervencije NPP-a neizostavne prilikom terapije svih oblika parodontitisa, adjuvantne intervencije nisu obvezne i ovise o težini i opsegu parodontne bolesti te o iskustvu i procjeni kliničara. Kao dodatak subgingivnoj instrumentaciji, koriste se različite adjuvantne intervencije kao što je upotreba antiseptika i antimikrobnih lijekova. Primjena adjuvantnih sredstava, poput klorheksidina (engl. *chlorhexidine*, CHX) kao najčešće korištenog antiseptika, te lokalna ili sistemska upotreba antibiotika obično se koristi kao dodatak mehaničkoj instrumentaciji sa svrhom smanjenja upale i postizanja boljih kliničkih ishoda (**Slika 2**) (33-35).

U određenim slučajevima i uznapredovalim stadijima parodontitisa kada nekiruska parodontološka terapija nije dovoljna za rezoluciju upale i cijeljenje tkiva, što se klinički prosuđuje na reevaluaciji šest do osam tjedana nakon drugog koraka terapije, pristupa se regenerativnim ili resektivnim kirurškim zahvatima koji imaju za cilj sanirati destruirane dijelove parodonta kako bi se zaustavilo napredovanje bolesti i postigla dugoročna klinička stabilnost (korak 3) (29). Naposljetku, za dugoročan uspjeh same terapije parodontitisa neophodna je potporna parodontološka terapija (korak 4) koja omogućava održavanje stabilnog parodontnog stanja kod pacijenata s parodontitisom, a uključuje preventivne i terapijske postupke provedene tijekom nekiruskog parodontološkog protokola (29). Cilj parodontološke terapije jest rezolucija upale koja se procjenjuje kliničkim parodontološkim parametrima, od kojih je najznačajniji pokazatelj „zatvaranja parodontnih džepova“ što znači dubina sondiranja do 4mm bez krvarenja pri sondiranju, te u konačnici rezultira zdravim i stabilnim parodontnim tkivima (36).



Slika 2. Faze terapije parodontitisa (29)

2.2. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

2.2.1. Definicija, etiologija i epidemiologija

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) je poremećaj disanja tijekom spavanja, karakteriziran ponavljajućim epizodama opstrukcije gornjih dišnih putova što rezultira potpunim prekidom ili smanjenjem protoka gornjih dišnih putova (37). Niz anatomskih i neuromuskularnih čimbenika uključen je u mehanizam razvoja OSA-e koji uzrokuje kolaps gornjih dišnih putova, odnosno sužavanje i zatvaranje ždrijela tijekom spavanja (38, 39). Značajnu ulogu u opstrukciji gornjih dišnih putova imaju veliki opseg vrata, mekotkivne i koštane strukture ili krvne žile (40). Nedovoljni kompenzacijski mehanizmi dovode do hipoksemije i hiperkapnije te aktiviranjem kemoreceptora dolazi do ventilacijskog odgovora koji uzrokuje nagli refleksni udisaj što dovodi do prekida spavanja (41, 42). Posljedično tome, pacijenti koji imaju OSA-u razvijaju simptome poput prekomjerne dnevne pospanosti, umora i smanjene koncentracije što u konačnici narušava kvalitetu, ne samo spavanja, već i života pojedinca (43). Prevalencija OSA-e procjenjuje se na 2-14% te je uzrok morbiditeta i mortaliteta što predstavlja i javnozdravstveni problem (44, 45).

2.2.2. Čimbenici rizika i povezanost sa sistemskim bolestima

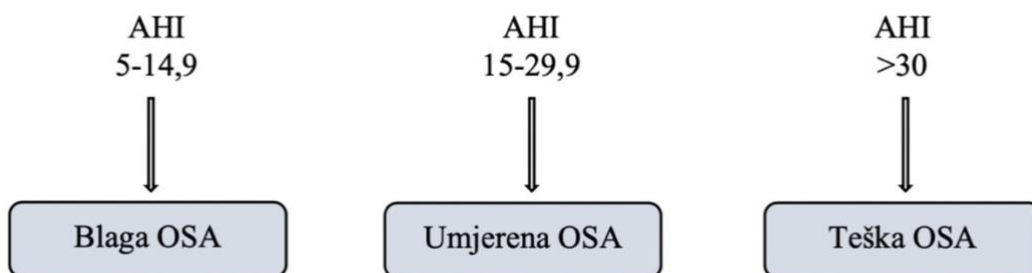
Učestalost OSA-e je veća u osoba muškog spola s omjerom muškaraca i žena u općoj populaciji oko 2:1 (46). Iako se spolne razlike u prevalenciji bolesti primjećuju i u odraslih, što se može donekle objasniti hormonskim utjecajima, točni mehanizmi uloge hormona i dalje nisu razjašnjeni (47). Nadalje, prevalencija OSA-e veća je u osoba srednje i starije životne dobi te težina bolesti raste s godinama neovisno o spolu (48). Patofiziološka uloga starenja nije u potpunosti shvaćena, ali dosadašnja istraživanja sugeriraju da smanjeni tonus mišića ždrijela i veći udio masnoća dovode do kolabiranja dišnih putova što može biti predisponirajući čimbenik za razvoj bolesti (49). Prekomjerna tjelesna težina, a naročito pokazatelji središnje pretilosti kao što je povećan opseg vrata, jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za OSA-u (50). Pokazano je da povećanje težine od 10% šesterostruko povećava rizik za razvoj umjerene do teške OSA-e (51). Povećano taloženje masnog tkiva parafaringealnog prostora dovodi do mehaničke opstrukcije gornjih dišnih putova što uz promjene neuralnih kompenzacijskih mehanizama dišnih putova pogoduje razvoju apneje tijekom spavanja (52). Osim navedenih čimbenika rizika OSA je povezana i s pušenjem te je utvrđeno da aktivni pušači imaju 2,5 puta veću vjerojatnost od razvoja bolesti nego bivši pušači i nepušači (53).

Opstruktivna apneja tijekom spavanja aktivira niz mehanizama koji pridonose riziku za razvoj ili pogoršanje kardiovaskularnih bolesti poput arterijske hipertenzije, moždanog udara te metaboličkih bolesti poput dijabetes melitusa tipa 2 (52). Utjecaj OSA-e na sistemske bolesti povezuje se s činjenicom da opstrukcija gornjih dišnih putova za posljedicu ima smanjenu oksigenaciju tkiva što negativno utječe na stanične procese, uzrokuje oksidacijski stres i dovodi do aktivacije sistemskih upalnih medijatora koji su uključeni i u niz kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (54). Dokazi iz literature potvrđuju da bolesnici s teškom, neliječenom OSA-om imaju veću incidenciju kardiovaskularnih događaja te povećani rizik od moždanog udara neovisno o drugim čimbenicima rizika (55, 56). Također, postoje dokazi koji sugeriraju da se neliječena OSA može povezati s lošom kontrolom glukoze u bolesnika sa dijabetesom dok terapija OSA-e smanjuje inzulinsku rezistenciju, osobito u pretilih bolesnika (57, 58).

2.2.3. Dijagnoza i klasifikacija OSA-e

Prilikom dijagnosticiranja OSA-e, opća anamneza i klinički pregled važne su stavke, međutim nedovoljne da bi se sa sigurnošću dijagnosticirao poremećaj. Prilikom uzimanja anamneze svakako treba uključiti i partnera pacijenta koji može pružiti bitne informacije o događajima tijekom noći. Također, potrebno je uzeti i somnološku anamnezu primjenom jednostavnih upitnika pomoću kojih se procjenjuje kvaliteta spavanja i čimbenici rizika koji doprinose razvoju OSA-e (54). Potom slijedi procjena i analiza spavanja pacijenta dijagnostičkom pretragom, cjelonoćnom polisomnografijom (PSG) koja predstavlja „zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze OSA-e i drugih poremećaja disanja tijekom spavanja (59).

Opstrukcija gornjih dišnih putova kod OSA-e može biti potpuna ili djelomična te se prikazuje kao apneja ili hipopneja. Apneja je definirana kao potpuni prestanak protoka zraka koji traje deset sekundi ili više, a hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka za više od 50% tijekom deset sekundi ili više, koje je praćeno klinički značajnom desaturacijom, tj. smanjenjem zasićenja krvi kisikom od 3 % ili više (60). Cjelonoćnom PSG i/ili poligrafijom (PG), određuje se apneja-hipopneja indeks (engl. *apnea-hypopnea index*, AHI) koji predstavlja ukupan broj epizoda apneje i hipopneje tijekom jednog sata (54). Vrijednosti AHI-ja manje od pet isključuju dijagnozu OSA-e, a vrijednosti iznad klasificiraju OSA-u u tri stupnja težine bolesti: blagi stupanj (AHI 5-14,9), umjereni (AHI 15-29,9) i teški (AHI >30) (**Slika 3**) (59).



Slika 3. Klasifikacija opstruktivske apneje tijekom spavanja (59).

2.2.4. Terapija OSA-e

Cilj liječenja OSA-e je, ne samo ublažiti simptome bolesti i poboljšati kvalitetu života, već i smanjiti rizik razvoja komorbiditeta i mortaliteta. Konzervativno liječenje bolesnika s OSA-om

uključuje educiranje pacijenta o rizičnim čimbenicima koji utječu na samu težinu bolesti te preporukama o izbjegavanju štetnih navika poput pušenja i alkohola. Potrebno je uz savjetovanje o smanjenju tjelesne težine objasniti i važnost položaja tijela prilikom spavanja i izbjegavanje spavanja na leđima (61). Ovisno o stupnju težine bolesti prema AHI vrijednostima te popratnim sistemskim bolestima pacijenta, određuje se najprikladnija metoda liječenja (54).

U pacijenata s blagom do umjerenom OSA-om preporučuje se korištenje oralnih pomagala, poput intraoralnih udlaga, koje proširuju gornje dišne putove tijekom spavanja te na taj način smanjuju rizik od kolapsa dišnih putova (62). Korištenje intraoralnih udlaga tijekom spavanja smanjuje AHI vrijednosti i simptome prekomjerne dnevne pospanosti, a jednostavnost njihove upotrebe jedan je od razloga zbog čega se pacijenti dobro pridržavaju ovakvog modaliteta liječenja (54). Metoda izbora u liječenju težih oblika OSA-e je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. *positive airway pressure*, PAP) koja poboljšava dotok zraka u pluća (63). Već nekoliko dana adekvatnog i neprekidnog korištenja PAP uređaja tijekom spavanja ostvaruje se povoljan učinak na simptome bolesti i kvalitetu života. Kontinuiranom primjenom PAP terapije smanjuje se pospanost, poboljšava kvaliteta spavanja te se ujedno umanjuje i rizik od kariovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (54, 64). Unatoč visokoj uspješnosti PAP terapije, pokazano je da mnogi pacijenti ne koriste redovito svoja pomagala, stoga je ključno da budu visoko motivirani od samog početka terapije (65).

2.3. Cjelovitost opisa intervencija u kliničkim ispitivanjima

Detaljno i pravilno izvještavanje prilikom provođenja različitih vrsta intervencija u kliničkim ispitivanjima ključno je za njihovu pravilnu implementaciju u kliničkoj praksi. Bez jasnog opisa intervencije, kliničari ne mogu ispravno provesti intervenciju, a drugi istraživači nisu u mogućnosti evaluirati ili proširiti nalaze proizašle iz kliničkog ispitivanja (66). Kliničke smjernice liječenja utemeljene su na dostupnim dokazima koji su proizašli iz kliničkih ispitivanja, no ako provedene intervencije nisu detaljno opisane, ne može se adekvatno pouzdati u njihove rezultate niti procijeniti njihova korisnost (67). Međutim, kvaliteta izvještavanja provedenih intervencija u objavljenim znanstvenim radovima izrazito je loša, a medicinske intervencije, posebice nefarmakološke, često su neadekvatno opisane (68-71). Kada je riječ o provođenju

nefarmakoloških intervencija, pokazano je da u više od 50% kliničkih ispitivanja nedostaju informacije o pojedinostima provedbe intervencije, i to najčešće manjkaju detalji koji se odnose na korištene materijale i primijenjene postupke (72). Bez takvih ključnih informacija, klinička ispitivanja, ne samo da gube svoju svrhu u poboljšanju skrbi pacijenata, već predstavljaju i financijski problem s obzirom na novčana sredstva uložena u pojedina ispitivanja.

S ciljem promicanja kvalitetnijeg i sveobuhvatnijeg izvještavanja o kliničkim ispitivanjima, razvijen je skup općih smjernica. Tako je 1996. godine objavljena izjava Konsolidiranih standarda za izvještavanje o ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT) te su njene revidirane verzije omogućile značajno poboljšanje kvalitete izvještavanja i transparentnosti kliničkih ispitivanja u znanstvenim časopisima (73). Posljednja revidirana verzija CONSORT smjernica iz 2010. godine uključivala je i niz preporuka o primjerenom opisivanju nefarmakoloških intervencija, ali unatoč tome detaljnije upute o načinu prijave ostalih intervencija ostale su i dalje ograničene (74). Slično CONSORT smjernicama nastale su i SPIRIT smjernice (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) koje su predstavljale korak bliže detaljnijem opisu protokola provedenih u kliničkim ispitivanjima (75). Kontrolna lista SPIRIT smjernica od 33 stavke, jednu višekompozitnu stavku je posvetila isključivo opisu same intervencije, ali uključeni detalji su i dalje bili nedovoljni za adekvatno opisivanje nefarmakoloških intervencija (75).

Sukladno tome, kako bi se i dalje poboljšalo i unaprijedilo izvještavanje u kliničkim ispitivanjima, 2014. godine izrađen je predložak za opis i primjenjivost intervencija (engl. *Template for Intervention Description and Replication*, TIDieR) (**Dodatak 3**) (66) koji danas predstavlja najdetaljniji obrazac za odgovarajući opis provedene istraživačke intervencije. Nastao je proširenjem CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) smjernica iz 2010. (74) i SPIRIT (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) smjernica iz 2013. godine (75). Predložak se sastoji od ukupno 12 stavki te je razvijen od strane međunarodnih stručnjaka s ciljem lakšeg međusobnog uspoređivanja istovrsnih ispitivanja i transparentnosti dobivenih rezultata (66). Popis stavki predstavlja minimalne informacije koje svako kliničko ispitivanje treba sadržavati, a potrebno je za opisivanje intervencije, korištenih materijala i postupaka te usporedbu među provedenim intervencijama. S obzirom da je primarni cilj bio poboljšati izvještavanje terapijskih postupaka u kliničkim ispitivanjima, TIDieR bi se mogao smatrati bitnim za opisivanje bilo koje vrste intervencija, uključujući i one nefarmakološke.

S obzirom na pristranost objavljivanja u znanstvenim časopisima (76) TIDieR smjernice su vrlo relevantne za opis intervencija, ne samo u objavljenim člancima, već i u registrima kliničkih ispitivanja. Naime, s ciljem povećanja dostupnosti podataka kliničkih ispitivanja, Međunarodna udruga urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) donijela je odluku da klinička ispitivanja mogu biti objavljena jedino uz uvjet da su registrirani i u javno dostupnim registrima (77, 78). Sukladno tome, potpunost izvještavanja o provedenoj intervenciji jednako je važna, kako u objavljenim člancima, tako i u registrima, s obzirom da informacije o intervenciji ponekad mogu biti dostupne samo u registrima (79). Registri kliničkih ispitivanja su repozitoriji otvorenog pristupa koji sadržavaju potrebne informacije o kliničkom ispitivanju, a određene su prema internacionalnim standardima i protokolima (80). Trenutno, najveći javno dostupni registar kliničkih ispitivanja je registar ClinicalTrials.gov koji je prilagođen, ne samo za proveditelje kliničkih ispitivanja i znanstvenike, već je dostupan kliničarima i pacijentima. Uz registar ClinicalTrials.gov postoje i primarni registri dostupni na Međunarodnom portalu za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije koji ispunjavaju specifične kriterije vezane za sadržaj, kvalitetu, dostupnost i jedinstvenu identifikaciju te predstavljaju ICMJE zahtjeve (**Slika 4**) (80).

Međutim, unatoč relativno strogim internacionalnim kriterijima potrebnim za registraciju kliničkih ispitivanja, nalazi iz literature upućuju da je transparentnost i kvaliteta podataka te dostupnost rezultata kliničkih ispitivanja u registru još uvijek nedovoljna (81, 82). Klinički istraživači, agencije za financiranje, urednici časopisa i registri trebali bi surađivati kako bi osigurali da su intervencije u kliničkim ispitivanjima adekvatno opisane kako bi se omogućio odgovarajući prijevod u dobru kliničku praksu.

Registri kliničkih ispitivanja
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea Clinical Trials Registry - India (CTRI) Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC) EU Clinical Trials Register (EU-CTR) German Clinical Trials Register (DRKS) Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) ISRCTN International Traditional Medicine Clinical Trial Registry (ITMCTR) Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) Lebanese Clinical Trials Registry (LBCTR) Thai Clinical Trials Registry (TCTR) Pan African Clinical Trial Registry (PACTR) Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC) Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)

Slika 4. Registri dostupni na Međunarodnom portalu za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (podaci preuzeti 11. veljače 2024. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>)

2.4. Veza parodontitisa i OSA-e te kvaliteta izvještavanja terapijskih intervencija

S obzirom na visoku prevalenciju parodontitisa i OSA-e, njihovu povezanost s najznačajnijim kroničnim bolestima današnjice te nizom zajedničkih faktora rizika nekoliko je istraživanja već proučavalo njihovu moguću povezanost (83-86). Međutim, pokazano je da iako postoji povezanost, njihova uzročno-posljedična veza nije još razjašnjena te postoji velika heterogenost među istraživanjima u pogledu klasifikacije parodontitisa i metodama za procjenu težine OSA-e (19, 87). Nadalje, Lembo i sur. su u sustavnom pregledu iz 2021. godine također naglasili tu problematiku te ukazali na to da bi daljnja istraživanja trebala koristiti precizniju klasifikaciju OSA-e dok bi se za procjenu parodontitisa trebala koristiti nova klasifikacija parodontnih stanja i bolesti iz 2017. (88) kako bi se bolje razumjela veza ove dvije vrlo učestale bolesti.

Danas su nekirurška parodontološka terapija i PAP terapija „zlatni standardi“ u liječenju parodontitisa i OSA-e (29, 64) te je nužno da se takve vrste intervencija dobro opišu u literaturi u svrhu njihove ispravne i pouzdane kliničke provedbe. Međutim, medicinske intervencije, pogotovo nefarmakološke, često su nedovoljno opisane u objavljenim radovima (68) što otežava njihovu translaciju u kliničku praksu na pouzdan i uniforman način. Pretraživanjem literature, nisu pronađena istraživanja koja su procjenjivala kvalitetu izvještavanja navedenih terapijskih modaliteta parodontitisa i OSA-e.

2.5. Pretraživanje literature

Sveobuhvatni pregled literature za ovu disertaciju obavljen je 10. listopada 2023. godine i ažuriran 12. travnja 2024. godine s ciljem identificiranja svih relevantnih istraživanja bez obzira na datum objave ili jezik. Pretraživanje je provedeno u bazi podataka Ovid (Medline) sa sljedećom strategijom pretraživanja, razvijenom uz pomoć stručnjaka iz knjižnice Medicinskog fakulteta u Splitu (**Tablica 1**).

Tablica 1. Strategija pretraživanja: Ovid MEDLINE(R), Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <1946 do 12. travnja 2024>

Redni broj pretrage	Pojam/pojmovi korišten prilikom pretraživanja	Broj identificiranih istraživanja
1	exp Periodontitis/	35925
2	(periodont\$ adj3 diseas\$).tw.	28901
3	(periodont\$ adj3 therap\$).tw.	7393
4	(periodont\$ adj3 treatm\$).tw.	11314
5	(periodont\$ adj6 "systemic diseas\$").tw.	713
6	(periodont* adj5 classific\$).tw.	582
7	obstructive sleep apnea.mp. or exp Sleep Apnea, Obstructive/	40443
8	(apnea\$ adj3 obstructive sleep).tw.	31001
9	osahs.tw.	1732
10	(obstructive sleep adj3 syndrom\$).tw.	9561
11	(sleep adj3 hypopne\$).tw.	3012
12	(upper adj3 airway resistance).tw.	734
13	(sleep apnea adj5 systemic).tw.	178

14	(sleep apnea adj5 therap\$).tw.	1248
15	(sleep apnea adj7 pressure therap\$).tw.	278
16	(sleep disorder adj3 breath\$).tw.	95
17	(sleep apnea adj3 intervent\$).tw.	88
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	62120
19	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	42271
20	18 and 19	65

Sinkronizacija i deduplikacija izvršene su nakon što su reference eksportirane prvo u Notepad, a zatim u EndNote. Svi relevantni članci izdvojeni su u obliku punog teksta, ako su bili dostupni. Svi cjeloviti članci koji su bili prihvatljivi s obzirom na opseg istraživanja i metodologiju (n=173) uključeni su kao reference u disertaciji.

3. CILJEVI I HIPOTEZE

3.1 Ciljevi istraživanja

Parodontitis i OSA su bolesti s visokom prevalencijom te su povezane s najznačajnijim kroničnim bolestima današnjice odgovornim za većinu smrtnih ishoda u svijetu. Obje bolesti, ne samo da predstavljaju javnozdravstveni problem, već bitno utječu i na kvalitetu života pojedinca. Nadalje, s obzirom da su nekirurški parodontološki terapijski protokol i PAP terapija „zlatni standardi“ u liječenju parodontitisa i OSA-e nužno je da se takve vrste intervencija dobro opišu u literaturi u svrhu njihove pravilne kliničke provedbe. Ciljevi ovog istraživanja bili su:

- 1) istražiti stupanj težine parodontitisa u bolesnika s OSA-om,
- 2) identificirati čimbenike rizika povezane s težinom stupnja parodontitisa među pacijentima s OSA-om,
- 3) procijeniti cjelovitost opisa nekirurškog parodontološkog protokola u registriranim kliničkim ispitivanjima i objavljenim znanstvenim člancima,
- 4) procijeniti cjelovitost opisa PAP terapije u registriranim kliničkim ispitivanjima i objavljenim znanstvenim člancima.

3.2. Hipoteze istraživanja

Hipoteze ovog istraživanja bile su:

- 1) Uznapredovali oblici parodontitisa povezani su s težim oblicima OSA-e.
- 2) Uz tradicionalne čimbenike rizika parodontitisa kao što su dob, povećana akumulacija plaka i pušenje, OSA je čimbenik rizika za uznapredovale oblike parodontitisa.
- 3) Kvaliteta opisa nekirurškog parodontološkog protokola terapijskog protokola u registriranim kliničkim ispitivanjima i objavljenim člancima je dostatna za njenu kliničku implementaciju u liječenja parodontitisa.
- 4) Kvaliteta opisa PAP terapije u registriranim kliničkim ispitivanjima i objavljenim člancima je dostatna za njenu kliničku implementaciju u liječenju OSA-e.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja

4.1.1. Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje presječnog tipa odvijalo se u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split i na Odjelu za dentalnu medicinu KBC-a Split te na Katedri za parodontologiju i Katedri za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

4.1.2. Ispitanici

Uključeni su bili svi ispitanici koji su dobrovoljno pristali na sudjelovanje, a bili su upućeni u Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu KBC-a Split te su bili podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji ili poligrafiji. Nadalje, parodontološki pregled se obavio na Klinici za dentalnu medicinu KBC-a Split između listopada 2018. i lipnja 2019. godine. Kriteriji isključenja bili su dob mlađa od 18 godina, povijest bilo kakvog liječenja OSA-e prije uključivanja u istraživanje te bezubost čeljusti.

Svi sudionici su obavili inicijalni liječnički razgovor, fizički pregled i antropometrijska mjerenja. Opseg vrata se mjerio fleksibilnom trakom s metričkom ljestvicom na razini krikotiroidne hrskavice. Ista metrička ljestvica koristila se za mjerenje opsega struka, na pola puta između donjeg rebrenog luka i gornjeg vrha ilijačne kosti te opsega kukova na najširem mjestu oko stražnjice ispitanika. Za svakog ispitanika izračunao se indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI). Prekomjerna dnevna pospanost bila je procijenjena Epworthovom ljestvicom pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) prethodno procijenjenoj na hrvatskom jeziku (89).

Povijest kroničnih bolesti kao što su arterijska hipertenzija i dijabetes melitus tipa 2 temeljila se na STOP upitniku (engl. *acronym STOP, snoring history, tired during the day, observed stop of breathing while sleeping, high blood pressure*) koji je ispunio svaki sudionik pod nadzorom liječnika ili tehničara za spavanje. Ispitanici uključeni u istraživanje potpisali su obrazac informiranog pristanka za korištenje osobnih podataka prilikom pristupa te su dobili pisane informacije o istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003–08/14-03/0001, Broj: 2181–198-03-04-14-0027). Svi postupci su

provedeni u skladu sa standardima institucionalnog etičkog povjerenstva i Helsinške deklaracije iz 2013. godine (90).

4.1.3. Procjena sna

Za sve ispitanike provedena je cjelonoćna polisomnografija (PSG) (Alice5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) ili cjelonoćna poligrafija (PG) (Alice NightOne Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska; Somnocheck2 Weinmann, Njemačka) u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu KBC-a Split. Svi podaci pohranjeni su na računalu, ručno ocjenjivani i analizirani prema smjernicama Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS) od strane ovlaštenog liječnika i tehničara za spavanje (37, 91).

Apneja je ocijenjena kada je došlo do pada vršnog odstupanja signala za $\geq 90\%$ od osnovne vrijednosti korištenjem oronazalnog termalnog senzora ili alternativnog senzora apneje, tijekom ≥ 10 sekundi. Hipopneja se ocijenila kada su vršni odstupi signala pali za $\geq 30\%$ od osnovne vrijednosti za ≥ 10 sekundi s $\geq 3\%$ arterijske desaturacije kisikom.

Na temelju preporuka AASM-a (37) težina OSA-e klasificirana je prema apneja-hipopneja indeksu (engl. *apnea-hypopnea index*, AHI). U ovom istraživanju ispitanici su bili kategorizirani na one bez OSA-e ako su imali $AHI < 5$, s blagom OSA-om ako su imali $AHI 5-14,9$, te umjerenom do teškom OSA-om ako je $AHI \geq 15$. Uspoređivane su karakteristike ispitanika u te tri skupine. Postotak vremena spavanja sa zasićenjem kisikom ispod 90% također je zabilježen i prijavljen za svakog ispitanika, zajedno s indeksom desaturacije kisikom (engl. *oxygen desaturation index*, ODI) koji je prikazan kao ukupan broj od $\geq 3\%$ ili $\geq 4\%$ desaturacija kisikom po satu sna.

Cjelonoćne PSG/PG snimke koje su trajale manje od 6 sati nisu prihvaćene i ako je bilo potrebno, napravljen je drugi PSG/PG. Nakon procjene sna, osobe koje su pristale sudjelovati u istraživanju upućene su na parodontološki pregled.

4.1.4. Parodontološka procjena

Prije parodontološkog pregleda uzeta je parodontološka anamneza temeljem upitnika o učestalosti stomatoloških pregleda, osobnoj i obiteljskoj anamnezi parodontitisa, navikama

pušenja i oralne higijene, kliničkim simptomima parodontitisa i razlozima gubitka zubi ukoliko je on postojao.

Ispitanici su kategorizirani prema povijesti pušenja u nepušače, bivše pušače (one koji su prestali pušiti najmanje 6 mjeseci prije istraživanja) i pušače (sadašnji pušači i one koji su prestali pušiti unutar 6 mjeseci prije istraživanja). Sadašnji pušači su se klasificirali kao teški pušači (ako puše više od 20 cigareta dnevno), umjereni pušači (10-19 cigareta dnevno) i povremeni pušači (manje od 10 cigareta dnevno) (92, 93).

Sva klinička mjerenja obavljena su od strane dva iskusna ispitivača (MR, PS) zaslijepljenih za PSG/PG izvješća ispitanika i sve druge medicinske podatke. Intraispitivačka i međuispitivačka pouzdanost postignuta je nakon pregleda 10 ispitanika kada je točnost mjerenja dosegla vrijednost veću od 95%. Klinički parodontološki pregled obavljen je parodontološkom sondom (UNC 15 mm, Devemed GmbH, Tuttlingen, Njemačka) i procijenjeni su svi prisutni zubi na šest mjesta po zubu (meziobukalno, bukalno, distobukalno, mezioralno, oralno, distooralno) što je uključivalo standardna parodontološka mjerenja: dubinu parodontnog džepa (engl. *probing pocket depth*, PPD), gingivalnu recesiju (engl. *gingival recession*, GR) i razinu kliničkog pričvrstka (engl. *clinical attachment level*, CAL) izraženih u milimetrima. PPD je definiran kao udaljenost između ruba gingive i dna gingivnog sulkusa. GR je definirana kao udaljenost između cementno-caklinskog spoja i ruba gingive. CAL je izračunat kao zbroj PPD-a i GR-e. Krvarenje prilikom sondiranja i prisutnost plaka na zubima također su izmjereni na šest mjesta po zubu i procijenjeni dihotomno, a zatim izračunati kao postotak ukupnih mjesta krvarenja pri sondiranju/s prisutnošću plaka (engl. *full mouth bleeding score*, FMBS; *full mouth plaque score*, FMPS) (94, 95). Broj zubi, srednji PPD, srednji CAL, FMBS, FMPS, broj zubi s PPD-om od 4, 5 i ≥ 6 mm, postotak mjesta s PPD-om od 4, 5 i ≥ 6 mm i broj zuba s interdentalnim CAL-om od 1-2, 3-4 i ≥ 5 mm bile su parodontološke varijable procijenjene za svakog ispitanika i uključene u analizu.

Dijagnoza parodontitisa i stadiji parodontitisa određeni su slijedeći protokole objavljene u konsenzusnom radu Tonettija i sur. (96). Dijagnoza parodontitisa postavljena je ako je ispitanik imao interdentalni CAL ≥ 2 nesusjedna zuba, a za određivanje stadija korišten je interdentalni CAL na mjestu najvećeg gubitka i gubitak zuba uzrokovan parodontitisom. Zbog manjka radiografske dokumentacije ispitanici su podijeljeni dvije skupine: one sa stadijem 1 i 2 te one sa stadijem 3 i 4. Stadij 1 i 2 (blagi do umjereni parodontitis) se odnosio na ispitanike s parodontitisom kojima je CAL bio < 5 mm i nisu imali gubitak zuba uzrokovanog parodontitisom, dok se stadij 3 i 4

(uznapredovali parodontitis) odnosio na prisutnost CAL-a ≥ 5 mm i gubitak zuba kao posljedica parodontitisa.

4.1.5. Primarne i sekundarne mjere ishoda

Primarna mjera ishoda bio je stupanj težine parodontitisa određen CAL-om, a broj zuba, PPD, FMBS, FMPS, broj zubi s PPD-om od 4, 5 i ≥ 6 mm, postotak mjesta s PPD-om od 4, 5 i ≥ 6 mm i broj zubi s interdentalnim CAL-om od 1-2, 3-4 i ≥ 5 mm smatrani su sekundarnim mjerama ishoda.

4.1.6. Statistička analiza

Statistička analiza provedena je softverskom programu SPSS (SPSS 14.0 Student Version for Windows). Uzimajući u obzir potrebnu razinu značajnosti i snagu, izvršen je izračun veličine uzorka u MedCalc-u (MedCalc za Windows, verzija 19.1.2.) nakon prikupljanja uzorka od 77 ispitanika primljenih u Centar za medicinu spavanja KBC-a Split. Veličina uzorka od 140 ispitanika izračunata je na temelju korelacijskog koeficijenta srednje vrijednosti CAL-a i AHI-a ($r=0,2347$) u uzorku, kada je α -razina postavljena na 0,05, a β -razina 0,20, što ukazuje na snagu od 80%. Konačni uzorak je povećan na 194 zbog velikog broja ispitanika s manje od 16 zuba.

Ovisno o analizi, OSA je procijenjena ili na ordinalnoj ljestvici u rasponu od blage OSA-e (AHI <15) do umjerene/teške OSA-e (AHI ≥ 15) ili na kontinuiranoj ljestvici mjerenoj AHI-jem nakon PG/PSG-a. Ispitanicima je dijagnosticiran parodontitis prema novoj klasifikaciji i podijeljen u stadije (26, 97). Nakon procjene normalnosti distribucije za varijable uključene u istraživanje, prijavljen je medijan i interkvartilni raspon za kontinuirane varijable. Kada je analiza provedena, uspoređujući tri podskupine ispitanika (bez parodontitisa, parodontitis stadija 1 i 2, parodontitis stadija 3 i 4) grupne razlike za kontinuirane varijable testirane su pomoću Kolmogorov-Smirnoff testa, a post hoc usporedbe su obavljene pomoću Mann-Whitney testa za nezavisne uzorke.

Kada su OSA i parodontološki parametri procijenjeni dihotomnom ili ordinalnom ljestvicom, napravljene su tablice kontingencije i izračunate su razlike korištenjem Fisherova egzaktnog testa. Kako bi se provela multivarijabilna regresijska analiza, CAL vrijednost izražena u milimetrima uključena je kao zavisna varijabla ishoda. Prediktori uključeni u model bili su dob, spol, AHI, omjer struka i bokova, opseg vrata, hipertenzija (dihotomna), dijabetes (dihotomna), pranje zubi (kategorizirano kao *manje od jednom dnevno* i *jednom dnevno ili češće*), pušenje

(kategorizirano kao *pušač* i *nepušač/bivši pušač*) i posjet doktoru dentalne medicine (kategoriziran kao *manje od jednom godišnje* i *jednom godišnje ili češće*). R2 statistika (koeficijent determinacije) izračunata je kako bi se procijenio postotak varijance u CAL-u koji je objašnjen skupom prethodno prijavljenih prediktorskih varijabli. Za svaki prediktor uključen u model prijavljen je regresijski koeficijent s pripadajućom značajnošću. Regresijska analiza provedena je samo na 179 ispitanika jer su bezubi ispitanici isključeni iz ove analize. Glavni razlog za isključenje ovih ispitanika bila je nemogućnost mjerenja CAL-a kod bezubih ispitanika. Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$.

4.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

4.2.1. Dizajn istraživanja i kriteriji uključenja

Za ovo presječno istraživanje identificirana su klinička ispitivanja registra ClinicalTrials.gov 18. ožujka 2021. pomoću naprednog pojma za pretraživanje "*nonsurgical periodontal therapy*". Ispitivanja su bila uključena ako su: 1) imala ClinicalTrials.gov registracijski NCT broj (engl. *National Clinical Trial*), 2) bila registrirana 18. ožujka 2021. ili prije, 3) bila prijavljena kao dovršena; prekinuta; povučena; aktivna, ali bez regrutiranja ispitanika do istog datuma i 4) imala pojam "*nonsurgical periodontal therapy*" naveden u jednom ili više sljedećih polja za registraciju u odjeljku *Descriptive information*: kratki naslov (engl. *Brief Title*), službeni naslov (engl. *Official Title*), kratki sažetak (engl. *Brief Summary*) ili intervencija (engl. *Intervention*). Isključena su ispitivanja koja su izvještavala o kirurškoj parodontološkoj terapiji kao pojedinačnoj intervenciji ili u kombinaciji s nekirurškom parodontološkom terapijom.

4.2.2. Prikupljanje podataka iz registra ClinicalTrials.gov

Za procjenu potpunosti registracije uključenih ispitivanja, ekstrahirani su podaci o 21 od 24 stavke iz skupa podataka o registraciji ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization The Trial Registration Data Set, WHO TRDS*) (97): 1) identifikacijski

broj ispitivanja, 2) datum prve registracije, 3) NCT broj, 4) izvor(i) novčane ili materijalne potpore, 5) primarni i 6) sekundarni sponzori ispitivanja, 9) javni naslov, 10) znanstveni naslov, 11) zemlje u kojima je ispitivanje provedeno, 12) proučavano zdravstveno stanje, 13) intervencija (e), 14) kriterij(i) uključivanja, 15) vrsta ispitivanja, 16) datum prvog upisa, 17) veličina uzorka, 18) status regrutacije, 19) primarni ishod, 20) sekundarni ishodi, 22) datum završetka ispitivanja, 23) sažeti rezultati i 24) izjava o dijeljenju podataka o pojedinačnim ispitanicima (engl. *Individual clinical trial Participant-level Data*, IPD). Stavke administrativnog karaktera i etički podaci nisu analizirani.

Procjena cjelovitosti opisa intervencija nekirurškog parodontološkog protokola, analizirala se prilagođenim TIDieR predloškom od 12 stavki (66) za svaku vrstu odabranih intervencija. Glavne intervencije bile su: 1) upute o oralnoj higijeni, 2) profesionalno mehaničko uklanjanje plaka i 3) subgingivna instrumentacija, dok su adjuvantne intervencije bile: upotreba 1) antiseptika i 2) antibiotika (**Tablica 2**). Druge intervencije koje su provedene uz NPP nisu analizirane jer se njihova primjena ne preporučuje prema smjernicama kliničke prakse (29).

Tablica 2. Interpretacija 12 stavki TIDieR predložka za 5 različitih intervencija nekirurškog parodontološkog protokola u registru ClinicalTrials.gov i znanstvenim člancima

Kratki opis pojedine TIDieR stavke (engl.)	Naša interpretacija TIDieR stavki za svaku pojedinu intervenciju				
	Upute o oralnoj higijeni	Profesionalno mehaničko uklanjanje plaka	Subgingivalna instrumentacija	Antiseptici	Antibiotici
1. Kratko ime (Brief name)	Ime ili izraz koji opisuje intervenciju	Ime ili izraz koji opisuje intervenciju	Ime ili izraz koji opisuje intervenciju	Generičko ili zaštićeno ime lijeka	Generičko ili zaštićeno ime lijeka
2. Zašto (Why)	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije (opisano kao prevencija ili potporna terapija)	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije (opisano kao „zlatni standard“ u terapiji)	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije (opisano kao adjuvantna terapija)	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije (opisano kao adjuvantna terapija)
3. Koji (materijali) (What (materials))	Vrsta proizvoda za oralnu higijenu, kao što su četkica za zube, pasta za zube, četkica za jezik, interdentalne četkice, konac ili tekućina za ispiranje usta	Tip (ručni ili motorni; zvučni/ultrazvučni) i proizvođač instrumenata koji se koriste tijekom intervencije	Tip (ručni ili motorni; zvučni/ultrazvučni) i proizvođač instrumenata koji se koriste tijekom intervencije	Oblik doziranja i proizvođač lijeka	Oblik doziranja i proizvođač lijeka
4. Koji (postupci) (What (procedures))	Vrsta tehnike četkanja i upute o prehrani	1) Vrsta anestezije (infiltracijska ili provodna), 2) anestetik (vrsta, doza i proizvođač), 3) čišćenje i 4) poliranje	1) Vrsta anestezije (infiltracijska ili provodna), 2) anestetik (vrsta, doza i proizvođač), 3) čišćenje i 4) poliranje	1) Vrijeme primjene (prije ili nakon subgingivne instrumentacije) i 2) posebne upute povezane s primjenom (npr. dopuštena hrana i piće prije ili nakon izlaganja lijeku)	1) Vrijeme primjene (prije ili nakon subgingivne instrumentacije) i 2) posebne upute povezane s primjenom (npr. dopuštena hrana i piće prije ili nakon izlaganja lijeku)
5. Tko je proveo (Who provided)	Broj osoba koje izvode intervenciju i njihova stručnost	Broj osoba koje izvode intervenciju i njihova stručnost	Broj osoba koje izvode intervenciju i njihova stručnost	Broj osoba koje izvode intervenciju i njihova stručnost	Broj osoba koje izvode intervenciju i njihova stručnost
6. Kako (How)	Načini izvođenja intervencije (verbalno i/ili	Načini izvođenja intervencije (cijela usta ili	Načini izvođenja intervencije (cijela usta ili	Način primjene lijeka	Način primjene lijeka

	praktično, grupno i/ili individualno)	kvadrant/sekstant; samo određeni zubi)	kvadrant/sekstant; samo određeni zubi)		
7. Gdje (Where)	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija
8. Kada i koliko (When and how much)	Vrijeme davanja uputa (prije, na početku ili tijekom istraživanja; broj potrebnih termina; trajanje davanja uputa)	Trajanje intervencije i broj termina potrebnih za potpunu provedbu intervencije	Trajanje intervencije i broj termina potrebnih za potpunu provedbu intervencije	Primijenjena doza, učestalost doziranja i trajanje primjene	Primijenjena doza, učestalost doziranja i trajanje primjene
9. Personalizacija (Tailoring)	Personalizacija intervencije navedene u protokolu	Personalizacija intervencije navedene u protokolu	Personalizacija intervencije navedene u protokolu	Personalizacija intervencije navedene u protokolu	Personalizacija intervencije navedene u protokolu
10. Modifikacije (Modifications)	Promjena intervencije na razini svih ispitanika	Promjena intervencije na razini svih ispitanika	Promjena intervencije na razini svih ispitanika	Promjena intervencije na razini svih ispitanika	Promjena intervencije na razini svih ispitanika
11. Koliko dobro (planirano) (How well (planned))	Procjena je li intervencija izvršena prema planu	Procjena je li intervencija izvršena prema planu	Procjena je li intervencija izvršena prema planu	Opis strategija za procjenu pridržavanja ispitanika	Opis strategija za procjenu pridržavanja ispitanika
12. Koliko dobro (zapravo) (How well (actual))	Zabilježena stopa pridržavanja ili broj ispitanika koji su isključeni iz ispitivanja zbog neadekvatne suradnje	Opis načina procjene da je intervencija isporučena prema planu	Opis načina procjene da je intervencija isporučena prema planu	Zabilježena stopa pridržavanja ili broj ispitanika koji su isključeni iz ispitivanja zbog neadekvatne suradnje	Zabilježena stopa pridržavanja ili broj ispitanika koji su isključeni iz ispitivanja zbog neadekvatne suradnje

Nakon preuzetih podataka iz registra ClinicalTrials.gov, relevantni podaci za nasumičnih 10% ispitivanja neovisno su izdvojeni od strane iskusnog parodontologa sa stručnošću u medicini utemeljenoj na dokazima i metodologiji sustavnog pregleda (MR) i doktora dentalne medicine – doktoranta (PS). Za podatke koji se nisu mogli procijeniti binarnim pristupom formiran je popis podstavki koje moraju biti prikazane unutar pojedine stavke kako bi se ona smatrala potpuno opisanom (**Tablica 2**). Poseban naglasak stavljen je na stavke 6, 9 i 11 koje su označene kao podložne subjektivnoj procjeni. Nakon rasprave o eventualno nejasnim zapisima s druga dva istraživača (AŠ, AT), studentima završne godine studija dentalne medicine, koji su radili pod nadzorom MR-a, uspostavljen je konsenzusni protokol ekstrakcije podataka. Tri istraživača su potom neovisno izdvojila i pregledala sve podatke (PS, AŠ, AT), nakon čega je četvrti istraživač (MR), iskusni parodontolog, provjerio sve podatke i riješio eventualne nesuglasice. Podaci su prikupljeni iz odjeljka *Descriptive Information* iz registra ClinicalTrials.gov, izuzev stavki 10 i 12. One su se analizirale nakon završetka istraživanja, a izdvojene su s odjeljka *Results* iz registra ClinicalTrials.gov u veljači 2022. Budući da se terminologija analiziranih intervencija razlikovala između ispitivanja, što je uočeno tijekom pilot ekstrakcije podataka, dva neovisna istraživača (PS, MR) procijenila su i uskladila termine navedene u registriranom protokolu ispitivanja za različite vrste intervencija. Termini „subgingivna instrumentacija" i „profesionalno mehaničko uklanjanje plaka" smatrani su standardnim izrazima u skladu s njihovom upotrebom u najnovijim smjernicama kliničke prakse (29).

4.2.3. Identifikacija znanstvenih članaka i prikupljanje podataka iz članaka

Pretraživanje odgovarajućih objavljenih znanstvenih članaka obavljeno je 22. veljače 2022. godine. Koristili su se sljedeći pojmovi za pretraživanje u PubMed/MEDLINE-u i Scopus-u: 1) NCT broj ispitivanja, 2) imena i prezimena iz odjeljka *Administrative Information* unutar registra ClinicalTrials.gov i 3) kratki i službeni naslov unutar odjeljka *Descriptive Information* registra ClinicalTrials.gov (98). Usporedili su se podaci iz protokola ispitivanja iz registra ClinicalTrials.gov i odgovarajućih objavljenih članaka i to: 1) karakteristike ispitanika, 2) prijavljene intervencije i njihova cjelovitost opisa koristeći TIDieR predložak i 3) primarne i sekundarne mjere ishoda ispitivanja. Stavke TIDieR-a s više podstavki smatrane su opisanima ako je prijavljena barem jedna podstavka. Stavke TIDieR predložka, 10 i 12, nisu uspoređivane, s

obzirom da su za njihovu analizu potrebni rezultati, a nijedan objavljeni članak nije imao prijavljene rezultate ispitivanja u registru ClinicalTrials.gov.

4.2.4. Analiza podataka

Podaci su predstavljeni kao frekvencije i medijani s 95% intervalima pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI). Deskriptivna analiza provedena je korištenjem MedCalc verzije 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

4.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

4.3.1. Dizajn istraživanja i kriteriji uključenja

Za ovo presječno istraživanje analizirana su klinička ispitivanja također prijavljena u registru ClinicalTrials.gov 16. svibnja 2023., koristeći izraze "*obstructive sleep apnea*" i "*positive airway pressure therapy*" unutar naprednog pretraživanja. Ispitivanja su bila uključena ako su: 1) imala registracijski NCT broj, 2) bila registrirana 16. svibnja 2023. ili prije, 3) imala svoj status prijavljen kao: aktivno, ali bez regrutiranja ispitanika; prekinuto; dovršeno; ili povučeno, 4) klasificirala dobnu skupinu ispitanika kao odrasle osobe (18-64) i/ili starije odrasle osobe (65+) i 5) imala pojmove "*obstructive sleep apnea*" i "*positive airway pressure therapy*" u odjeljku *Descriptive Information* u registru ClinicalTrials.gov u bazi *Tabular View* pod: kratkim naslovom (engl. *Brief Title*), službenim naslovom (engl. *Official Title*), kratkim sažetkom (engl. *Brief Summary*) ili intervencijom (engl. *Intervention*).

4.3.2. Prikupljanje podataka iz registra ClinicalTrial.gov

Utvrđivanje potpunosti registriranih podataka uključenih ispitivanja analiziralo se na isti način kao i drugo istraživanje, pomoću podataka o 21 od 24 stavke iz WHO TRDS-a (99). Analiza cjelovitosti opisa PAP terapije također je izvršena prilagođenim TIDieR predloškom od 12 stavki (66). Preuzeti su podaci iz registra ClinicalTrials.gov, a relevantne informacije za nasumičnih 10% istraživanja neovisno su izdvojene od strane doktora dentalne medicine – doktoranta (PS). Za

stavke TIDieR-a koje se nisu mogle ocijeniti binarnim pristupom, glavna stavka je podijeljena na podstavke kako bi se smatrala potpuno opisanom (**Tablica 3**). Protokol ekstrakcije određen je zajedno s drugim istraživačem (RP), iskusnim stručnjakom za medicinu spavanja. Dva istraživača (PS, MR) zatim su neovisno izdvojila i analizirala sve potrebne podatke. Sve podatke zatim je pregledao drugi istraživač (RP) koji je riješio sva neslaganja i moguće nejasne informacije. Zapisi su prikupljeni iz odjeljka *Descriptive Information* registra ClinicalTrials.gov, osim za stavke 10 i 12, koje su dobivene iz odjeljka *Results* registra ClinicalTrials.gov, u srpnju 2023. na kraju istraživanja i izdvajanja svih ostalih podataka.

Tablica 3. Interpretacija 12 stavki TIDieR predložka za terapiju pozitivnim tlakom zraka (PAP) u registru ClinicalTrials.gov i znanstvenim člancima

Kratki opis pojedine TIDieR stavke (engl.)	Naša interpretacija TIDieR stavki
1. Brief name	Ime ili izraz koji opisuje intervenciju
2. Why	Obrazloženje, teorija ili cilj bitan za primjenu intervencije
3. What (materials)	Vrsta PAP uređaja i proizvođač uređaja
4. What (procedures)	Upute o korištenju PAP uređaja, postavljanje maske i aklimatizacija
5. Who provided	Stručnost osobe koja primjenjuje intervenciju
6. How	Isporuca intervencije prikazana kao uporaba uređaja određena procjenom simptoma bolesti, ekstrakcijom podataka iz PAP uređaja i/ili poligrafijom
7. Where	Vrsta istraživačkog centra ili zemlje u kojoj je pružena intervencija
8. When and how much	Trajanje PAP terapije
9. Tailoring	PAP titracija
10. Modifications	Promjena intervencije na razini svih ispitanika
11. How well (planned)	Procjena je li intervencija izvršena prema planu
12. How well (actual)	Zabilježena stopa pridržavanja ili broj ispitanika koji su isključeni iz studije zbog neadekvatne suradnje

4.3.3. Identifikacija znanstvenih članaka i prikupljanje podataka iz članaka

Pretraživanje odgovarajućih znanstvenih članaka obavljeno je 3. srpnja 2023. koristeći PubMed/MEDLINE i Scopus. Pojmovi koji su korišteni u pretraživanju bili su: 1) NCT broj ispitivanja 2) imena i prezimena odgovorne strane, suradnika i istraživača iz odjeljka *Administrative Information* registra ClinicalTrials.gov i 3) kratak i službeni naslov unutar odjeljka *Descriptive Information* registra ClinicalTrials.gov (98). Uspoređeni su podaci iz protokola ispitivanja iz registra ClinicalTrials.gov i odgovarajućih objavljenih znanstvenih članaka i to: 1) karakteristike ispitanika, 2) cjelovitost opisa PAP terapije koristeći prilagođeni TIDieR predložak i 3) primarne i sekundarne mjere ishoda. Ako je jedno kliničko ispitivanje imalo više objavljenih znanstvenih članaka, primarni i sekundarni ishodi nisu analizirani zbog mogućnosti da jedno kliničko ispitivanje iz registra ima više primarnih i/ili sekundarnih ishoda koje je koristilo kao pojedinačno za svaki objavljeni članak.

4.3.4. Analiza podataka

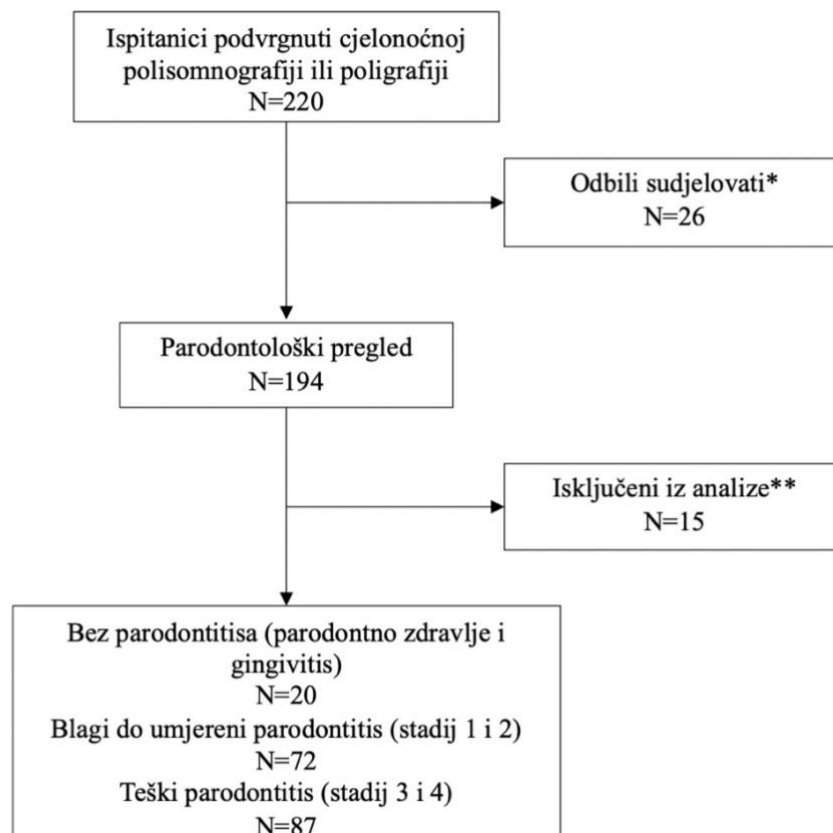
Podaci su predstavljeni kao frekvencije i medijani s 95% intervalima pouzdanosti (CI). Deskriptivna analiza provedena je korištenjem MedCalc verzije 17.9.4 (MedCalc Software, OstendBelgija).

5. REZULTATI

5.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja

5.1.1. Demografske karakteristike i mjere oralnog zdravlja bolesnika s OSA-om prema parodontološkom pregledu

Od 220 uključenih ispitanika, njih 194 (132 muškarca i 62 žene) pristalo je sudjelovati u istraživanju, a 26 sudionika nije prihvatilo sudjelovanje zbog privatnih i/ili poslovnih obaveza, dajući stopu odgovora od 88%. Od 194 ispitanika, njih 15 je bilo bezubo, zbog čega se nije mogao obaviti parodontološki pregled, niti se mogla izračunati vrijednost CAL-a. Budući da su glavne varijable ishoda bile CAL-a i AHI, ti ispitanici su bili isključeni iz analize (Slika 5).



Slika 5. Dijagram tijeka ispitanika istraživanja

*odbili sudjelovanje zbog privatnih i/ili poslovnih obaveza; **bezubi pacijenti

Demografske i kliničke karakteristike i mjere oralne higijene ispitanika prema sveobuhvatnom parodontološkom pregledu prikazane su u **Tablici 4**. Ispitanici s uznapredovalim oblicima parodontitisa bili su stariji s višim indeksom tjelesne mase i bili su češće pušači u usporedbi sa svim ostalim ispitanicima kojima je dijagnosticiran parodontitis. Njihov omjer struka i bokova i težina bili su veći samo u usporedbi sa skupinom bez parodontitisa (**Tablica 4**). Ispitanici se nisu razlikovali s obzirom na oralno higijenske navike (**Tablica 4**). Parodontološki status ispitanika prikazan je u **Tablici 5**. Količina plaka, dubina parodontnog džepa te CAL su se razlikovali, ne samo između ispitanika bez parodontitisa i onih sa parodontitisom, već su njihove vrijednosti bile veće u stadijima 3 i 4 u usporedbi sa stadijima 1 i 2. Nadalje, ispitanici sa stadijem 3 i 4 imali su češće generalizirani parodontitis, manji broj zubi te prisutne dubine sondiranja ≥ 6 mm dok je postotak krvarenja bio veći kod ispitanika s parodontitisom u usporedbi sa skupinom bez parodontitisa.

Tablica 6 sažima razlike u kliničkim parametrima koje ukazuju na težinu OSA-e u ispitivanim skupinama utvrđene nakon opsežnog parodontološkog pregleda. Nakon cjelonoćne poligrafije ili polisomnografije, prijavljen je viši AHI u skupini ispitanika s parodontitisom stadija 3 i 4 u usporedbi s ispitanicima s parodontitisom stadija 1 i 2 ($P=0,043$) i skupinom bez parodontitisa ($P=0,044$).

Nadalje, nađena je pozitivna korelacija između AHI-ja i srednjeg CAL-a ($r=0,215$; $P=0,004$), kao i između AHI-ja i količine plaka ($r=0,292$; $P<0,001$).

Multivarijabilnom regresijskom analizom se pokazalo da je AHI značajan prediktor CAL-a ($\beta=0,169$; $P=0,031$) (**Tablica 7**). Konkretno, prijavljeni model objašnjava 16,4% varijabilnosti u CAL-u (prilagođeni $R^2=0,164$; $P<0,001$), s AHI-jem, dobi, pušenjem i posjetima doktoru dentalne medicine koji su utvrđeni kao značajni prediktori. Stariji ispitanici imali su veće izgleda za povećani CAL ($\beta=0,266$; $P=0,001$), ispitanici koji su pušili ili su ranije pušili imali su veću vjerojatnost da će imati povećani CAL ($\beta=0,305$; $P<0,001$) dok su posjeti doktoru dentalne medicine jednom godišnje ili češće bili povezani sa smanjenim CAL-om ($\beta=-0,182$; $P=0,02$).

Tablica 4. Demografske karakteristike i mjere oralnog zdravlja bolesnika s OSA-om prema parodontološkom pregledu

		Bez parodontitisa (parodontno zdravlje i gingivitis) N=20	Blagi do umjereni parodontitis (Stadij 1 i 2) N=72	Teški parodontitis (Stadij 3 i 4) N=87	P
Spol (N(%))	Muško	12(60)	46(63,89)	66(75,86)	0,168
	Žensko	8(40)	26(36,11)	21(24,14)	
Dob		46,5(35,75-60,25) B	56(44,75-61,25) ^B	61(50,5-68) ^A	0,003
Visina (m)		1,745(1,6775- 1,83)	1,82(1,68-1,88)	1,79(1,7-1,83)	0,316
Težina (kg)		85(68,5-95) ^A	90(77-110,25) ^C	96,5(88-110) ^C	0,011
BMI		28,06(24,18- 30,52) ^B	28,31(24,91- 30,85) ^B	31,02(28,05- 33,79) ^A	0,001
Opseg vrata (cm)		40(35,75-43)	41(37-43,75)	41(39-45)	0,118
Omjer struka i bokova		0,9(0,83-0,95) ^B	0,94(0,88-0,98)	0,96(0,91-1,02) ^C	0,008
ESS (zbroy bodova)		6,5(2,75-8,25)	6(4-9)	6(4-9)	0,905
Pušenje	Nepušač	11(55)	47(65,28)	32(36,78)	0,007
	Pušač	3(15)	12(1,67)	29(33,33)	
	Bivši pušač	6(30)	13(18,06)	26(29,89)	
Učestalost pranja zubi	Manje od jednom dnevno	2(10)	5(6,94)	7(8,14)	0,671
	Jednom ili dva puta dnevno	13(65)	54(75)	68(79,07)	
	Više od dva puta dnevno	5(25)	13(18,06)	11(12,79)	
Učestalost posjeta doktoru dentalne	Manje od jednom godišnje	6(30)	21(29,17)	29(33,33)	0,951

medicine	Jednom godišnje	8(40)	33(45,83)	35(40,23)	
	Više od jednom godišnje	6(30)	18(25)	23(26,44)	
Učestalost čišćenja kamenca	Nikada	5(25)	18(25)	17(19,54)	0,792
	Manje od jednom godišnje	7(35)	25(34,72)	33(37,93)	
	Jednom godišnje	7(35)	26(36,11)	28(32,18)	
	Više od jednom godišnje	1(5)	3(4,17)	9(10,34)	
Dijabetes	Da	5(25)	35(49,3)	41(48,24)	0,133
	Ne	15(75)	36(50,7)	44(51,76)	
Hipertenzija	Da	0(0)	6(8,45)	13(15,29)	0,1
	Ne	20(100)	65(91,55)	72(84,71)	

Podaci su prikazani kao učestalost (postotak) za tablice kontingencije i P vrijednosti prikazane su nakon Fischerovog egzaktnog testa. Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za kontinuirane varijable, s P vrijednostima temeljenim na neparametrijskom Kruskal Wallis testu, a post hoc usporedbe provedene su pomoću Mann-Whitneyjeva testa za neovisne uzorke. Post hoc usporedbe razlika prijavljene kao: ^A $P < 0,05$ značajno različito u usporedbi s druge dvije ispitivane skupine, ^B $P < 0,05$ značajno različito od skupine s teškim parodontitisom i ^C $P < 0,05$ značajno različito od skupine bez parodontitisa.

Tablica 5. Parodontološki status u ispitanika s OSA-om

	Bez parodontitisa (parodontno zdravlje i gingivitis) N=20	Blagi do umjereni parodontitis (Stadij 1 i 2) N=72	Teški parodontitis (Stadij 3 i 4) N=87	<i>P</i>
Broj zubi	26,5(22,75-28) ^B	25(21-27) ^B	20(16-25) ^A	<0,001
Lokalizirani parodontitis	NP	31(43,06)	6(6,9)	<0,001
Generalizirani parodontitis	NP	41(56,94)	81(93,1)	<0,001
Plak (FMPS)	41,5(21-60,5) ^A	59,5(49,75-74,25) ^A	76(57-94,5) ^A	<0,001
Krvarenje (FMBS)	9(5,75-17,75) ^A	22(12-34,25) ^C	27(13-44) ^C	0,002
Dubina parodontnog džepa (PPD)	1,75(1,5-2) ^A	2,3(2-2,6) ^A	2,8(2,45-3,2) ^A	<0,001
Broj mjesta s PPD - om ≥6 mm	0(0-0) ^B	0(0-0) ^B	2(1-7) ^A	<0,001
Broj mjesta s PPD - om od 5 mm	0(0-0) ^A	1,5(0-3,25) ^A	6(3-12) ^A	<0,001
Broj mjesta s PPD - om od 4 mm	1,5(0-3) ^A	10(3,75-17,25) ^A	16(9,5-22) ^A	<0,001
Razina kliničkog pričvrstka (CAL)	1,85(1,6-2,025) ^A	2,5(2,1-2,725) ^A	3(2,7-3,45) ^A	<0,001

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za kontinuirane varijable, s prikazanim *P* vrijednostima razlika između sve tri promatrane skupine ispitanika nakon Kruskal Wallis testa; post hoc usporedbe provedene su pomoću Mann-Whitneyjeva testa za neovisne uzorke. Podaci su prikazani kao učestalost (postotak) za tablice nepredviđenih događaja. Post hoc usporedbe razlika prijavljene kao: ^A *P*<0,05 značajno različito u usporedbi s druge dvije ispitivane skupine, ^B *P*<0,05 značajno različito od skupine s teškim parodontitisom i ^C *P*<0,05 značajno različito od skupine bez parodontitisa.

Tablica 6. Razlike u kliničkim parametrima koje ukazuju na težinu OSA-e prema parodontološkom pregledu

		Bez parodontitisa (parodontno zdravlje i gingivitis) N=20	Blagi do umjereni parodontitis (Stadij 1 i 2) N=72	Teški parodontitis (Stadij 3 i 4) N=87	<i>P</i>
AHI		12,85(6,9-30,45) ^B	14,35(8,2-33,025) ^B	20,3(12,6-35,3) ^A	0,042
ODI		12,05(4,15-29,475)	12,85(6,78-28,05) ^B	18,9(10,83-33,58) ^C	0,025
Srednja zasićenost kisikom (%)		95,05(93,75-96,375)	94,4(93,85-96)	94,3(92-95,1)	0,169
Minimalna zasićenost kisikom (%)		85(81,5-88)	83(77,5-86)	81(75-85)	0,171
Zasićenost kisikom ispod 90 (min)		0,8(0,1-8,3)	3,6(0,7-20,6)	9,3(0,8-36,9)	0,062
Težina OSA-e	Blaga OSA AHI<15	11(55)	37(51,39)	29(33,33)	0,038
	Umjerena i teška OSA AHI≥15	9(45)	35(48,61)	58(66,67)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za kontinuirane varijable, s *P* vrijednostima razlika između sve tri promatrane skupine ispitanika nakon Kruskal-Wallis testa; post hoc usporedbe provedene su Mann-Whitneyjevim testom za neovisne uzorke. Post hoc usporedbe razlika prijavljene kao: ^A *P*<0,05 značajno različito u usporedbi s druge dvije ispitivane skupine, ^B *P*<0,05 značajno različito od skupine s teškim parodontitisom i ^C *P*<0,05 značajno različito od skupine s blagim do umjerenim parodontitisom.

Tablica 7. Regresijska analiza CAL-a na temelju multivarijabilnog regresijskog modela

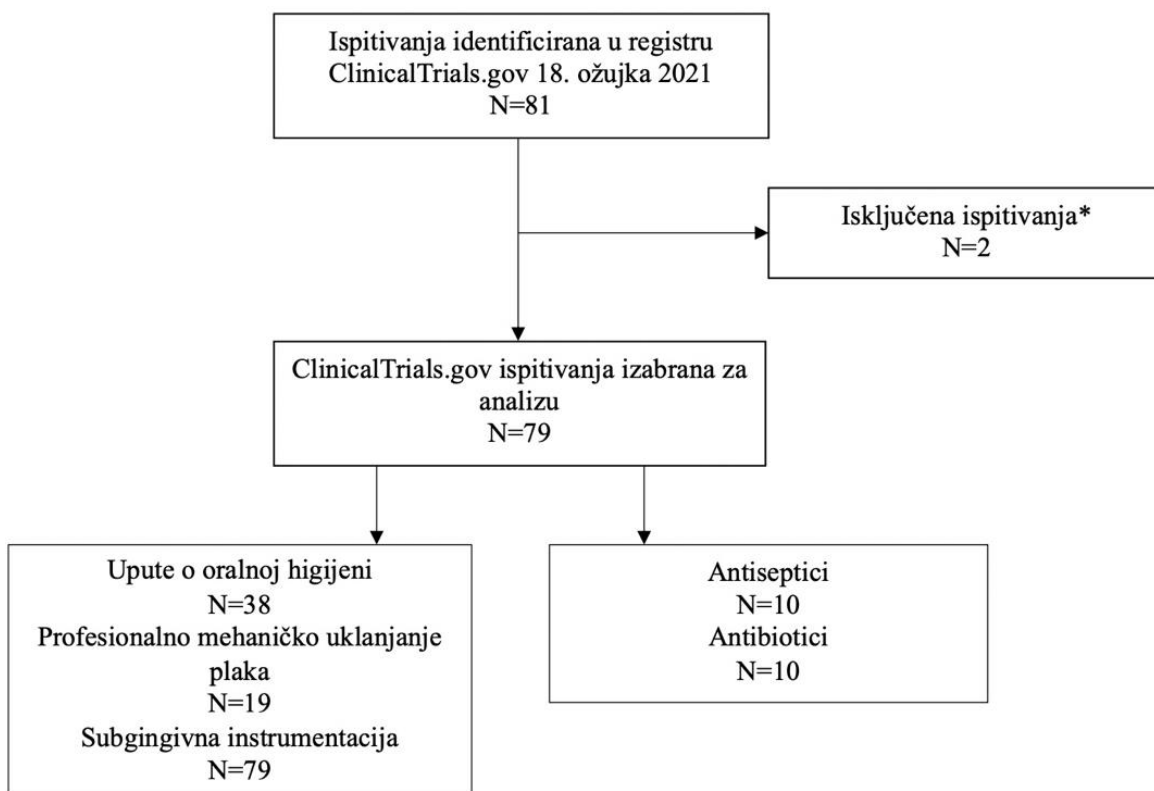
	B	β	t	P
(Konstanta)	1,751		1,921	0,057
Dob	0,015	0,266	3,349	0,001 ^A
AHI	0,008	0,169	2,171	0,031 ^A
Spol	0,275	0,136	1,466	0,145
Omjer struka i bokova	-0,139	-0,016	-0,184	0,854
Opseg vrata	-0,017	-0,093	-0,934	0,352
Hipertenzija	0,019	0,010	0,122	0,903
Dijabetes	0,103	0,035	0,459	0,647
Pranje zubi jednom dnevno ili više	0,418	0,120	1,49	0,138
Pušač ili bivši pušač	0,662	0,305	4,158	<0,001 ^A
Posjeti doktoru dentalne medicine jednom ili više puta godišnje	-0,360	-0,182	-2,35	0,020 ^A

^A Statistički značajni prediktori u multivarijabilnom regresijskom modelu vrijednosti CAL-a.

5.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim istraživanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

5.2.1. Karakteristike ispitivanja registriranih na ClinicalTrials.gov

Među 81 ispitivanjem identificiranim u registru ClinicalTrials.gov, 2 ispitivanja (2,5%) su bila isključena (**Slika 6**): jedno ispitivanje je prijavilo kiruršku parodontološku terapiju kao intervenciju (NCT02630745), a drugo kiruršku u kombinaciji s nekirurškom parodontološkom terapijom (NCT03639636).



Slika 6. Dijagram tijekom pretraživanja i odabira prihvatljivih kliničkih ispitivanja za analizu

* prijavljena kirurška parodontološka terapija kao intervencija ili kirurška u kombinaciji s nekirurškom parodontološkom terapijom

Preostalih 79 uključenih ispitivanja uključivalo je subgingivnu instrumentaciju u kombinaciji s uputama o OH (n=38 ispitivanja, 48,1%), profesionalno mehaničko uklanjanje plaka (n=19, 24,1%), antiseptike (n=11, 12,7%) kao i antibiotike (n=11, 12,7%) (**Tablica 8**). Većina ispitivanja imala je subgingivnu instrumentaciju zajedno s jednom ili više drugih intervencija dok je njih 9 (11,4%) imalo samu subgingivnu instrumentaciju. Za opisivanje NPP-a i subgingivne instrumentacije u registru korišteni su različiti izrazi (**Tablica 9**).

Većina analiziranih ispitivanja (93,7%) bila je dovršena i nije pružila nikakve podatke o fazi ispitivanja (74,7%) (**Tablica 10**). Ispitivanje koje je imalo status „završeno“ u vrijeme izdvajanja podataka navodi da je „broj ispitanika podcijenjen, što je impliciralo smanjenje potrebnog broja ispitanika“ (NCT02568163). Još jedno ispitivanje je povučeno, ali bez objašnjenja (NCT02520375). Samo su dva ispitivanja objavila rezultate u registru ClinicalTrials.gov (NCT02861937, NCT04027686), a jedno je ispitivanje dostavilo rezultate te se čekala njihova objava (NCT02460926). Većina ispitivanja uključivala je zdrave dobrovoljce (55,7%) oba spola (91,9%), u dobi od 25 do 60 godina (**Tablica 11**).

Od 79 uključenih ispitivanja, samo su 3 (3,8%) odlučila dijeliti podatke o pojedinačnim ispitanicima iz istraživanja. Najčešći sponzori ispitivanja bila su sveučilišta (89,9%) (**Tablica 12**). Datum početka uključenih ispitivanja kretao se od 2002. do 2019., a država uključenja ispitanika je navedena za više od polovice ispitivanja (58,2%) te je većina ispitivanja bila provedena u Brazilu (26,1%) i Turskoj (17,4%).

Tablica 8. Intervencije registrirane u 79 ispitivanja u registru ClinicalTrials.gov

Intervencije	Broj (%) ispitivanja
Samo subgingivna instrumentacija	9 (11,4)
Subgingivna intervencija i 1 druga intervencija:	
profesionalno mehaničko uklanjanje plaka	4 (5,1)
upute o oralnoj higijeni	14 (17,7)
Antibiotici	4 (5,1)
ostalo ^A	
Subgingivna instrumentacija i ≥ 2 drugih intervencija:	
profesionalno mehaničko uklanjanje plaka, upute o oralnoj higijeni i antibiotici	1 (1,3)
profesionalno mehaničko uklanjanje plaka i upute o oralnoj higijeni	11 (13,9)
profesionalno mehaničko uklanjanje plaka i antibiotici	1 (1,3)
profesionalno mehaničko uklanjanje plaka i klorheksidin	1 (1,3)
upute o oralnoj higijeni i antibiotici	3 (3,8)
upute o oralnoj higijeni i klorheksidin	8 (10,1)
upute o oralnoj higijeni, antibiotic i klorheksidin	1 (1,3)

^A Od 79 ispitivanja, 22 (27,8%) su registrirala druge intervencije koje nisu bile u fokusu ovog istraživanja: pasta za zube (n=3, 3,8%), fotodinamička terapija (n=3, 3,8%), probiotici (n=2, 2,5%), laser (n=2, 2,5%), uzorci i mjerenja ili dijagnostički test (n=2, 2,5%), omega-3 i aspirin (n=1, 1,3%), suportivna parodontološka terapija (n=1, 1,3%), bisfosfonati (n=1, 1,3%), ekstrakcija zuba (n=1, 1,3%), dodaci prehrani (n=1, 1,3%), aloe vera (n=1, 1,3%), hiperbarična terapija kisikom (n=1, 1,3%), ozon (n=1, 1,3%), glutaraldehid i fosforna kiselina (n=1, 1,3%) i anestetici (n=1, 1,3%).

Tablica 9. Heterogenost pojmova koji opisuju intervencije zabilježena u 79 ispitivanja analiziranih u registru ClinicalTrials.gov

Intervencija	Korištena terminologija u registru ClinicalTrials.gov (engl.)
Upute o oralnoj higijeni	<ul style="list-style-type: none"> • oral hygiene instructions (OHI) • oral hygiene education (OHE)
Profesionalno mehaničko uklanjanje plaka ^A	<ul style="list-style-type: none"> • supragingival scaling, supragingival calculus removal, supragingival debridement, supragingival removal of deposits, supragingival removal of plaque and calculus, supragingival decontamination, supragingival mechanical instrumentation, supragingival full-mouth decontamination, supra-gingival debridement, supra-gingival mechanical instrumentation, initial supragingival scaling • oral prophylaxis, professional prophylaxis, dental prophylaxis, removal superficial plaque
Subgingivna instrumentacija ^A	<ul style="list-style-type: none"> • subgingival scaling, deep scaling, scaling and root planing, SRP, periodontal scaling and root planing, scaling root planing, subgingival scaling and root planing, periodontal scaling, scaling, dental scaling, de-scaling, dental scaling and cleaning • non-surgical periodontal therapy, non-surgical instrumentation, non-surgical periodontal debridement, non-surgical periodontal treatment, non-surgical mechanical periodontal treatment, initial non-surgical periodontal therapy, nonsurgical periodontal treatment • periodontal prophylaxis, periodontal debridement, periodontal instrumentation, full mouth debridement, subgingival debridement, intensive periodontal therapy, deep cleaning, initial periodontal treatment, initial periodontal therapy • subgingival mechanical instrumentation
Antiseptici	<ul style="list-style-type: none"> • chlorhexidine • subgingival irrigation, chemical plaque control
Antibiotici	<ul style="list-style-type: none"> • antibiotic, antibiotic intervention • only generic name (doxycycline, amoxicillin, metronidazole, azithromycin)

^A Pojmovi „profesionalno mehaničko uklanjanje plaka" i „subgingivna instrumentacija" smatrani su standardnim terminima u skladu s njihovom upotrebom u najnovijim kliničkim smjernicama (29).

Tablica 10. Karakteristike 79 ispitivanja s nekirurškim parodontološkim protokolom u registru ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja
Status ispitivanja		Intervencijski model	
Aktivno, bez regrutacije	3 (3,8)	Jedna grupa	11 (13,9)
Završeno	74 (93,7)	Ukriženi	1 (1,3)
Prekinuto ^A	1 (1,3)	Paralelni	66 (83,5)
Povučeno ^B	1 (1,3)	Podaci nedostaju	1 (1,3)
Faza ispitivanja		Zaslijepljenje	
Rana faza 1	2 (2,5)	Navedeno kao "nema"	20 (25,3)
Faza 1	1 (1,3)	Navedeno kao "zaslijepljeno" ^C	52 (74,7)
Faza 2	3 (3,8)	Primarni cilj	
Faza 2/3	3 (3,8)	Dijagnostički	5 (6,3)
Faza 3	4 (5,1)	Supportivna njega	1 (1,3)
Faza 4	7 (8,9)	Prevenција	3 (3,8)
Navedeno kao „Nije primjenjivo“	59 (74,7)	Liječenje	65 (82,3)
Metoda razvrstavanja		Istraživanje zdravstvenih usluga	1 (1,3)
Randomizacija	57 (72,2)	Zabilježeno kao „ostalo“	3 (3,8)
Bez randomizacije	14 (17,7)	Podaci nedostaju	1 (1,3)
Navedeno kao „Nije primjenjivo“	8 (10,1)		

^A Istraživanje NCT02568163.

^B Istraživanje NCT02520375.

^C Među zaslijepljenim ispitivanjima njih 25 (42,4%) bilo je jednostruko slijepo, 21 (35,6%) dvostruko slijepo, 7 (11,9%) četverostruko slijepo i 6 (10,2%) trostruko slijepo.

Tablica 11. Karakteristike ispitanika 79 ispitivanja s nekirurškim parodontološkim protokolom u registru ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitanika	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike ispitanika	Broj (%) ispitivanja
Spol		Stanje	
Muški	1 (1,3)	Samo parodontitis	39 (49,4)
Ženski	6 (7,6)	Parodontitis + dijabetes	18 (22,8)
Oba	72 (91,9)	Parodontitis + kardiovaskularne bolesti	3 (3,8)
Minimalna dob		Parodontitis + bubrežne bolesti	2 (2,5)
Navedeno (medijan 25, 95% CI 20-30, raspon 10-40)	75 (94,9)	Parodontitis + pušenje	2 (2,5)
Podaci nedostaju	4 (5,1)	Parodontitis + dentinska osjetljivost	2 (2,5)
Maksimalna dob		Parodontitis + porođajna težina	2 (2,5)
Navedeno (medijan 60, 95% CI 60-65, raspon 18-80)	61 (77,2)	Parodontitis + pretilost	2 (2,5)
Podaci nedostaju	18 (22,8)	Parodontitis + ostalo ^B	9 (11,4)
Veličina uzorka		IPD izjava	
Navedeno (medijan 42, 95% CI 40-54, raspon 0-514)	79 (100)	Navedeno „Da“	3 (3,8)
Zdravi dobrovoljci		Navedeno „Ne“	25 (31,6)
Navedeno „Da” ^A	44 (55,7)	Navedeno „Neodlučni“	6 (7,6)
Navedeno „Ne”	35 (44,3)	Podaci nedostaju	45 (57)

^A Što se tiče kriterija uključivanja od 44 ispitivanja, 15 njih je zabilježilo (34,1%) parodontitis, 7 (15,9%) nijednu bolest, 5 (11,4%) parodontitis i sistemski zdrave dobrovoljce, 5 (11,4%) parodontitis i sistemsko stanje/bolest, 5 (11,4%) parodontološko zdravlje, 4 (9,1%) sistemsko zdravlje ili dobro kontrolirano stanje/bolest i 3 ispitivanja (6,8%) parodontološko zdravlje i dobro kontrolirano stanje/bolest ili sistemsko zdravlje.

^B Uz parodontitis, 9 ispitivanja imalo je samo jedno stanje osim prethodno navedenog: Downov sindrom, psorijaza menopauza, trudnoća, osteoporoza, reumatoidni artritis, talasemija major, opstruktivska apneja tijekom spavanja i erektilna disfunkcija.

Tablica 12. Karakteristike provođenja 79 ispitivanja s nekirurškim parodontološkim protokolom u registru ClinicalTrials.gov

Karakteristike provođenja ispitivanja	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike provođenja ispitivanja	Broj (%) ispitivanja
Države uključenja ispitanika		Datum početka ispitivanja	
Države izvan SAD-a	35 (44,3)	Navedeno (medijan 2014, 95% CI 2014-2016, raspon 2002-2019)	78 (98,7)
SAD	3 (3,8)	Podaci nedostaju	1 (1,3)
UK	2 (2,5)	Datum završetka prikupljanja podataka^A	
Države članice EU	6 (7,6)	Navedeno (medijan 2016, 95% CI 2015-2017, raspon 2008-2022)	77 (97,5)
Podaci nedostaju	33 (41,8)	Podaci nedostaju	2 (2,5)
Istražitelji		Datum završetka ispitivanja^B	
Navedeno	48 (60,8)	Provided (medijan 2016, 95% CI 2015-2017, raspon 2003-2023)	77 (97,5)
Podaci nedostaju	31 (39,2)	Podaci nedostaju	2 (2,5)
Sponzor			
Sveučilište	71 (89,9)		
Pojedinci	2 (2,5)		
<i>Community-based organization</i>	4 (5,10)		
Farmaceutska organizacija	2 (2,5)		

^A Prema ClinicalTrials.gov, označava datum kada je zadnji ispitanik ispitivanja pregledan ili je primio intervenciju s ciljem prikupljanja završnih podataka za primarnu mjeru ishoda.

^B Prema ClinicalTrials.gov, označava datum kada je zadnji ispitanik ispitivanja pregledan ili je primio intervenciju s ciljem prikupljanja završnih podataka za primarne i sekundarne mjere ishoda i neželjene događaje.

5.2.2. Kvaliteta opisa glavnih intervencija na ClinicalTrials.gov

U 38 ispitivanja s uputama o oralnoj higijeni (OH), adjuvantna terapija navedena je kao razlog za 4 ispitivanja (10,5%) (**Tablica 13**). Tehnika četkanja pružena je u 28,9%, među kojima je to najčešće bila modificirana Bassova tehnika (81,8%). U svim ispitivanjima koja su opisala stručnost provoditelja intervencije, parodontolog je naveden kao onaj odgovoran za davanje uputa o oralnoj higijeni. Način primjene uputa o oralnoj higijeni loše je prikazan u većini ispitivanja. Međutim, samo je jedno ispitivanje (2,6%) izvijestilo da su sudionici dobili i verbalne upute i praktičnu demonstraciju (NCT03311243), a samo je jedno ispitivanje (2,6%) naglasilo da su upute o oralnoj higijeni dane svakom ispitaniku pojedinačno (NCT02379975) (**Tablica 13**). Štoviše, samo su dva ispitivanja (5,3%) navela TIDieR stavku 9 u kojoj je zabilježeno da će se upute davati prema specifičnim potrebama ili ovisno o težini parodontološkog stanja ispitanika. Ponovne upute o oralnoj higijeni kao dio planiranog protokola navedene su u četiri ispitivanja (10,5%).

Ukupno 19 analiziranih kliničkih ispitivanja imalo je profesionalno mehaničko uklanjanje plaka (engl. *professional mechanical plaque removal*, PMPR) kao registriranu intervenciju (**Tablica 14**). Kratki naziv intervencije je najčešće prijavljivana stavka (89,5%). No, zanimljivo je da ni u jednom ispitivanju nije korišten izraz „profesionalno mehaničko uklanjanje plaka”. Za PMPR kombinacija ručnih i električnih instrumenata bila je najčešća (31,6%), a način izvođenja intervencije bio je isti kao i način korišten za subgingivnu instrumentaciju u 77,8% ispitivanja. U više od polovice čišćenje (engl. pojam “*scaling*”) je zabilježeno kao izvedeni zahvat (57,9%) (**Tablica 14**). Stručnost provoditelja intervencije adekvatno je iskazana u 21,1% ispitivanja, što je gotovo dvostruko više u usporedbi s informacijama o subgingivnoj instrumentaciji kao intervenciji. Samo je jedno ispitivanje izvijestilo o personalizaciji intervencije u kontekstu potrebe za anestezijom.

Tablica 13. Kvaliteta izvještavanja 12 TIDieR stavki za upute o oralnoj higijeni u 38 ispitivanja koja su provodila nekirurški parodontološki protokol u registru ClinicalTrials.gov^A

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja
TIDieR stavka 1	Ime intervencije	
	Navedeno ^B	30 (78,9)
	Nije navedeno	8 (21,1)
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj	
	Precizno navedeno („adjuvanta terapija”)	4 (10,5)
	Navedeno, ali nedovoljno opisano ^C	2 (5,3)
	Nije navedeno	32 (84,2)
TIDieR stavka 3	Materijali	
	Navedeno	15 (39,5)
	Nije navedeno	23 (60,5)
TIDieR stavka 4	Upute o prehrani	
	Navedeno	2 (5,3)
	Nije navedeno	36 (94,7)
	Vrsta tehnike četkanja	
	Različita razina detalja opisana ^D	11 (28,9)
	Nije navedeno	27 (71,1)
TIDieR stavka 5	Stručnost osobe koja provodi intervenciju	
	Parodontolog	7 (18,4)
	Nejasni podaci ^E	8 (21,1)
	Nije navedeno	23 (60,5)
	Broj provoditelja intervencije	
	Navedeno	14 (36,8)
	Nije navedeno	24 (63,2)
TIDieR stavka 6	Davanje uputa usmeno ili praktično^F	
	Navedeno	1 (2,6)
	Nije navedeno	37 (97,4)
	Davanje uputa individualno ili u grupi^G	
	Navedeno	1 (2,6)
	Nije navedeno	37 (97,4)
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija	
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja ^H	21 (55,3)
	Nije navedeno	17 (44,7)
TIDieR stavka 8	Trenutak davanja uputa	
	Navedeno	15 (39,5)
	Nije navedeno	23 (60,5)

	Trajanje Nije navedeno	39 (100,0)
TIDieR stavka 9	Individualne promjene intervencije Navedeno ^I Nije navedeno	2 (5,3) 36 (94,7)
TIDieR stavka 11	Planirane strategije za pravilnu primjenu intervencije Navedeno ^J Nije navedeno	8 (21,1) 30 (78,9)

^A Samo dva ispitivanja imala su prikazane rezultate u registru ClinicalTrials.gov (NCT02861937, NCT04027686) te nisu navela promjene intervencije na razini svih ispitanika (stavka 10) niti je li intervencija napravljena onako kako je planirana (stavka 12).

^B Ukupno 29 ispitivanja (76,3%) koristilo je pojam „upute o oralnoj higijeni” (engl. *oral hygiene instructions*), dok je jedno (2,6%) zabilježilo pojam „edukacija o oralnoj higijeni” (engl. *oral hygiene education*) (NCT02618486).

^C Upute o oralnoj higijeni uglavnom su bile kratko navedene kao dodatak drugoj obavljenoj intervenciji ili je više detalja povezano s ishodima intervencije (NCT02208739, NCT03311243).

^D Ukupno 10 (26,3%) ispitivanja je navelo samo naziv tehnike, jedno (2,6%) je navelo samo opis tehnike, a nijedno ispitivanje nije navelo i naziv i opis tehnike.

^E Pet (13,2%) ispitivanja nije objasnilo stručnost provoditelja intervencije (korišteni su opći pojmovi, kao što su „ispitivač, istraživač ili kliničar”, (engl. *examiner, investigator or clinician*), dva (5,3%) su samo opisala tko je izvršio mjerenja i nisu naveli provoditelja intervencije (NCT03343366, NCT00327561) i jedno ispitivanje (2,6%) nije jasno navelo hoće li provoditelj obavljati mjerenja ili intervenciju (NCT02652026).

^F Jedno je ispitivanje izvijestilo da su „upute o oralnoj higijeni dane svakom subjektu pojedinačno“ (NCT02379975).

^G U jednom je ispitivanju navedeno da će „sudionici dobiti usmene upute i praktične demonstracije“ (NCT03311243).

^H Od 21 ispitivanja, četiri (19,0%) ispitivanja su navela istraživački centar u kojem je primijenjena intervencija, 12 (31,6%) je navelo istraživački centar ili zemlju u odjeljku *Recruitment Information*, a preostalih pet (13,2%) dalo je samo podatke o centar za regrutiranje bez jasnog definiranja centra u kojem je intervencija primijenjena.

^I Samo su dva ispitivanja objavila da će se upute davati ovisno o parodontološkom statusu ispitanika ili u skladu s njihovim specifičnim potrebama (NCT01433744, NCT03039244)

^J Četiri ispitivanja (10,5%) pružila su samo kontrolu oralne higijene (pregled, upitnik, statistička analiza), jedna je (2,6%) navela samo ponovne upute o oralnoj higijeni (NCT01951547), a tri (7,9%) su pružila i kontrolu higijene i ponovne upute (NCT02208739, NCT02861937, NCT03039244).

Tablica 14. Kvaliteta izvještavanja 12 TIDieR stavki za profesionalno mehaničko uklanjanje plaka u 19 ispitivanja koja su provodila nekirurški parodontološki protokol u registru ClinicalTrials.gov^A

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja	
TIDieR stavka 1	Ime intervencije		
	Precizno navedeno ^B Nejasni podaci ^C	17 (89,5) 2 (10,5)	
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj		
	Navedeno, ali nedovoljno opisano ^D Nije navedeno	3 (15,8) 16 (84,2)	
TIDieR stavka 3	Ručni ili električni (sonični/ultrazvučni) instrumenti		
	Navedeno Nije navedeno	9 (47,4) 10 (52,6)	
	Proizvođač instrumenata		
	Navedeno Nije navedeno	2 (10,5) 17 (89,5)	
TIDieR stavka 4	Vrsta anestezije		
	Naveden samo pojam „lokalna” ^E Nije primjenjivo ^F	1 (5,3) 18 (94,7)	
	Vrsta anestetika		
	Nije primjenjivo ^F Nije navedeno	18 (94,7) 1 (5,3)	
	Korišten pojam engl. „scaling”		
	Precizno navedeno Navedeno, ali nedovoljno opisano ^G Nije navedeno	11 (57,9) 1 (5,3) 7 (36,8)	
	Korišten pojam engl. „planing”		
	Precizno navedeno Navedeno, ali nedovoljno opisano ^G Nije navedeno	5 (26,3) 1 (5,3) 13 (68,4)	
	TIDieR stavka 5	Stručnost osobe koja provodi intervenciju	
		Parodontolog Navedeni nejasni podaci ^H Nije navedeno	4 (21,1) 4 (21,1) 11 (57,9)
Broj provoditelja intervencije			
Navedeno Nije navedeno		8 (42,1) 11 (57,9)	
TIDieR stavka 6		Način provođenja intervencije	

	Navedeno	9 (47,4)
	Nije navedeno	10 (52,6)
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija	
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja ^l	10 (52,6)
	Nije navedeno	9 (47,4)
TIDieR stavka 8	Broj termina	
	Precizno navedeno	6 (31,6)
	Nije navedeno	13 (68,4)
	Trajanje termina	
	Navedeni različiti detalji ^J	4 (21,1)
	Nije navedeno	15 (78,9)
TIDieR stavka 9	Individualne promjene intervencije	
	Navedeno ^K	1 (5,3)
	Nije navedeno	18 (94,7)
TIDieR stavka 11	Planirane strategije za pravilnu primjenu intervencije	
	Navedeno	4 (21,1)
	Nije navedeno	15 (78,9)

^A Samo je jedno ispitivanje imalo prikazane rezultate u registru ClinicalTrials.gov (NCT02861937) te nije navelo promjene intervencije na razini svih ispitanika (stavka 10) niti je li intervencija napravljena onako kako je planirana (stavka 12).

^B Jedan od pojmova prikazanih u Tablici 9 naveden je u registriranim podacima, ali nijedno ispitivanje nije koristilo izraz „profesionalno mehaničko uklanjanje plaka”.

^C U dva ispitivanja su istraživači spomenuli uklanjanje supragingivalnog kamenca, ali nisu izravno imenovali intervenciju (NCT01427764, NCT04082949).

^D Profesionalno mehaničko uklanjanje plaka uglavnom je kratko navedeno kao dodatak drugoj intervenciji ili je više detalja povezano s ishodom intervencije.

^E Vrsta lokalne anestezije nije navedena (infiltracijska ili provodna) NCT02460926.

^F Ispitivanja nisu spominjala potrebu za anestezijom.

^G Dva su ispitivanja koristila samo kraticu „SRP” bez ikakvog objašnjenja (NCT04082949, NCT02660814).

^H Dva ispitivanja (10,5%) nisu objasnila stručnost provoditelja intervencije (korišteni su opći pojmovi, kao što su „ispitivač, istraživač ili kliničar”, engl. *examiner, investigator or clinician*) (NCT02861937, NCT03629288), jedno (5,3%) je samo opisalo tko je izvršio mjerenja i nije precizno identificiralo provoditelja intervencije (NCT00327561), a jedno (5,3%) nije jasno navelo hoće li provoditelj obavljati mjerenja ili intervenciju (NCT02652026).

^I Od 10 ispitivanja, sedam (70,0%) je navelo istraživački centar ili državu u odjeljku *Recruitment Information*, a ne unutar odjeljka *Descriptive Information*, a tri (30,0%) su pružila samo podatke o centru za regrutiranje ispitanika bez jasnog definiranja centra u kojem je intervencija bila izvršena.

^J Jedno ispitivanje (5,3%) kodirano s NCT03629288 pružilo je trajanje intervencije (tjedan/sat), a tri ispitivanja (15,8%) su pružila samo vremensko razdoblje između intervencija (NCT00327561, NCT03039244, NCT02460926).

^K Samo je jedno ispitivanje izvijestilo da je „lokalna anestezija korištena kada je bila potrebna i da nisu bila nametnuta nikakva vremenska ograničenja“ (NCT02460926).

Za 56 ispitivanja od 79 (70,9%), identificirali smo nepodudaran broj intervencija kada smo usporedili broj prijavljen u polju *Intervention* s drugim poljima unutar odjeljka *Descriptive Information*. Ime intervencije bio je jedina TIDieR stavka prijavljena u svih 79 ispitivanja s primjenom subgingivne instrumenatacije (**Tablica 15**). Među 34 ispitivanja koja su zabilježila informacije o vrsti korištenih instrumenata, 4 ispitivanja (11,8%) prijavila su ručne instrumente, druga 4 (11,8%) zvučne ili ultrazvučne instrumente, a preostalih 26 ispitivanja (76,5%) koristilo je kombinaciju ručnih i električnih instrumenata. Međutim, većina ispitivanja nije dala nikakve informacije vezane uz vrstu anestezije (77,2%), stručnost provoditelja intervencije (72,2%) ili broj i trajanje termina provedbe subgingivne instrumentacije (74,7% odnosno 81,0%). Među 18 ispitivanja koja su zabilježila upotrebu lokalne anestezije u svom registracijskom protokolu, samo je jedno ispitivanje (1,3%) precizno navelo „infiltracijsku i provodnu anesteziju“ dok su sva ostala ispitivanja koristila samo izraz „lokalna“ anestezija.

Što se tiče 28 ispitivanja koji su na odgovarajući način izvijestili o tome kako je izvedena subgingivna instrumentacija, većina njih uključivala je postupak na cijelim ustima (57,1%), 4 (14,3%) su uključivala podjelu na kvadrante, 4 (14,3%) na polovicu usta, 3 (10,7%) kombinaciju cijelih usta i kvadranta, a 1 ispitivanje (3,6%) je navelo da je instrumentacija obavljena samo na molarima. Samo je jedno ispitivanje (1,3%) izvijestilo o individualizaciji intervencije, ovisno o parodontološkom statusu pacijenta (**Tablica 15**). Pet ispitivanja (6,3%) opisalo je u svom protokolu je li intervencija bila isporučena prema planu, što je uključivalo glatkoću i čistoću površine korijena.

Tablica 15. Kvaliteta izvještavanja 12 TIDieR stavki za subgingivnu instrumentaciju u 79 ispitivanja koja su provodila nekirurški parodontološki protokol u registru ClinicalTrials.gov^A

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja
TIDieR stavka 1	Ime intervencije Navedeno ^B	79 (100,0)
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj Precizno navedeno („zlatni standard”) ^C Navedeno, ali nedovoljno opisano ^D Nije navedeno	5 (6,3) 61 (77,2) 13 (16,5)
TIDieR stavka 3	Ručni ili električni (sonični/ultrazvučni) instrumenti Navedeno Nije navedeno Proizvođač instrumenata Navedeno za jedan ili sve instrumente ^E Nije navedeno	34 (43,0) 45 (57,0) 8 (10,1) 71 (89,9)
TIDieR stavka 4	Vrsta anestezije Navedena lokalna anestezija ^F Nije navedeno Vrsta anestetika Navedena samo vrsta ili vrsta i doza ^G Nije navedeno Korišten pojam engl. „scaling” Precizno navedeno Navedeno, ali nedovoljno opisano ^H Nije navedeno Korišten pojam engl. „planing” Precizno navedeno Navedeno, ali nedovoljno opisano ^H Nije navedeno	18 (22,8) 61 (77,2) 5 (6,3) 74 (93,7) 62 (78,5) 2 (2,5) 15 (19,0) 57 (72,2) 2 (2,5) 20 (25,3)
TIDieR stavka 5	Stručnost osobe koja provodi intervenciju Oralni higijeničar ili parodontolog ^I Navedeni nejasni podaci ^J Nije navedeno Broj provoditelja intervencije Navedeno Nije navedeno	10 (12,7) 12 (15,2) 57 (72,2) 20 (25,3) 59 (74,7)
TIDieR stavka 6	Način provođenja intervencije	

	Navedeno	28 (35,4)
	Nije navedeno	51 (64,6)
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija	
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja ^K	50 (62,0)
	Nije navedeno	29 (38,0)
TIDieR stavka 8	Broj termina	
	Navedeno	20 (25,3)
	Nije navedeno	59 (74,7)
	Trajanje termina	
	Navedeni različiti detalji ^L	15 (19,0)
	Nije navedeno	64 (81,0)
TIDieR stavka 9	Individualne promjene intervencije	
	Navedeno ^M	1 (1,3)
	Nije navedeno	78 (98,7)
TIDieR stavka 11	Planirane strategije za pravilnu primjenu intervencije	
	Navedeno ^N	5 (6,3)
	Nije navedeno	74 (93,7)

^A Samo dva ispitivanja su imala prikazane rezultate u registru ClinicalTrials.gov (NCT02861937, NCT04027686) te nisu navela promjene intervencije na razini svih ispitanika (stavka 10) niti je li intervencija napravljena onako kako je planirana (stavka 12).

^B Samo jedno ispitivanje (1,3%) je prijavilo izraz „subgingivna instrumentacija“, a ostalih 78 (98,7%) koristilo je izraze predstavljene u Tablici 9.

^C NCT01128374, NCT02208739, NCT02618486, NCT04082949, NCT02215460.

^D Subgingivna instrumentacija uglavnom je kratko navedena kao dodatak drugoj intervenciji ili je više detalja povezano s ishodima intervencije.

^E NCT03039244 prikazala je podatke proizvođača samo za jedan instrument.

^F „Infiltracijska i provodna anestezija“ kao vrsta lokalne anestezije precizno je navedena samo u ispitivanju kodiranim s NCT03354312.

^G Jedno ispitivanje (1,3%) navelo je vrstu i dozu anestetika (NCT03354312), a četiri ispitivanja (5,1%) navela su samo vrstu anestetika.

^H Dva su ispitivanja koristila samo kraticu „SRP“ bez ikakvog objašnjenja (NCT04082949, NCT02660814).

^I Ukupno 9 ispitivanja (11,4%) je navelo parodontologa, dok je samo ispitivanje kodirano s NCT03354312 navelo oralnog higijeničara.

^J Tri ispitivanja (3,8%) nisu objasnili stručnost provoditelja intervencije (navedeno „ispitivač, istraživač ili kliničar“, engl. *examiner, investigator or clinician*), 8 (10,1%) je samo opisalo tko je izvršio mjerenja i nije precizno identificiralo provoditelja intervencije, a jedno (1,3%) nije jasno navelo hoće li provoditelj obavljati mjerenja ili intervenciju (NCT02652026).

^K Pet ispitivanja (6,3%) je navelo istraživački centar u kojem je primijenjena intervencija, 38 (48,1%) je navelo istraživački centar ili zemlju u odjeljku *Recruitment Information*, a preostalih 7 (8,9%) dalo je samo podatke o centru za regrutiranje ispitanika bez definiranja centar gdje je intervencija provedena.

^L Ukupno 6 ispitivanja (7,6%) je navelo trajanje intervencije (tjedan/sat), a 9 (11,4%) je samo navelo vremensko razdoblje između intervencija.

^M "Liječenje je provedeno u jednoj ili dvije posjete, ovisno o proširenosti parodontološke bolesti pacijenta." (NCT01433744).

^N NCT03729167, NCT01128374, NCT03343366, NCT03412331, NCT03039244.

5.2.3. Kvaliteta opisa adjuvantnih intervencija u ClinicalTrials.gov

Među svih 10 ispitivanja koja su koristila antiseptike, klorheksidin (engl. *chlorhexidine*, CHX) je bio jedini prijavljeni antiseptik. Jasno opisano obrazloženje, teorijska podloga ili cilj ispitivanja nedostajalo je za većinu ispitivanja (n=9) (**Tablica 16**). Većina je ispitivanja zabilježila vrijeme primjene CHX-a (n=8), ali specifične upute u vezi s primjenom zabilježene su samo u jednom ispitivanju (NCT02379975). TIDieR stavka 6 precizno je definirana u tri ispitivanja, u kojima je ispiranje ili subgingivno ispiranje navedeno kao način primjene. Trajanje primjene klorheksidina preporučeno je u razdobljima od 7 dana (n=4), 14 dana (n=4) ili 60 dana (n=2) (**Tablica 16**). Od 7 ispitivanja koja su navela primijenjenu dozu, sva su ispitivanja prijavila korištenje 0,12% koncentracije, a 90,0% ispitivanja prijavilo je dozu od 15 ml. Samo je jedno ispitivanje objasnilo da je primjena vodice za usta bila individualna (NCT02379975).

Slično ispitivanjima koji su uključivali CHX, svih 10 ispitivanja koja su koristila antibiotike naveli su generičko ili zaštićeno ime korištenog antimikrobnog agensa (**Tablica 17**). Doksiciklin je bio najčešće korišteni antibiotik (n=4), a ostali, manje prijavljeni, bili su kombinirana terapija amoksicilina i metronidazola (n=2), azitromicin (n=2), klaritromicin (n=1) i metronidazol kao pojedinačna terapija (n=1). Antibiotici su se isporučivali većinom u obliku kapsula ili tableta (n=3), zatim kao mikrosfere (n=1) te u obliku gela (n=1). TIDieR stavka 8 dobro je prijavljena za većinu ispitivanja: trajanje primjene jasno je zabilježeno u 9 ispitivanja, a doza i učestalost doziranja u 7 ispitivanja (**Tablica 17**). Niti jedno ispitivanje nije pružilo informacije o personalizaciji niti opisalo strategiju za procjenu pridržavanja sudionika.

Tablica 16. Kvaliteta izvješćivanja 12 TIDieR stavki za antiseptike u 10 ispitivanja koja su provodila nekirurški parodontološki protokol u registru ClinicalTrials.gov^A

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja
TIDieR stavka 1	Ime lijeka	
	Navedeno generičko ime	7 (70,0)
	Navedeno generičko i zaštićeno ime	3 (30,0)
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj	
	Navedeno, ali nedovoljno opisano ^B	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
TIDieR stavka 3	Farmaceutski oblik doziranja	
	Navedeno	10 (100)
	Proizvođač	
	Nije navedeno	10 (100)
TIDieR stavka 4	Procedure	
	Navedeno samo vrijeme aplikacije	7 (70,0)
	Navedeno vrijeme aplikacije i specifične upute	1 (10,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
TIDieR stavka 5	Provoditelj intervencije	
	Navedeno ^C	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	Broj provoditelja intervencije	
	Navedeno	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
TIDieR stavka 6	Put primjene	
	Naveden samo farmaceutski oblik	7 (70,0)
	Doziranja	
	Naveden i farmaceutski oblik doziranja i put primjene	3 (30,0)
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija	
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja ^D	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
TIDieR stavka 8	Trajanje primjene lijeka	
	Precizno navedeno	5 (50,0)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^E	3 (30,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
	Doza	
	Navedena samo koncentracija	4 (40,0)
	Navedena i doza i koncentracija	3 (30,0)

	Nije navedeno Interval doziranja	3 (30,0)
	Navedeno	7 (70,0)
	Nije navedeno	3 (30,0)
TIDieR stavka 9	Individualne promjene intervencije	
	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)

^A Niti jedno od ispitivanja nije imalo rezultate, stoga se stavke 10 i 12 nisu mogle utvrditi. Nadalje, niti jedno od ispitivanja nije navelo stavku 11 odnosno opisalo strategije za procjenu pridržavanja sudionika.

^B Jedno (10,0%) ispitivanje je predstavilo obrazloženje, teoriju ili cilj, ali ga nije predstavilo kao adjuvantnu terapiju uz subgingivnu instrumentaciju (klorheksidin je korišten samo za skrivanje mirisa cigareta iz usne šupljine) (NCT02744417).

^C Dva ispitivanja (20,0%) nisu objasnili stručnost provoditelja intervencije („ispitivač“ kao jedini korišten izraz, engl. „*examiner*“) (NCT02208739, NCT01951547).

^D Dva (20,0%) ispitivanja su zabilježila istraživački centar u kojem je primijenjena intervencija (NCT02208739, NCT01951547), dva (20,0%) su zabilježila istraživački centar ili zemlju u odjeljku *Recruitment Information*, a ne unutar odjeljka *Descriptive Information* (NCT04520438, NCT02215460), a jedno (10,0%) je samo navelo podatke o centru za regrutiranje ispitanika bez jasnog definiranja centra u kojem je intervencija primijenjena.

^E Navedena je samo informacija o trenutku kada će se tretman provesti, ali nije jasno definirano trajanje tretmana (NCT03410602, NCT02744417, NCT00997178).

Tablica 17. Kvaliteta izvješćivanja 12 TIDieR stavki za antibiotike u 10 ispitivanja koja su provodila nekirurški parodontološki protokol u registru ClinicalTrials.gov^A

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja
TIDieR stavka 1	Ime lijeka	
	Navedeno generičko ime	8 (80,0)
	Navedeno generičko i zaštićeno ime	2 (20,0)
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj	
	Precizno navedeno („adjuvantna terapija”)	8 (80,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
TIDieR stavka 3	Farmaceutski oblik doziranja	
	Navedeno	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	Proizvođač	
	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	90 (90,0)
TIDieR stavka 4	Procedure	
	Navedeno samo vrijeme aplikacije	4 (40,0)
	Nije navedeno	6 (60,0)
TIDieR stavka 5	Provoditelj intervencije	
	Neprecizno navedeno ^B	2 (20,0)
	Nije navedeno	8 (80,0)
	Broj provoditelja intervencije	
	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
TIDieR stavka 6	Put primjene	
	Naveden samo oblik doziranja	2 (20,0)
	Naveden i oblik doziranja i put primjene	3 (30,0)
	Naveden samo pojam “sistemska”	4 (40,0)
	Nije navedeno	1 (10,0)
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija	
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja ^C	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
TIDieR stavka 8	Trajanje primjene lijeka	
	Precizno navedeno	9 (90,0)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^D	1 (10,0)
	Doza	
	Navedeno	7 (70,0)
	Nije navedeno	3 (30,0)

Interval doziranja	
Precizno navedeno	7 (70,0)
Navedeno, ali nejasni podaci ^D	1 (10,0)
Nije navedeno	2 (20,0)

^A Niti jedno od ispitivanja nije imalo rezultate, stoga se stavke 10 i 12 nisu mogle utvrditi. Nadalje, niti jedno od ispitivanja nije navelo stavke 9 i 11 odnosno opisalo individualne promjene intervencije i strategije za procjenu pridržavanja sudionika.

^B Nije jasno odnosi li se na primjenu antibiotika ili drugu intervenciju opisanu u istom ispitivanju (NCT03343366, NCT03629288).

^C Dva (20,0%) ispitivanja su zabilježila istraživački centar ili zemlju u odjeljku *Recruitment Information*, a ne unutar odjeljka *Descriptive Information* (NCT03343366, NCT02215460), a tri (30,0%) ispitivanja pružila su samo podatke o centru za regrutiranje ispitanika bez jasnog definiranja centra u kojem je intervencija primijenjena (NCT01595594, NCT02487186, NCT02215460).

^D Navedeni izraz „jedan posjet“ (engl. „*single session*“) (NCT02487186).

5.2.4. Usporedba registriranih podataka i odgovarajućih objavljenih članaka

Za 79 registriranih ispitivanja uključenih u istraživanje, identificirana su 44 odgovarajuća objavljena znanstvena članka. Tri znanstvena članka nisu opisivala intervencije analizirane u ispitivanju, a dva nisu imala dostupan puni tekst te su isključena iz analize. Od 39 analiziranih objavljenih članaka, oko polovica njih (51,3%) imala je različitu dob ili broj ispitanika (48,7%) u odnosu na prijavljene informacije u registru (**Tablica 18**). Broj primarnih mjera ishoda razlikovao se za neke objavljene članke u odnosu na izvorni protokol na ClinicalTrials.gov gdje je zabilježeno više primarnih ishoda u članku (n=2), različiti primarni ishodi (n=2), manje primarnih ishoda (n=2) i nejasno definirane mjere primarnog ishoda u člancima (n=12). Sekundarne mjere ishoda također su bile različite u većini objavljenih članaka (71,8%) s više navedenih sekundarnih ishoda nego u izvornom protokolu na ClinicalTrials.gov (n=10), istim brojem, ali izmijenjenim sekundarnim ishodima (n=1), manje sekundarnih ishoda (n=1) te nejasno definiranim sekundarnim mjerama ishoda u člancima (n=16).

Opis intervencije razlikovao se u objavljenim člancima u odnosu na registar (**Tablica 19**). Upute o OH su opisane u 17 objavljenih članaka iako nisu bile navedene u njihovom protokolu u ClinicalTrials.gov. Kada se uspoređuje potpunost TIDieR predložka u vezi s uputama o OH, od preostalih 15 objavljenih članaka, 4 su imala isti broj navedenih TIDieR stavki dok su preostali imali: više stavki (n=5), manje stavki (n=2), više prijavljenih stavki uz jednu promijenjenu (n=2), manje stavki uz jednu promijenjenu (n=1) i isti broj zabilježenih stavki, ali s dvije izmijenjene (n=1). Slično tome, PMPR opisan u šest članaka je nedostajao u njihovom protokolu ClinicalTrials.gov. Od preostalih 6 objavljenih članaka, jedan je članak prijavio PMPR u svom protokolu ClinicalTrials.gov, ali ne i u objavljenom članku. Preostali članci su imali: više prijavljenih stavki (n=3), manje stavki (n=1) i manje navedenih stavki s jednom promijenjenom (n=1). Kvaliteta opisa subgingivne instrumentacije bila je puno bolja u većini objavljenih članaka (82,1%), ali promjene jedne ili dvije stavke s TIDieR predložka pronađene su u polovici objavljenih članaka (48,7%). Upotreba antiseptika, pronađena je u 13 objavljenih članaka, ali za četiri članka nije bila prijavljena u registru. Nadalje, jedan članak je izvijestio o varijaciji izvornog protokola na ClinicalTrials.gov i nije koristio antiseptike u svom ispitivanju. Od 8 objavljenih članaka koji su koristili antiseptike u usporedbi s njihovim protokolom iz registra samo je jedan članak imao isti broj opisanih stavki dok su se preostali razlikovali od svojih protokola te su imali više prijavljenih stavki (n=1), više stavki uz izmijenjene dvije ili tri stavke (n=5) i manje stavki s

jednom promijenjenom (n=1). Od 5 objavljenih članaka koji su koristili antibiotike dva članka su prijavila više stavki u usporedbi s izvornim protokolom u ClinicalTrials.gov, a preostali su imali više stavki uz jednu promijenjenu (n=1), manje stavki (n=1) ili manje stavki uz dvije promijenjene (n=1).

Tablica 18. Promjene u izvještavanju stavki kliničkih ispitivanja u objavljenim člancima s njihovim protokolima registriranim u ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitivanja	Broj članaka s različitim informacijama od registriranog protokola
Ispitanici	
Veličina uzorka	19/39
Izračun veličine uzorka	32/39 ^A
Dob	20/39
Spol	0/39
Stanje	1/39
Mjere ishoda	
Primarne mjere ishoda	18/39
Sekundarne mjere ishoda	28/39

^A 32 klinička ispitivanja nisu prijavila izračun veličine uzorka u svom protokolu ClinicalTrials.gov, ali jesu u objavljenom članku, a jedno kliničko ispitivanje nije prijavilo izračun veličine uzorka u svom protokolu ClinicalTrials.gov niti u objavljenom članku.

Tablica 19. Razlike u opisu intervencija u objavljenim člancima i njihovim protokolima registriranim u ClinicalTrials.gov

Intervencije ^B	Broj prijavljenih TIDieR stavke ^A		
	ClinicalTrials.gov	Objavljeni članci	Isti broj opisanih TIDieR stavki
Upute o OH	4/10	6/10	4
PMPR	4/10	7/10	0
Subgingivna instrumentacija	5/10	8/10	2
Antiseptici	6/10	8/10	1
Antibiotici	5/10	7/10	0

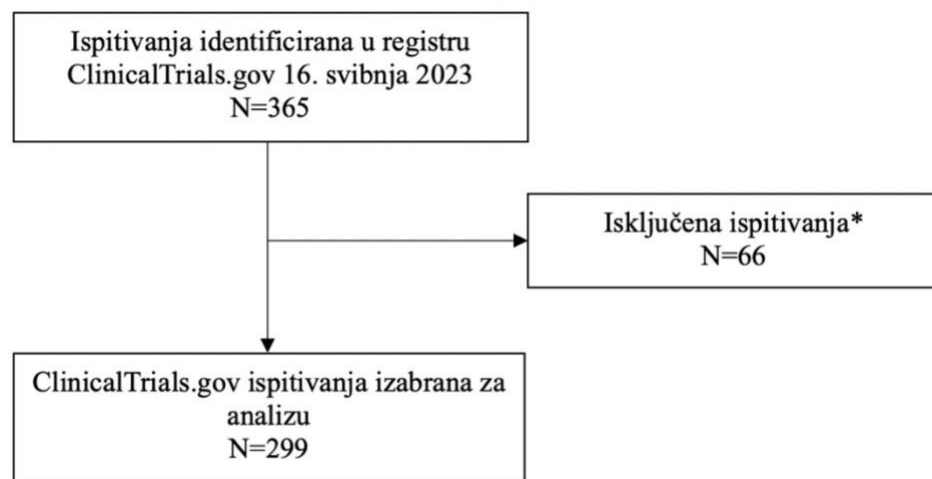
^A Budući da nijedno od 39 kliničkih ispitivanja nije objavilo rezultate na ClinicalTrials.gov, stavke 10 i 12 nisu se mogle utvrditi. Stoga te stavke nisu uspoređivane s onima u objavljenim člancima.

^B Od 39 objavljenih članaka, 32 su analizirana za upute o OH, 12 za PMPR, 39 za subgingivnu instrumentaciju, 13 za antiseptike i 5 za antibiotike.

5.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

5.3.1. Karakteristike ispitivanja registriranih na ClinicalTrials.gov

Među 365 ispitivanja identificiranih na ClinicalTrials.gov, 66 (18,1%) je isključeno iz analize (**Slika 7**) jer 46 (12,6%) ispitivanja nije testiralo PAP uređaj, 12 (4,1%) je imalo ispitanike mlađe od 18 godina, pet (1,4%) je samo spomenulo da ispitanici već koriste svoje PAP uređaje, ali su istraživali nešto drugo, a 3 (0,8%) ispitivanja su istraživala centralnu, a ne opstruktivnu apneju za vrijeme spavanja. U analizu je uključeno ukupno 299 kliničkih ispitivanja iz registra.



Slika 7. Dijagram tijeka pretraživanja i odabira prihvatljivih kliničkih ispitivanja za analizu

*PAP uređaji nisu korišteni (n=46), ispitanici mlađi od 18 godina (n=12), ispitanici koji već koriste svoje uređaje, ali se ispituje nešto drugo (n=5), ispitivanje centralne apneje za vrijeme spavanja(n=3).

Većina ispitivanja iz registra (83,6%) je bila dovršena, ali faza ispitivanja je prijavljena za manji broj njih (22,7%) (**Tablica 20**). Nadalje, randomizirana je bila većina ispitivanja (74,2%), pri čemu je paralelni intervencijski model bio najčešći (60,9%). Gotovo trećina (29,4%) objavila je rezultate ispitivanja u bazi rezultata registra ClinicalTrials.gov. Najčešće su bila uključena oba spola (92,3%) između 18 i 75 godine. Samo 16 ispitivanja iz registra (5,4%) je pristalo dijeliti podatke o pojedinačnim pacijentima (**Tablica 21**).

Ispitanici u gotovo polovici analiziranih ispitivanja osim OSA-e su imali i druge komorbiditete (44,5%) i to najčešće kardiovaskularne bolesti (17,7%). Što se tiče ostalih karakteristika ispitivanja (**Tablica 22**), sveučilišta su bila najčešći sponzori (48,5%), a većina ispitivanja provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (34,4%).

Tablica 20. Karakteristike 299 ispitivanja s primjenom pozitivnog tlaka registriranih u ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja
Status ispitivanja		Intervencijski model	
Aktivno, bez regrutacije	11 (3,7)	Jedna grupa	61 (20,4)
Završeno	250 (83,6)	Ukriženi	51 (17,1)
Prekinuto	27 (9,0)	Paralelni	182 (60,9)
Povučeno	11 (3,7)	Faktorijalni	4 (1,3)
Faze ispitivanja		Podaci nedostaju	1 (0,3)
Rana faza 1	2 (0,7)	Zasljepljenje	
Faza 1	5 (1,7)	Navedeno kao „nema”	159 (53,2)
Faza 1/2	3 (1,0)	Navedeno kao	139 (46,5)
Faza 2	13 (4,3)	„zasljepljeno” ^A	
Faza 2/3	3 (1,0)	Podaci nedostaju	1 (0,3)
Faza 3	10 (3,3)	Primarni cilj	
Faza 4	22 (7,4)	Dijagnostički	9 (3,0)
Navedeno kao „Nije primjenjivo”	240 (80,3)	Suportivna njega	12 (4,0)
Podaci nedostaju	1 (0,3)	Prevenција	9 (3,0)
Metoda razvrstavanja		Liječenje	234 (78,3)
Randomizacija	222 (74,2)	Istraživanje zdravstvenih usluga	9 (3,0)
Bez randomizacije	21 (7,0)	Bazična znanost	8 (2,7)
Navedeno kao „Nije primjenjivo”	54 (18,1)	Probir	1 (0,3)
Podaci nedostaju	2 (0,7)	Ostalo	11 (3,7)
		Podaci nedostaju	6 (2,0)

^A Među zalijepljenim ispitivanjima 70 (50,4%) ih je bilo jednostruko slijepo, 36 (25,9%) dvostruko slijepo, 17 (12,2%) četverostruko slijepo i 16 (11,5%) trostruko slijepo.

Tablica 21. Karakteristike ispitanika u 299 ispitivanja s primjenom pozitivnog tlaka registriranih u ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja
Spol		Stanje	
Muški	13 (4,3)	Samo OSA	166 (55,5)
Ženski	10 (3,3)	OSA i kardiovaskularne bolesti	53 (17,7)
Oba	276 (92,3)	OSA i metaboličke bolesti	24 (8,0)
Minimalna dob		OSA i neurološke bolesti	16 (5,4)
Navedeno (medijan 18, 95% CI 20,17- 21,97; raspon 18-70)	299 (100)	OSA i pretilost	13 (4,3)
Maksimalna dob		OSA i respiratorne bolesti	7 (2,3)
Navedeno (medijan 75, 95% CI 71,09-74,19; raspon 40-100)	168 (56,2)	OSA i trudnoća	4 (1,3)
Nije definirano	131 (43,8)	OSA i bubrežne bolesti	3 (1,0)
Veličina uzorka		OSA i reproduktivne bolesti	3 (1,0)
Navedeno (medijan 53,5, 95% CI 90,41-37,3; raspon 0-1873)	296 (99,0)	OSA i sindrom preklapanja	3 (1,0)
Podaci nedostaju	3 (1,0)	OSA i gastrointestinalne bolesti	2 (0,7)
		OSA i glaukom	2 (0,7)
		OSA i ostalo ^A	3 (1,0)
		IPD izjava	
		Navedeno „Da“	16 (5,4)
		Navedeno „Ne“	64 (21,4)
		Navedeno „Neodlučni“	12 (4,0)
		Podaci nedostaju	207 (69,2)

^A Uz OSA-u, 3 su ispitivanja imala stanje koje nije prethodno navedeno: fibromijalgiju, anksioznost i depresiju te posttraumatski stresni poremećaj.

Tablica 22. Karakteristike provođenja 299 ispitivanja s primjenom pozitivnog tlaka registriranih u ClinicalTrials.gov

Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja	Karakteristike ispitivanja	Broj (%) ispitivanja
Države uključena ispitanika		Datum početka ispitivanja	
SAD	103 (34,4)	Navedeno (medijan 2012, 95% CI 2012-2013, raspon 2002-2022)	297 (99,3)
Države izvan SAD-a	101 (33,8)	Podaci nedostaju	2 (0,7)
Države članice EU	68 (22,7)	Datum završetka prikupljanja podataka^C	
UK	4 (1,3)	Navedeno (medijan 2015, 95% CI 2015-2016, raspon 2006-2023)	291 (97,3)
Navedene dvije države ^A	8 (2,7)	Podaci nedostaju	8 (2,7)
Podaci nedostaju	15 (5,0)	Datum završetka ispitivanja^D	
Sponzor		Navedeno (medijan 2015, 95% CI 2015- 2016, raspon 2005-2025)	295 (98,7)
Sveučilište	145 (48,5)	Podaci nedostaju	4 (13)
Farmaceutska industrija	67 (22,4)		
Organizacija zdravstvene zaštite	36 (12,0)		
<i>Community-based organization</i>	31 (10,4)		
Pojedinci	14 (4,7)		
Neprofitne organizacije	6 (2,0)		

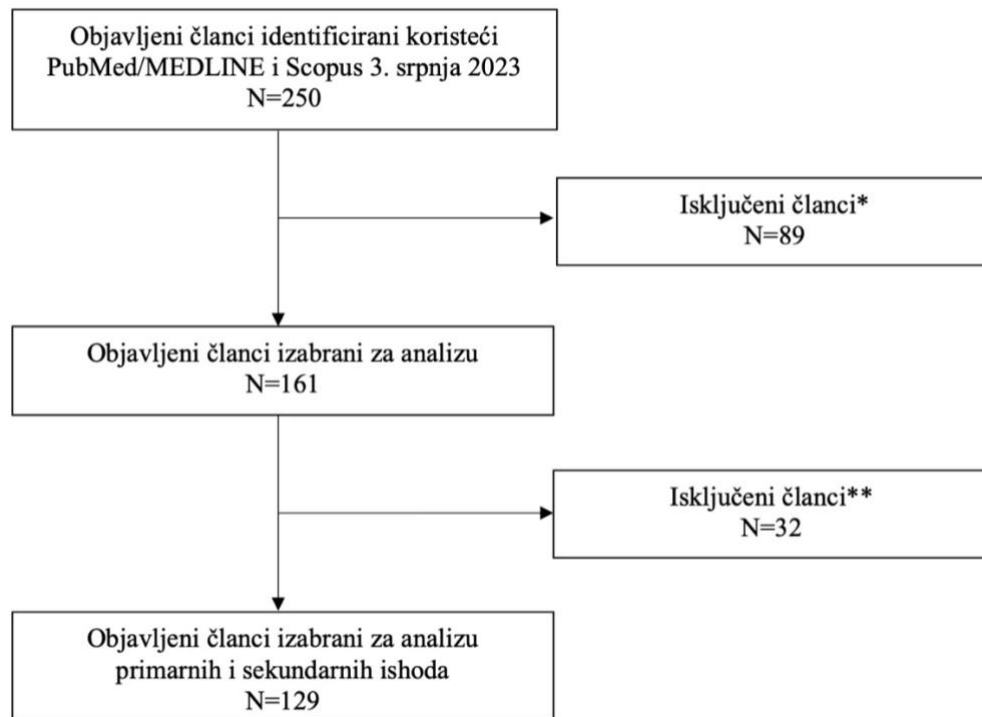
^A Među ispitivanjima koja su provedena u dvjema državama, 5 ih je provedeno u SAD-u i u jednoj od navedenih država: Australija, Njemačka, Kanada i Izrael, 2 ispitivanja u Švicarskoj i u UK ili Francuskoj te 1 ispitivanje u Kanadi i Francuskoj.

^B Prema ClinicalTrials.gov, označava datum kada je zadnji ispitanik ispitivanja pregledan ili je primio intervenciju s ciljem prikupljanja završnih podataka za primarnu mjeru ishoda.

^C Prema ClinicalTrials.gov, označava datum kada je zadnji ispitanik ispitivanja pregledan ili je primio intervenciju s ciljem prikupljanja završnih podataka za primarne i sekundarne mjere ishoda i neželjene događaje.

5.3.2. Usporedba registriranih podataka i odgovarajućih objavljenih znanstvenih članaka

Za 299 registriranih ispitivanja uključenih u istraživanje, identificirano je 250 odgovarajućih objavljenih znanstvenih članaka (**Slika 8**). Ukupno 24 ispitivanja iz registra objavili su više od jednog članka. Iz analize je isključeno 66 članaka (26,4%) koji nisu imali PAP terapiju kao svoju intervenciju, 23 članka (8,2%) koji nisu imali dostupan puni tekst ili dopunski materijal. U analizu je uključen preostali 161 objavljeni članak. Procjena primarnih i sekundarnih mjera ishoda nije provedena za 32 članka koji su proizašli iz istih ispitivanja prijavljenih u registru. Od 161 analiziranog objavljenog članka (**Tablica 23**), u više od polovice (56,5%) izračun veličine uzorka je naveden u objavljenom članku, ali ne i u registru. Također je postojala razlika između minimalne (31,7%) i maksimalne (31,1%) dobi navedene u registru i odgovarajućem objavljenom članku. Spol i stanje sudionika bili su dosljedni za većinu analiziranih članaka (98,8%). Primarne mjere ishoda razlikovale su se u objavljenom članku od registriranih za 29 (22,5%) ispitivanja.



Slika 8. Dijagram tijekom pretraživanja i odabira objavljenih članaka za analizu

* PAP uređaji nisu korišteni (n=66), cijeli tekst ili dodatni materijal nije dostupan (n=23)

** Kliničko ispitivanje je imalo više objavljenih članaka

Tablica 23. Promjene u izvješćivanju karakteristika ispitanika kliničkih ispitivanja u objavljenim člancima (n=161) s njihovim protokolima registriranim na ClinicalTrials.gov i promjene mjera ishoda kliničkih ispitivanja u objavljenim člancima (n=129) s njihovim protokolima registriranim na ClinicalTrials.gov ^A

Karakteristike ispitivanja	Broj (%) članaka s različitim podacima od registriranog protokola
Ispitanici	
Veličina uzorka	43 (26,7)
Izračun veličine uzorka	91 (56,5)
Minimalna dob	51 (31,7)
Maksimalna dob	50 (31,1)
Spol	2 (1,2)
Stanje	2 (1,2)
Mjere ishoda	
Primarne mjere ishoda	29 (22,5) ^B
Sekundarne mjere ishoda	54 (41,9) ^C
Nejasni podaci ^D	47 (36,4)

^A Pojednosti o mjerama ishoda nisu analizirane za klinička ispitivanja s više od jednog objavljenog članka.

^B Od 29 članaka, njih 12 (41,4%) je imalo više primarnih mjera ishoda nego što su prijavili na ClinicalTrials.gov, 12 (41,4%) je imalo manje primarnih mjera ishoda, a 5 (17,2%) je definiralo drugačije primarne mjere ishoda.

^C Od 54 članka njih 28 (51,9%) je imalo više sekundarnih mjera ishoda nego što su prijavili na ClinicalTrials.gov, 12 (44,4%) je imalo manje sekundarnih mjera ishoda, a 2 (3,7%) su definirala različite sekundarne mjere ishoda.

^D Od 47 članaka, 33 (70,2%) članka nisu jasno definirala ni primarne ni sekundarne mjere ishoda u objavljenim člancima, a 14 (29,8%) ih nije jasno definiralo samo sekundarne mjere ishoda.

5.3.3. Kvaliteta opisa PAP terapije u ClinicalTrials.gov i odgovarajućim objavljenim člancima

Za većinu kliničkih ispitivanja u registru i objavljenih članaka naziv intervencije (99,0% odnosno 100,0%) i razlog njezine primjene (93,0% odnosno 95,7%) navedeni su na odgovarajući način (**Tablica 24**). Samo mali broj ispitivanja iz registra pružio je pojedinosti o proizvođaču PAP uređaja (24,1%), iako je vrsta PAP uređaja navedena za većinu ispitivanja iz registra (93,0%). Ukupno 17 ispitivanja (5,7%) navelo je samo naziv korištene aplikacije ili proizvođača maske, a 9 (3,0%) je navelo naziv uređaja, ali pojedinosti o proizvođaču nisu bile jasne. Nasuprot tome, proizvođač PAP uređaja bio je prikazan u većini objavljenih članaka (70,2%). Tri su članka (1,9%) koristila više uređaja, ali su navela proizvođača samo za jedan od njih, a jedan (0,6%) objavljeni članak je samo naveo proizvođača maske.

Većina ispitivanja iz registra nije prijavila podatke o PAP edukaciji/uputama (77,3%), postavljanju maske (87,0%) i aklimatizaciji (88,3%) (**Tablica 24**). Među onima koji jesu, četiri ispitivanja iz registra (1,3%) su naveli provedbu prema kliničkim smjernicama AASM-a (100). Isto tako, većina objavljenih članaka također nije opisala aklimatizaciju (73,9%), za razliku od PAP edukacije/uputa (51,6%) i postavljanja maske (55,3%) koji nisu bili osigurani u polovici njih. Između onih koji su izvijestili o obavljenim postupcima, šest članaka (3,6%) referiralo se na kliničke smjernice AASM-a (100), a jedan članak (0,6%) na kliničke smjernice Američkog torakalnog društva (101).

Definirana je stručnost provoditelja intervencije u samo 22 ispitivanja u registru (7,4%), što je manje u usporedbi s istom stavkom u objavljenim člancima (34,8%) (**Tablica 24**). Slično tome, samo 36 ispitivanja (12,0%) opisalo je da se korištenje uređaja utvrđivalo procjenom simptoma bolesti, ekstrakcijom podataka iz PAP uređaja i/ili poligrafijom, dok je to učinilo više od polovice objavljenih članaka (58,4%).

Tablica 24. Kvaliteta izvještavanja prvih šest stavki TIDieR predloška za terapiju pozitivnim tlakom u 299 ispitivanja u registru ClinicalTrials.gov i u 161 objavljenom članku

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja	Broj (%) članaka
TIDieR stavka 1	Ime intervencije		
	Navedeno	296 (99,0)	161 (100)
	Nije navedeno	3 (1,0)	0 (0)
TIDieR stavka 2	Obrazloženje, teorijska podloga ili cilj		
	Navedeno	278 (93,0)	154 (95,7)
	Nije navedeno	21 (7,0)	7 (4,3)
TIDieR stavka 3	Vrsta PAP uređaja		
	Navedeno	278 (93,0)	156 (96,9)
	Nije navedeno	21 (7,0)	5 (3,1)
	Proizvođač uređaja		
	Navedeno	72 (24,1)	113 (70,2)
	Djelomično navedeno ^A	26 (8,7)	4 (2,5)
	Nije navedeno	201 (67,2)	44 (27,3)
TIDieR stavka 4	PAP edukacija/upute		
	Navedeno	41 (13,7)	70 (43,4)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^B	3 (1,0)	0 (0)
	Nije primjenjivo ^C	24 (8,0)	8 (5,0)
	Nije navedeno	231 (77,3)	83 (51,6)
	Postavljanje maske		
	Navedeno	25 (8,4)	63 (39,1)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^D	3 (1,0)	1 (0,6)
	Nije primjenjivo ^C	11 (3,7)	8 (5,0)
	Nije navedeno	260 (87,0)	89 (55,3)
	Aklimatizacija		
	Navedeno	14 (4,7)	25 (15,5)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^E	7 (1,3)	9 (5,6)
Nije primjenjivo ^C	14 (4,7)	8 (5,0)	
Nije navedeno	264 (88,3)	119 (73,9)	
TIDieR stavka 5	Stručnost provoditelja intervencije		
	Navedeno	22 (7,4)	56 (34,8)
	Navedeno, ali nejasni podaci ^F	13 (4,3)	31 (19,3)
	Nije navedeno	264 (88,3)	71 (46,0)
TIDieR stavka 6	Način provođenja intervencije		
	Navedeno	36 (12,0)	94 (58,4)
	Djelomično navedeno ^G	45 (15,1)	28 (17,4)

	Nije navedeno	218 (73,0)	39 (24,2)
--	---------------	------------	-----------

^A Naveden je samo naziv korištene aplikacije, proizvođač maske ili je korišteno više uređaja, ali je naveden proizvođač samo za jedan od njih.

^B Dva ispitivanja (0,7%) koristila su samo izraze kao što su „standardna klinička praksa“ ili „uobičajeni postupak“ (NCT02886156, NCT03277963), a jedno (0,3%) citiralo je vlastitu studiju (NCT01335087).

^C Ispitanici koji već koriste vlastite PAP uređaje i/ili masku.

^D Korišteni pojmovi kao što su „standardna klinička praksa“, „standardni klinički tretman“ ili „uobičajeni postupak“.

^E Korišteni pojmovi kao što su „rana intervencija za probleme s PAP-om ako je potrebna“, „prilagodbe uređaja“, „standardna klinička praksa“, „standardno kliničko upravljanje“, „tlak promijenjen prema potrebi“, „uobičajeni postupak“ i „učiniti bilo kakve prilagodbe CPAP-a“, „termin ako su nelagoda ili problemi s curenjem značajni“, „male prilagodbe PAP-a“, „standardne tehnike“, „desenzitizacija“, „prilagodbe uređaja“, „otklanjanje problema i optimizacija korištenja“ i „izvršiti bilo kakve prilagodbe CPAP-a“ .

^F Stručnost provoditelja intervencije nije jasno definirana.

^G Ukupno 20 ispitivanja (6,7%) zabilježilo je da je PAP uređaj korišten tijekom jedne noći s ili bez polisomnografije, 13 (4,3%) spomenulo je samo termin „praćenje“, a 12 (4,3%) izjavilo je da je postojalo samo praćenje uređaja. Ukupno 13 članaka (8,1%) spomenulo je samo termin „praćenje“, 9 (5,6%) izjavilo je da je postojalo samo praćenje uređaja, a 6 članaka (3,7%) navelo je da je PAP uređaj korišten tijekom jedne noći s ili bez polisomnografije.

Od 246 ispitivanja u registru koja su pružila istraživačku lokaciju, 216 (87,8%) ih je navelo samo državu istraživanja u odjeljku *Recruitment Section*, a ne unutar odjeljka *Descriptive Information*, 21 (8,5%) je pružilo samo podatke o centru za regrutiranje ispitanika, a samo 9 (3,7%) ispitivanja navelo je precizno ime centra za ispitivanje u kojem je primijenjena intervencija. Međutim, od 129 članaka, 71 (55,0%) članak je prikazao podatke o centru za regrutiranje ispitanika bez jasnog definiranja gdje je intervencija primijenjena. Preostalih 58 (45%) članaka izvijestilo je ime centru u kojem je intervencija provedena.

Trajanje PAP terapije dobro je navedeno i u ispitivanjima u registru (72,2%) i u objavljenim člancima (98,8%) (**Tablica 25**). Od 120 ispitivanja u kojima je provedena PAP titracija, njih 53 (44,2%) koristilo je uređaj za automatsku titraciju, 33 (27,5%) je izvršilo ručnu titraciju, 23 (14,3,1%) je izjavilo da sudionici već koriste PAP uređaj i/ ili su podaci kopirani s uređaja ispitanika ako je korišten drugi uređaj, a 11 (9,2%) je koristilo i uređaj za automatsku titraciju i izvršilo ručnu titraciju. Isto tako, od 134 objavljenih članaka, njih 61 (45,5%) je provelo ručnu titraciju, 54 (40,3%) navodi samo uređaj za autotitraciju, 14 (10,4%) koristi i uređaj za autotitraciju i provodi ručnu titraciju, a u 5 (3,7%) članaka navedeno je da sudionici već koriste PAP uređaj i/ili su podaci kopirani s uređaja sudionika ako je korišten drugi uređaj.

Samo jedno ispitivanje iz registra i jedan objavljeni članak su naveli da je napravljena modifikacija i izmjena intervencije na razini svih sudionika (**Tablica 25**). Procjena je li intervencija bila isporučena prema planu slabo je prikazana u ispitivanjima kliničkog registra (12,7%) za razliku od članaka (39,1%). Od 85 ispitivanja koja su zabilježila stopu pridržavanja ispitanika ili broj ispitanika koji su bili isključeni iz ispitivanja, njih 60 (70,6%) prijavilo je rezultate o povlačenju ispitanika, a 25 (29,4%) je izjavilo da su svi ispitanici prošli cijeli protokol. Slično tome, od 148 objavljenih članaka, njih 125 (84,5%) izvijestilo je o rezultatima o povlačenju ispitanika, a 23 (15,5%) je navelo da su svi ispitanici završili cijeli protokol.

Tablica 25. Kvaliteta izvještavanja posljednjih šest stavki TIDieR predložka za terapiju pozitivnim tlakom u 299 ispitivanja u registru ClinicalTrials.gov i u 161 objavljenom članku

TIDieR stavka	Komponenta opisa intervencije	Broj (%) ispitivanja	Broj (%) članaka
TIDieR stavka 7	Istraživačka lokacija		
	Naveden centar regrutacije ili ispitivanja	246 (82,3)	129 (80,1)
	Nejasni podaci ^A	38 (12,7)	23 (14,3)
	Nije navedeno	15 (5,0)	9 (5,6)
TIDieR stavka 8	Trajanje intervencije		
	Navedeno	216 (72,2)	159 (98,8)
	Nije navedeno	83 (27,8)	2 (1,2)
TIDieR stavka 9	PAP titracija		
	Navedeno	120 (40,1)	134 (83,2)
	Djelomično navedeno ^B	14 (4,7)	6 (3,7)
	Nejasni podaci ^C	7 (2,3)	1 (0,6)
	Nije navedeno	158 (52,8)	20 (12,4)
TIDieR stavka 10	Promjene intervencije na razini svih ispitanika		
	Navedeno	1 (0,3)	1 (0,6)
	Promjene nisu napravljene	86 (28,8)	148 (92,0)
	Nije primjenjivo ^D	212 (70,9)	12 (7,5)
TIDieR stavka 11	Planirane strategije za adherenciju		
	Navedeno	38 (12,7)	63 (39,1)
	Nije navedeno	261 (87,3)	98 (60,9)
TIDieR stavka 12	Stopa pridržavanja ispitanika		
	Navedeno	85 (28,4)	148 (91,9)
	Nije navedeno ^E	214 (71,6)	13 (8,1)

^A Ispitivanja su koristila samo izraze kao što su „dom“, „kućno okruženje“ i „laboratorij“, a članci su naveli samo informacije o etičkom povjerenstvu ili financiranju.

^B Korišteno više od jednog PAP uređaja, ali nije spomenuta titracija za sve.

^C Ispitali su različite pritiske ili koristili izraze kao što su „standardni proces skrbi“, „standardna klinička praksa“ i „standardno kliničko upravljanje“.

^D Ispitivanja bez objavljenih rezultata i članci koji opisuju samo protokol ispitivanja.

^E Ispitivanja koja nisu imala rezultate ili je navedeno da su svi podaci iz ispitivanja izgubljeni te su objavljeni članci koji samo opisuju protokol studije.

Uspoređujući opise PAP terapije u ispitivanjima kliničkog registra i njihovih odgovarajućih objavljenih članaka, intervencije su opsežnije opisane u člancima. Za 13 objavljenih članaka koji su opisivali samo dizajn ispitivanja, stavke 10 i 12 se nisu mogle usporediti. Više od polovice ispitivanja (64,6%) nije pružilo rezultate ispitivanja u registru iako su oni objavljeni u članku. Većina članaka (80,1%) imala je više navedenih stavki ili je opis bio opširniji od onih u registru, a među njima, sedam članaka je imalo i drugačije prijavljene stavke. Nadalje, 23 (14,3%) članka imala su više opisanih stavki, ali su također imala neke od stavki lošije opisane u usporedbi s podacima u registru, od kojih je njih pet imalo različite navedene podatke. Samo četiri članka imala su manje prijavljenih stavki u odnosu na protokol u registru.

6. RASPRAVA

Rezultati ovih istraživanja pokazali su da su pacijenti s umjerenom do teškom OSA-om imali uznapredovale stadije parodontitisa (stadije 3 i 4) te da je opis nekirurške parodontološke terapije i PAP terapije u kliničkim ispitivanjima u registru i objavljenim znanstvenim člancima bio nepotpun. Također je pokazano da su postojale razlike između objavljenih i registriranih podataka koji se odnose na ispitanike te primarne i sekundarne ishode istraživanja, kao i u kvaliteti opisa prijavljenih intervencija.

Prema našem znanju, ovo istraživanje je prvo istraživanje u kojem su se stupnjevi težine parodontitisa odredili prema novoj klasifikaciji parodontnih bolesti i stanja iz 2017. godine u bolesnika s OSA-om što je pridonijelo preciznijoj i pouzdanijoj interpretaciji povezanosti parodontitisa i OSA-e. Osim toga, identificirani su povezani čimbenici rizika obiju bolesti te je ujedno ovo istraživanje i prvo istraživanje provedeno na hrvatskoj populaciji.

Vodeći se važnošću pružanja najboljeg mogućeg liječenja za navedene bolesti, druga dva istraživanja u sklopu ovog doktorskog rada analizirala su kvalitetu izvještavanja nekirurške parodontološke terapije i PAP terapije kao „zlatnih standarda“ u liječenju te su pokazala nepotpun opis navedenih terapijskih postupaka te razlike između prijavljenih protokola ispitivanja i objavljenih članaka. Također, ovo istraživanje je prvo istraživanje u kojem se TIDieR predložak koristio za procjenu kvalitete opisa intervencije u polju dentalne medicine općenito.

6.1. Težina parodontitisa kod pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja

Uzimajući u obzir sve moguće zbunjujuće faktore koji proizlaze iz karakteristika obiju bolesti, ovo je istraživanje pokazalo da su bolesnicima s težim oblicima OSA-e dijagnosticirani uznapredovali oblici parodontitisa (stadiji 3 i 4). Uz dob i pušenje, AHI je također bio i značajan prediktor povećane vrijednosti CAL-a u pacijenata s OSA-om. Isto tako, povećani CAL i količina plaka povezani su i s većim vrijednostima AHI-ja.

6.1.1. Snaga istraživanja

S obzirom da je ovo istraživanje uključilo dovoljno veliki uzorak, jasno kategoriziralo težinu stupnjeva OSA-e te koristilo najnoviju klasifikaciju parodontitisa, OSA se može, uz već poznate čimbenike rizika, također razmotriti kao čimbenik rizika težih oblika parodontitisa.

Rezultati ovog istraživanja podudaraju se s nekoliko drugih istraživanja koja su istraživala povezanost između težine OSA-e i parodontitisa (86, 102-105). Loke i sur. došli su do sličnih zaključaka koristeći metodologiju sličnu ovom istraživanju (93), ali ograničenje njihovog istraživanja je bilo to što su imali nedovoljno velik uzorak ispitanika za razliku od ovog istraživanja u kojem je broj ispitanika dovoljno velik. Ovo istraživanje je potvrdilo njihov nalaz što pridonosi snazi dokaza kada se govori o vezi parodontitisa i OSA-e.

Nadalje, meta-analize Al-Jewaira i sur. iz 2015. i 2020. godine pokazale su da povezanost parodontitisa i OSA-e postoji, ali da je prisutna visoka heterogenost između istraživanja što je rezultiralo niskom kvalitetom dokaza (19, 87). U dosadašnjim istraživanjima, kategorizacija ozbiljnosti OSA-e varira zbog različito postavljenih graničnih točaka AHI-ja, što je uz problematiku definiranja i klasificiranja parodontitisa naglašeno u sistemskom pregledu Lomba i sur. iz 2021. godine (88). Unatoč svim preporukama da se u kliničkoj praksi i istraživanjima koristi nova klasifikacija parodontitisa iz 2017. godine (26), ona još uvijek nije u potpunosti implementirana u kliničkim istraživanjima (106, 107).

Sukladno tome, pojedina istraživanja koja nisu pronašla povezanost između parodontitisa i OSA-e (108-110) bitno su se razlikovala u metodologiji i klasificiranju OSA-e i parodontitisa od ovog istraživanja. Naime, Kale i sur. (110) i Sales-Peres i sur. (109) samo su procijenili rizik od OSA-e koristeći validirane upitnike dok je u ovom istraživanju dijagnoza OSA-e potvrđena pomoću PSG/PG što je zlatni standard za dijagnosticiranje OSA-e. Također, Nizam i sur. (108) promatrali su parodontnu upalu među pacijentima s OSA-om, ali su se ponajprije određivali biokemijski i mikrobiološki parametri, bez kategoriziranja težine parodontitisa dok je u ovom istraživanju precizno određen stupanj težine bolesti korištenjem najnovije klasifikacije parodontitisa. Međutim, iako podaci iz literature pokazuju rastuće dokaze značajne povezanosti između obje bolesti, i dalje je nedovoljno dokaza koji bi jasno mogli definirati mehanizam njihove uzročno-posljedične veze (111-113).

Ipak, trenutni dokazi ukazuju da su pacijenti s OSA-om izloženi intermitentnoj hipoksiji i hiperkapniji koje imaju ulogu u razvoju metaboličke disfunkcije (114, 115). Nadalje, intermitentna

hipoksija dovodi do oksidativnog stresa te posljedične epitelne disfunkcije te doprinosi pogoršanju već prisutnih sistemskih bolesti (116). Desaturacija kisika aktivira sistemske upalne medijatore te na taj način utječe na različita tkiva i organske sustave, uključujući parodontna tkiva. Nalazi iz literature pokazuju da pacijenti koji boluju od OSA-e i parodontitisa imaju povećane serumske upalne markere (86, 108, 117). Također je pokazano je da hipoksija kod pacijenata s OSA-om dovodi do apoptoze parodontnih stanica (118). Naime, hipoksija u tkivima ne samo da povećava upalu, već potiče i angiogenezu, što doprinosu razvoju parodontitisa s obzirom da povećana patološka vaskularizacija ubrzava dostavu upalnih medijatora koji pospješuju destrukciju parodontnih tkiva (119).

Upalna etiologija obje bolesti, objašnjava i njihov veliki broj zajedničkih predisponirajućih čimbenika rizika, posebice onih koji su direktno povezani i s težinom parodontitisa poput dobi, pušenja i dijabetesa (96). Proces starenja uzrokuje anatomske i funkcionalne promjene u tkivima te je povezan s povišenom razinom upalnih medijatora (120). Starija dob pacijenta izaziva pojačani upalni odgovor parodontnih tkiva na oralne mikroorganizme što je jedan od glavnih mehanizama nastanka parodontitisa (121), a ujedno uzrokuje slabiji odgovor stanica na oksidativni stres koji uzrokovan hipoksijom (120). Također, pušenje lokalnom vazokonstrikcijom stvara hipoksične uvjete koji pogoduju razvoju anaerobnih patogenih mikroorganizama povezanih s parodontitisom (122) što je slično i uvjetima koji nastaju kao posljedica OSA-e. S obzirom da je smanjena oksigenacija tkiva uzrok endotelne disfunkcije i smanjenja inzulinske rezistencije kod dijabetesa (123), može se očekivati da na sličan način utječe i na razvoj parodontitisa.

Nalazi ovog istraživanja su pokazali da je količina plaka u visokoj korelaciji s AHI-jem, što se podudara s rezultatima nekoliko istraživanja (86, 93). Također, prethodna istraživanja su pokazala da uz OSA-u na količinu plaka također mogu utjecati spol, razina obrazovanja i učestalost posjeta stomatologu (83, 85, 102, 104). S obzirom da pacijenti s OSA-om tijekom noći veliku količinu vremena dišu na usta, jedan od značajnih simptoma OSA-e jest i suhoća usne šupljine (124). Smanjena količina sline povećava rizik od kolonizacije bakterija zbog smanjene otpornosti dehidriranog epitela i nedostatka mehaničkog samočišćenja (125) što uzrokuje i veću akumulaciju plaka. Bianchi i sur. su u sustavnom pregledu pokazali da, uz ograničene dokaze, postoji povezanost OSA-e s različitim sastavom oralne mikroflore (113) što se uklapa u naše nalaze s obzirom da plak predstavlja idealnu podlogu za mikroorganizme koji su odgovorni za nastanak i progresiju parodontitisa (126).

6.1.2. Ograničenja istraživanja

Među ograničenjima ovog istraživanja, dizajn presječnog istraživanja suzio je zaključke o mogućem dvosmjernom odnosu između parodontitisa i OSA-e. Trebalo bi se osvrnuti i na problematiku analiziranja rezultata ovog istraživanja koja se odnosi na važnost AHI-ja u usporedbi s dobi, pušenjem i učestalosti posjeta doktoru dentalne medicine. Sinergistički učinak isprepletenog odnosa predisponirajućih čimbenika mogao bi utjecati i na parodontitis i na OSA-u, i tako kompromitirati mogućnost donošenja jasnih zaključaka o pravoj važnosti AHI-ja u usporedbi s dobi, pušenjem i učestalosti posjeta doktoru dentalne medicine.

Također, s obzirom na to da su ispitanici bili upućeni u Centar za medicinu spavanja i nisu primarno upućeni zbog smetnji u usnoj šupljini, određeni su vrlo precizno stadiji parodontitisa, ali nije bilo moguće odrediti i klasificirati razrede parodontitisa zbog nemogućnosti analize radiološke snimke usne šupljine te tako odrediti kriterije koji se tiču razreda parodontitisa (26, 96). Bez radiografskih podataka, pacijenti s parodontitisom su podijeljeni u dvije skupine, one kojima je dijagnosticiran stadij 1 i 2 te one kojima je dijagnosticiran stadij 3 i 4, s obzirom da je pokazano da se pacijenti tih dviju skupina bitno razlikuju. Pacijenti sa stadijima 3 i 4 imaju znatno slabiji odgovor na bakterijsku infekciju i lošiju sposobnost kontrole upale koja uzrokuje oštećenje tkiva i gubitak zubi (23). Posljedično, uznapređovali stadiji zahtijevaju drugačiji klinički pristup u odnosu na blaže oblike parodontitisa: kompleksniju terapiju te više kliničkog iskustva za uspješno liječenje. Međutim, iako se stadiji nisu gledali zasebno, ovo istraživanje je i dalje pokazalo da kompleksniji stadiji ipak jesu povezani s težinom OSA-e.

6.1.3. Preporuke

S obzirom na još uvijek do kraja nerazjašnjenu uzročno-posljedičnu vezu parodontitisa i OSA-e potrebna su daljnja istraživanja koja će omogućiti bolji uvid u povezanost obiju bolesti. Svakako je važno da metodologija narednih istraživanja bude uniformirana, a nova klasifikacija parodontitisa kvalitetno implementirana u istraživanja, jednako kao i u kliničku praksu. Prema tome, bilo bi važno zasebno istražiti utjecaj terapije parodontitisa i OSA-e kako bi se procijenili učinci na ishode liječenja obje bolesti. Drugim riječima, može li terapija OSA-e pozitivno utjecati na poboljšanje parodontoloških parametara te može li terapija parodontitisa doprinijeti poboljšanju kliničke slike OSA-e.

Ovo istraživanje je pokazalo i jasnu kliničku važnost u vezi s multidisciplinarnim pristupom pacijentima oboljelim od OSA-e i/ili parodontitisa. Doktori medicine i dentalne medicine bi trebali informirati i savjetovati pacijente o povećanim rizicima koje obje bolesti nose sa sobom. Doktori dentalne medicine bi trebali imati na umu da je pacijente s dijagnozom uznapredovalih oblika parodontitisa poželjno uputiti na procjenu rizika za OSA-u dok bi specijalisti koji se bave OSA-om trebali preporučiti pacijentima odlazak na parodontološki pregled. Osim toga, obje bolesti dijele iste čimbenike rizika koji imaju utjecaj na cjelokupno zdravlje pojedinca (pušenje i dijabetes), stoga je dužnost svakog liječnika pacijente informirati o važnosti njihove kontrole.

6.2. Kvaliteta opisa nekirurške parodontološke terapije u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

Ovo istraživanje pokazalo je da postoje važna odstupanja u karakteristikama ispitivanja između registra i objavljenih članaka koja su uključivala informacije o broju ispitanika, izračunu veličine uzorka i dobi ispitanika, kao i informacije o primarnim i sekundarnim mjerama ishoda. Ne samo da se broj i sadržaj primarnih i sekundarnih mjera ishoda razlikovao u registru i objavljenim člancima, već veliki broj objavljenih članaka nije imao jasno definirane primarne i sekundarne mjere ishoda. Registracija ispitivanja nekirurških parodontoloških intervencija često nije potpuna, a opis intervencija koje čine NPP u registru nije adekvatan ni dovoljno detaljan, kao ni u objavljenim člancima.

6.2.1. Snaga istraživanja

Ovo istraživanje je prvo istraživanje koje je analiziralo kvalitetu opisa nekirurške parodontološke terapije u najvećem registru ClinicalTrials.gov te uspoređivalo podatke registra s objavljenim člancima. Pronalaženje nepodudarnosti između važnih aspekata kliničkih ispitivanja koja uključuju nekirurški parodontološki protokol, uključujući primarne mjere ishoda, u registru ispitivanja i srodnim člancima u časopisima ukazuje na nisku transparentnost i upitnu valjanost ispitivanja, što stvara probleme u adekvatnom uvođenju testiranih intervencija u kliničku praksu.

Naime, bitno je da primarne mjere ishoda budu određene prije početka istraživanja, ne samo zbog adekvatnog izračuna veličine uzorka ispitanika što je važno u procjeni efikasnosti opisane terapije, već i zbog sprječavanja manipulacije rezultatima i prikazivanje statistički značajnih rezultata kao glavnih nalaza istraživanja (127). Nadalje, iako su zahtjevi o izvještavanju za registraciju časopisa uvelike povećali transparentnost informacija o protokolu ispitivanja (128, 129), problem kvalitete registracije ispitivanja i dalje postoji, ne samo u dentalnoj medicini, kao što je pokazano u ovom istraživanju, već i u drugim kliničkim disciplinama (130, 131).

U vrijeme analize u ovom istraživanju, otprilike polovica registriranih kliničkih ispitivanja imala je objavljene članke u časopisima, ali bez registriranih rezultata u registru ClinicalTrials.gov. To se djelomično može objasniti činjenicom da je podnošenje rezultata u registru ClinicalTrials.gov obavezno samo za ispitivanja obuhvaćena FDAAA-om (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*) zahtjeva za izvještavanje, koja uključuje ispitivanja u kojima se koriste lijekovi, ali ne i specifične intervencije (132). Međutim, objavljivanje rezultata na ClinicalTrials.gov se preporučuje kako bi oni bili javno dostupni i lako se tumačili (128) s obzirom na to da rezultati velikog broja kliničkih ispitivanja se zapravo nikada i ne objave u znanstvenim časopisima (133). Također, većina ispitivanja u ovom istraživanju bila je bez zabilježene faze ispitivanja u registru, tako da nije bilo jasno jesu li pod mandatom ICMJE-a i FDAAA-a zahtjeva za izvještavanje. Razlozi za ovaj nalaz nisu jasni, ali porast registriranih ispitivanja bez podataka o fazi ispitivanja trend je koji se uočava za intervencijska ispitivanja od 2000. do 2020. godine (129).

Osim uspoređivanja prijavljenih podataka registra i objavljenih članaka prema dostupnoj literaturi, ovo istraživanje je i prvo u procjeni cjelovitosti opisa intervencije NPP-a u registriranim kliničkim ispitivanjima i relevantnim objavljenim člancima. S obzirom na to da je paradontitis bolest od velikog javnozdravstvenog značaja te da se kliničke smjernice temelje na visokoj kvaliteti objavljenih ili registriranih dokaza i njihovoj primjenjivosti u kliničkoj praksi (29), važno je da se intervencije NPP-a adekvatno izvještavaju. Nedavno je nekoliko objavljenih članaka o paradontološkoj terapiji spomenulo i korištenje TIDieR predložka kao dio svog protokola izvještavanja u istraživanju (134-136). Međutim, još uvijek nije jasno pokazano koliko se uistinu dobro i ispravno provode preporuke TIDieR predložka za opisivanje intervencija NPP-a. Naime, lakše je definirati parametre koji su potrebni za adekvatnu replikaciju jednostavnijih postupaka,

poput farmakoloških intervencija, što nije tako jednostavno kod opisivanja kompleksnijih terapijskih protokola, pogotovo onih koji se sastoje od nekoliko različitih vrsta intervencija (137).

Prikladan opis zahvata posebno je važan za NPP jer se isti sastoji od nekoliko potpuno različitih intervencija. Primjerice, upute o oralnoj higijeni koje su dio NPP-a imaju veliki broj stavki koje bi se trebale adekvatno opisati. Naime, dok se preparati za oralnu higijenu kao što su četkice za zube i interdentalne četkice općenito preporučuju i koriste u praksi za postizanje kontrole plaka (138, 139) u liječenju parodontitisa, oni se mogu uvelike razlikovati po broju i obliku svojih vlakana te njihova upotreba uvelike ovisi o dentalnom statusu pacijenta, motoričkim sposobnostima i osobnom odabiru (140). Također, među električnim četkicama za zube, ne samo da postoje varijacije u obliku i broju vlakana, već i u mehanizmu njihovog rada, kao što su rotacijski i zvučni sustavi, a njihova upotreba ne ovisi samo o parodontološkom stanju pacijenta, već i o socioekonomskom statusu i dostupnosti uređaja (141). Nadalje, interdentalne četkice koje su potrebne za postizanje zdravlja parodonta razlikuju se po materijalu i veličini (142) te se osim za čišćenje zuba koriste i za protetske radove poput krunica, mostova i implantata. Sve gore navedeno sugerira da je potrebna individualizacija intervencije i stoga bi trebala biti jasno opisana u protokolu ispitivanja kao i objavljenom članku. Također, vjerojatnije je da će pacijenti adekvatno koristiti ove preparate ako im je njihova primjena ispravno demonstrirana, što ukazuje na važnost opisa jesu li upute o oralnoj higijeni dane verbalno ili praktično (143, 144). Demonstracija pravilne primjene zahvata važna je za sve intervencije NPP-a. Ne samo da terapija ovisi o težini parodontne bolesti, već je povezana i sa sistemskim stanjima, suradljivošću i motivacijom pacijenata (145, 146). Uzimajući u obzir sve ove čimbenike, možda nije moguće imati jedinstveno i uniformirano liječenje parodontitisa. Stoga, kada se takve intervencije razvijaju i testiraju, potrebno je da svaki korak bude detaljno opisan. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su takvi opisi nedostatni kako u registriranim informacijama o protokolima ispitivanja tako i u objavljenim člancima. Stoga kliničari možda neće ispravno razumjeti i primijeniti nove intervencije, što u konačnici smanjuje dobrobit terapije za svakog pacijenta.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je subgingivna instrumentacija najbolje opisana intervencija NPP-a, ali i da je opširnije opisana u većini objavljenih članaka u odnosu na podatke u registru, što može odražavati kontrolu kvalitete u časopisima u odnosu na registre ispitivanja. Časopisi koriste popise za provjeru iz smjernica za izvještavanje kako bi osigurali cjelovitost izvještavanja (66, 74, 75) dok je za unos podataka u registar odgovorna osoba koja prijavljuje

ispitivanje. ClinicalTrials.gov pruža provjere kvalitete, kao i strukturirana izvješća, te dopušta dovoljan broj riječi u svakom polju povezanom s intervencijom. Također postoji mogućnost da, zbog svoje složenosti, intervencije u dentalnoj medicini zahtijevaju mnoge pojedinosti da bi se one mogle pravilno protumačiti i ponoviti, a urednici stomatoloških časopisa i recenzenti su stroži u pogledu potrebne kvalitete opisa primijenjene intervencije, unatoč ograničenjima duljine teksta. Međutim, izvještavanje u oba izvora, registru ispitivanja i znanstvenim časopisima, bilo je daleko od odgovarajućeg, ukazujući na potrebu za poboljšanjem.

Isto tako, korištenje klorheksidina, kao jedinog prijavljenog antiseptika, nije bilo detaljno opisano niti u registru, niti u objavljenim člancima. Naime, način njegove primjene i duljina njegovog korištenja nije precizno navedena što je iznimno važno s obzirom na to da dugotrajna primjena klorheksidina može uzrokovati i negativne učinke kao što je obojenje zubi, posebice kada se koristi u obliku vodice za ispiranje (34, 147, 148). Također, specifične upute koje se odnose na kućnu primjenu klorheksidina nisu prijavljene kod većine ispitivanja, što je bitno za njegov odgovarajući pozitivan učinak uzimajući u obzir da efekt otopine klorheksidina može biti smanjen ako se prije nje koristila pasta koja sadrži natrij lauril sulfate (148). Iako se klorheksidin pokazao kao učinkoviti adjuvantni terapijski postupak u reduciranju plaka neovisno o težini parodontitisa, posebice u onih kojih neadekvatno održavaju oralnu higijenu (149), još uvijek nema dovoljno dokaza po pitanju njegove najučinkovitije koncentracije i učestalosti uporabe (150). U skladu s navedenim, iznimno je važno da se detalji njegove primjene ispravno navedu i opišu kako bi se rezultati njegovog djelovanja mogli adekvatno tumačiti i procijeniti.

Unatoč činjenici da se farmakološke intervencije bolje opisuju od nefarmakoloških, opis korištenja antibiotika kao adjuvantne terapije NPP-a nije potpuno prijavljen u kliničkim ispitivanjima. Nijedno ispitivanje nije navelo je li primjena lijeka individualno prilagođena pacijentu, što je važno s obzirom da se korištenje antibiotika preporuča u specifičnim situacijama kao što su kompleksniji i teži slučajevi parodontitisa uzimajući u obzir zdravstveni status pacijenta, moguće nuspojave i ekonomske okolnosti (29). Također, rutinska primjena antibiotika se ne preporučuje, već predstavlja isključivo dodatak mehaničkoj instrumentaciji zbog niza mogućih nuspojava te interakcija s lijekovima (29). Nadalje, još uvijek nije jasno utvrđena dugoročna učinkovitost sistemske primjene antibiotika (151), stoga je važno da se prilikom opisivanja njihove primjene navedu važni detalji kao što su njihov farmaceutski oblik, doziranje i način primjene. Pokazano je da lokalno primijenjeni antibiotici nisu povezani s mogućim štetnim učincima te da

bi njihova primjena mogla biti bolja opcija imajući na umu utjecaj sistemskih antibiotika na javno zdravlje (152). S obzirom na navedeno iznimno je važno da je primjena antibiotika u sklopu NPP-a adekvatno opisana s ciljem njihove savjesnije upotrebe te bolje evaluacije omjera koristi i potencijalnih negativnih utjecaja na sistemsko zdravlje pojedinca.

6.2.2. Ograničenja istraživanja

Ograničenje ovog istraživanja je glavni naglasak na podatke iz registra kliničkih ispitivanja jer gotovo polovica registriranih ispitivanja nije imala odgovarajuće objavljene članke, a samo su dva ispitivanja imala rezultate registrirane na ClinicalTrials.gov. Iako objavljeni rezultati imaju najznačajniji utjecaj na praksu, podaci u registrima ispitivanja važni su jer najmanje trećina rezultata kliničkih ispitivanja ostaje neobjavljena, uglavnom zbog negativnih rezultata (153, 154). Stoga bi registri ispitivanja trebali poslužiti kao izvrstan, a ponekad i jedini izvor za dobivanje informacija o kliničkom ispitivanju i njegovim rezultatima koji nisu lako dostupni javnosti. Još jedno ograničenje ovog istraživanja jest i to što nisu analizirane sve intervencije iz protokola kliničkih ispitivanja budući da se prema kliničkim smjernicama u terapiji parodontitisa ne preporučuju sve vrste adjuvantne terapije (29).

6.2.3. Preporuke

Svakako je važno istaknuti da se korištenje TIDieR smjernica treba implementirati u istraživanjima, ne samo prilikom izvođenja različitih parodontoloških intervencija, već i u svim drugim provedenim intervencijama u dentalnoj medicini. Osim nekirurške parodontološke terapije, svakako bi valjalo analizirati i kvalitetu opisa kirurške, resektivne i regenerativne, terapije u kliničkim ispitivanjima kao posljednjoj fazi liječenja težih oblika parodontitisa. Bitno je poticati istraživače na važnost detaljnog opisivanja svih dijelova provedenog istraživanja kako bi se njihovi nalazi mogli lakše razumjeti, a postupci ponoviti. Isto tako recenzenti i urednici časopisa bi trebali registrirane podatke ispitivanja analizirati prije objave rezultata kako bi se izbjegla njihova manipulacija te motivirati istraživače da ukoliko dođe do izmjena protokola istraživanja, to adekvatno prikažu te obrazlože. Mijenjanje, poglavito primarnih, ali i sekundarnih mjera ishoda u odnosu na prijavljene protokole istraživanja u znanstvenim radovima koji se razmatraju u procesu recenzije, trebalo bi biti neprihvatljivo za objavljivanje u znanstvenim časopisima.

6.3. Kvaliteta opisa terapije pozitivnim tlakom zraka u kliničkim ispitivanjima registriranim u ClinicalTrials.gov i objavljenim znanstvenim člancima

Ovo istraživanje pokazalo je da se informacije prijavljene u registru kliničkih ispitivanja razlikuju od odgovarajućih objavljenih članaka. Najčešća odstupanja odnosila su se na broj i dob ispitanika te podatke o primarnim i sekundarnim mjerama ishoda. Također pokazano je da opis PAP terapije kao intervencije nije cjelovit, kako u registru kliničkih ispitivanja, tako ni u objavljenim člancima.

6.3.1. Snaga istraživanja

Neusklađenost između bitnih stavki kliničkih ispitivanja u registru i odgovarajućim objavljenim člancima, poput primarnih i sekundarnih mjera ishoda, upućuje na nepouzdanost i upitnu dobrobit provedene intervencije. Dokazi iz literature ukazuju da izvještavanje o mjerama ishoda, ne samo da je često nepotpuno, već često nije u skladu s protokolima (155). Rezultati ovog istraživanja su u skladu s podacima da je najčešća nedosljednost u broju prijavljenih sekundarnih mjera ishoda dok je neusklađenost pokazana i u vrijednostima primarne mjere ishoda (156). Mijenjanje primarne mjere ishoda može dovesti do precjenjivanja učinaka primijenjene intervencije što zahtijeva od kliničara da budu oprezni prilikom interpretacije rezultata ispitivanja s obzirom na moguću manipulaciju dobivenih rezultata (127). Iako se u posljednje vrijeme povećala dostupnost informacija o protokolu kliničkih ispitivanja, kvaliteta registracije i dalje je nedostatna te se istraživače potiče da prepoznate razlike između prijavljenih podataka ispitivanja navedu i objasne u objavljenim člancima (130).

U vrijeme analize u ovom istraživanju, više od polovice registriranih kliničkih ispitivanja imalo je objavljene članke u časopisima bez svojih rezultata registriranih u registru ClinicalTrials.gov. Slabo izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja u skladu je s dokazima o nedostatnom podnošenju rezultata kliničkih ispitivanja (157, 158). Iako je podnošenje rezultata prema FDAAA zahtjevu za izvještavanje obvezno unutar 1 godine od završetka kliničkog ispitivanja, usklađenost s tim pravilima je i dalje slaba te ne pokazuje trend poboljšavanja (159).

Ne samo da utječe na kvalitetu života pojedinca, već OSA predstavlja ujedno i rizik za niz kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija (52), stoga je važno da se terapijske intervencije

koje se provode u svrhu liječenja ispravno izvještavaju i opisuju. Iako terapija PAP uređajima rezultira klinički značajnim smanjenjem ozbiljnosti bolesti, reducira pospanost i vrijednosti krvnog tlaka te poboljšava kvalitetu života povezanu sa spavanjem kod odraslih s OSA-om (64, 160), jedan od glavnih problema je loše prihvaćanje i pridržavanje PAP terapije (161). Unatoč širokoj dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih postupaka, smatra se da niz čimbenika utječe na pridržavanje PAP terapije te da osim individualnih obilježja pacijenata i težini same bolesti, bitan čimbenik jest i onaj tehnološke prirode. Posljednje se ponajprije odnosi na vrstu PAP uređaja, ali i na sam dijagnostički postupak i način primjene uređaja (162). Sve navedeno upućuje na važnost opisivanja ovakve terapije u kliničkim ispitivanjima, kako u registrima, tako i u objavljenim člancima.

Iako prema kliničkim smjernicama (163) educiranje pacijenta o važnosti PAP terapije i načinu pravilne primjene uređaja čine standardni protokol, nalazi ovog istraživanja su pokazali da većina kliničkih ispitivanja u registru i objavljenim člancima, nisu izvijestili o provedbi ovih postupaka. S obzirom da dokazi u literaturi upućuju na to da kombinacija individualne i grupne edukacije rezultira boljim prihvaćanjem i pridržavanjem PAP terapije vrlo je bitno da se ovakvi postupci, ne samo navedu, već i detaljnije opišu (164). S obzirom da je nepodnošljivost maske jedna od najčešćih primjedbi pacijenata koja dovodi do prekida korištenja PAP-a (165), izvještavanje o praktičnoj demonstraciji, postavljanju maske i aklimatizaciji na sami uređaj je izrazito važno. Pokazano je da nazalna sučelja u usporedbi s oronazalnim imaju bolju prihvaćenost i nešto veću redukciju simptoma bolesti (160), stoga je poželjno da se detalji o sučelju uređaja navedu prilikom provedbe intervencije. Također, činjenica da prvi mjesec korištenja PAP uređaja i njegovo prihvaćanje utječe pozitivno na dugoročno pridržavanje terapije (166), ukazuje na važnost opisa stručnosti osobe koja educira pacijenta i provodi demonstraciju te adaptaciju uređaja.

Nadalje, postupak titracije PAP uređaja također je stavka koja bi trebala biti pravilno izvještena s obzirom da iako je manualna titracija preporučena od strane AASM-a (100), u posljednje se vrijeme sve više provodi automatska titracija zbog smanjenja troškova, lakše dostupnosti i uštede vremena. Iako se pokazalo da je automatska titracija jednako učinkovita kao i manualna titracija u smanjenju AHI-ja i poboljšanju kvalitete spavanja (167), također je bitno naglasiti gdje je ona provedena. Iako postoje dokazi da je automatska titracija provedena u kućnom okruženju jednako učinkovita kao i ona provedena standardnim načinom u laboratoriju od strane medicinskog osoblja (168), nedavno istraživanje je pokazalo da pacijenti u kojih je provedena

kućna titracija imaju manju stopu pridržavanja PAP terapiji te će prije prekinuti korištenje PAP uređaja u odnosu na one u kojih je to učinjeno standardnim načinom u laboratoriju (169).

Iako je pridržavanje PAP terapije, kao što je već navedeno, najveći problem prilikom liječenja OSA-e, klinička ispitivanja, a i članci većinom nisu prikazali planirane strategije provedene za adherenciju ispitanika što predstavlja poražavajući rezultat. U posljednje vrijeme sve više se daje na važnosti telemedicini i mobilnim aplikacijama s ciljem povećanja pridržavanja PAP terapije (170, 171) s obzirom da utječu, ne samo na praćenje bolesti, već pružaju sigurnost pacijentu te smanjuju broj kontrolnih posjeta (172). Budući da loše pridržavanje PAP terapije ne utječe samo na kliničke ishode bolesti, već ograničava adekvatnu procjenu utjecaja terapije i na prisutne komorbiditete, poput kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, iznimno je važno da se PAP terapija detaljno opiše, ne samo u objavljenim člancima, već i u protokolu kliničkih ispitivanja. Slično ovom istraživanju, koristeći TIDieR predložak, Rapelli i sur. pokazali su da je stavka o planiranim strategijama provedenih za adherenciju ispitanika izostajala kod većine ispitivanja. Međutim, njihovo se istraživanje baziralo samo na motivacijske intervencije prilikom PAP terapije, a ne na cjelokupnu intervenciju korištenja PAP uređaja (173).

6.3.2. Ograničenja istraživanja

Među ograničenjima ovog istraživanja je fokus na PAP terapiju u kliničkim ispitivanjima u osoba iznad 18 godina. Naime, iako je PAP terapija glavni modalitet liječenja OSA-e kod odraslih osoba, u pedijatrijskoj populaciji ona ipak nije prva metoda izbora (174). Nadalje, analizirano je isključivo korištenje PAP uređaja u ispitivanjima dok se kvaliteta opisa intervencije, poput korištenja intraoralnih udlaga nije analizirala s obzirom da se oralna pomagala unatoč svojoj učinkovitosti ipak preporučuju samo kod blagih do umjerenih oblika OSA-e (62).

6.3.3. Preporuke

Uzimajući u obzir nalaze ovog istraživanja, bitno je naglasiti važnost opisivanja provedenih intervencija u svim kliničkim ispitivanjima pa tako i prilikom PAP terapije. Iako se često smatra da terapijske modalitete liječenja, koji se već dugo koriste te dokazano djeluju, nema potrebe detaljno opisivati, uvijek postoje načini na koji se oni mogu unaprijediti i poboljšati. Stoga je važno da se svaki detalj provedbe nekog terapijskog postupka opiše da bi se u konačnici mogao bolje ocijeniti. Potrebno je provesti još istraživanja koja bi procijenila i kvalitetu opisa drugih načina

liječenja OSA-e kao što su korištenje udloga, kirurške metode liječenja, a i samu terapiju OSA-e u djece i adolescenata. Isto tako bi trebalo istražiti procjenu znanja istraživača i kliničara, te urednika časopisa i recenzenata o kvaliteti opisivanja intervencija te važnosti pravilnog prijavljivanja primarnih i sekundarnih mjera ishoda kliničkih ispitivanja. Znanstveni časopisi bi trebali s više kritike analizirati klinička istraživanja koja mijenjaju svoje primarne mjere ishoda što bi povećalo vrijednost i kredibilitet objavljenih članaka, odnosno dobivenih dokaza. Mijenjanje primarnih i sekundarnih mjera ishoda u znanstvenim radovima pripremljenim za objavljivanje, ne bi smjelo biti prihvatljivo.

7. ZAKLJUČCI

- 1) Pacijenti s uznapredovalim oblicima parodontitisa, stadijem 3 i 4, imaju teže oblike OSA-e.
- 2) Uz tradicionalne čimbenike rizika parodontitisa kao što su dob, povećana akumulacija plaka i pušenje, OSA se može razmotriti kao čimbenik rizika za uznapredovale oblike parodontitisa.
- 3) Opis intervencija NPP-a u registriranim kliničkim istraživanjima i objavljenim člancima je nepotpun te postoje razlike u registriranim podacima u odnosu na one u odgovarajućim člancima, uključujući primarne i sekundarne mjere ishoda.
- 4) Opis PAP terapije kao intervencije u registriranim kliničkim istraživanjima i objavljenim člancima nije cjelovit te se informacije prijavljene u registru razlikuju od onih u objavljenim člancima, uključujući broj i dob ispitanika te podatke o primarnim i sekundarnim mjerama ishoda.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog presječnog istraživanja bio je istražiti stupanj težine parodontitisa u bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA) te identificirati čimbenike rizika povezane s težinom stupnja parodontitisa među pacijentima s OSA-om. Također, cilj istraživanja bio je i procijeniti cjelovitost opisa glavnih terapijskih modaliteta obiju bolesti, nekirurškog parodontološkog protokola (NPP) i primjene uređaja za potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. *Positive Airway Pressure*, PAP) u registriranim kliničkim ispitivanjima i odgovarajućim objavljenim znanstvenim člancima.

Materijali i metode: Ispitanici su podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji/poligrafiji iza čega su upućeni na parodontološki pregled. Prema indeksu apneje i hipopneje (engl. *Apnea Hypopnea Index*, AHI), pacijenti su podijeljeni na one bez OSA-e, s blagom OSA-om te umjerenom i teškom OSA-om. Težina parodontitisa određena je razinom kliničkog pričvrstka (engl. *clinical attachment level*, CAL), prema najnovijoj klasifikaciji parodontnih bolesti i stanja te su ispitanici s parodontitisom podijeljeni u dvije skupine: one sa stadijem 1 i 2 te stadijem 3 i 4. Identificirana su klinička ispitivanja prijavljena u registru ClinicalTrials.gov koja su provodila NPP te posebno ona koja su koristila PAP terapiju. Zatim su se pretražili odgovarajući objavljeni članci identificiranih kliničkih ispitivanja. Cjelovitost izvještavanja o intervencijama procijenjena je korištenjem predloška za opis i primjenjivost intervencija (engl. *Template for Intervention Description and Replication*, TIDieR). Intervencije uključene u analizu NPP-a bile su: upute o oralnoj higijeni, profesionalno mehaničko uklanjanje plaka, subgingivna instrumentacija, antiseptici i antibiotici. Analizirali su se i usporedili podaci iz protokola registra i objavljenih članaka što je uključivalo karakteristike sudionika, kvalitetu opisa analiziranih intervencija te primarne i sekundarne ishode.

Rezultati: Više vrijednosti AHI zabilježene su u bolesnika s OSA-om koji su imali parodontitis stadija 3 i 4 u usporedbi s OSA pacijentima s parodontitisom stadija 1 i 2 ($P=0,043$) i skupinom bez parodontitisa ($p=0,044$). Nađena je pozitivna korelacija između AHI i CAL-a ($r=0,215$; $P=0,004$), te između AHI-ja i količine plaka ($r=0,292$; $P<0,001$). AHI je bio značajan prediktor CAL-a ($\beta=0,169$; $P=0,031$), zajedno s dobi ($\beta=0,266$; $P=0,001$), pušenjem ($\beta=0,305$; $P<0,001$) i brojem posjeta doktoru dentalne medicine ($\beta=-0,182$; $P=0,02$). Opis intervencija NPP-a i PAP terapije u registru na ClinicalTrials.gov i objavljenim člancima bio je neadekvatan za sve analizirane intervencije. Također, pokazana je nedosljednost podataka iz registra u usporedbi s podacima u objavljenim člancima. Odstupanja u karakteristikama ispitivanja između registra i

objavljenih članaka uključivala su informacije o broju ispitanika, izračunu veličine uzorka i dobi ispitanika, kao i informacije o primarnim i sekundarnim mjerama ishoda.

Zaključak: Pacijenti s uznapredovalim oblicima parodontitisa imaju teže oblike OSA-e. Povećani CAL i količina plaka povezani su s većim vrijednostima AHI-ja, a AHI, uz dob i pušenje, je značajan prediktor povećane vrijednosti CAL-a u pacijenata s OSA-om. Cjelovitost opisa NPP-a i PAP terapije u kliničkim ispitivanjima je nezadovoljavajuća što smanjuje kvalitetu prevođenja novih dokaza i postupaka u kliničku praksu. Značajna razlika u registriranim i prijavljenim ishodima ispitivanja dovodi u pitanje valjanost prijavljenih rezultata i relevantnost za praksu.

9. SUMMARY

Objectives: The aim of this cross-sectional study was to investigate the severity of periodontitis in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and to identify risk factors associated with the severity of periodontitis among patients with OSA. Another aim of this study was to assess the completeness of the description of the main therapeutic modalities of both diseases, the non-surgical periodontal protocol (NPP) and positive airway pressure (PAP) therapy in registered clinical trials and corresponding publications.

Materials and methods: The subjects underwent an all-night polysomnography/polygraphy, after which they were referred for a periodontal examination. According to the apnea and hypopnea index (AHI), patients were divided into those without OSA, with mild OSA, and moderate and severe OSA. The severity of periodontitis was determined by the clinical attachment level (CAL), according to the latest classification of periodontal diseases and conditions, and patients with periodontitis were divided into two groups: those with stage 1 and 2 and those with stage 3 and 4. Clinical trials were identified from the ClinicalTrials.gov registry that performed NPP and PAP therapy, respectively. Published articles of identified clinical trials were then searched. The completeness of intervention reporting was assessed using the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR). The interventions included in the NPP analysis were oral hygiene instructions, professional mechanical plaque removal, subgingival instrumentation, antiseptics and antibiotics. Data from the registry protocol and published articles were analyzed and compared, which included the characteristics of the participants, the quality of the description of the analyzed interventions and the primary along with secondary outcome measures.

Results: Higher AHI values were recorded in OSA patients who had stage 3 and 4 periodontitis compared to OSA patients with stage 1 and 2 periodontitis ($P=0.043$) and the group without periodontitis ($P=0.044$). A positive correlation was found between AHI and CAL ($r=0.215$; $P=0.004$) and between AHI and plaque score ($r=0.292$; $p<0.001$). AHI was a significant predictor of CAL ($\beta=0.169$; $P=0.031$) along with age ($\beta=0.266$; $P=0.001$), smoking ($\beta=0.305$; $P<0.001$) and the number of dental visits ($\beta=-0.182$; $P=0.02$). The description of NPP and PAP therapy interventions in the ClinicalTrials.gov registry and published articles was inadequate for all analyzed interventions. The inconsistency of data from the registry compared to data in published articles was also shown. Discrepancies in trial characteristics between the registry and published articles included information on the number of subjects, sample size calculation and age of study subjects, as well as information on primary and secondary outcome measures.

Conclusion: Patients with advanced forms of periodontitis, stage 3 and 4 have more severe forms of OSA. Increased CAL and plaque amount are associated with higher AHI values, and AHI, along with age and smoking, is a significant predictor of increased CAL values in patients with OSA. The completeness of the description of NPP and PAP therapy in clinical trials is unsatisfactory, which reduces the quality of translation of new evidence and procedures into clinical practice. The significant difference in registered and reported trial outcome measures calls into question the validity of the reported results and the relevance to practice.

10. LITERATURA

1. Elsedawy HFS, Kemawi AAM, Almonuif AH, Alrashdi EO, Masae MMS, Abuharbah N i sur. Microbiology of periodontal diseases. *Am J Res Sci Pub.* 2021;2(2):71-82.
2. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997;14:9-11.
3. Schaudinn C, Gorur A, Keller D, Sedghizadeh PP, Costerton JW. Periodontitis: an archetypical biofilm disease. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(8):978-86.
4. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 2006;40:11-28.
5. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):7-23.
6. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456-62.
7. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858.
8. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000.* 2012;60(1):15-39.
9. Zhang X, Wang X, Wu J, Wang M, Hu B, Qu H, Zhang J, Li Q. The global burden of periodontal diseases in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Oral Dis.* 2024;30(2):754-768.
10. Persson GR. Periodontal complications with age. *Periodontol 2000.* 2018;78(1):185-194.
11. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *J Periodontol.* 2010;81(10):1379-89.
12. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017;11(2):72-80.
13. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med.* 2018;54(6):831-841.
14. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):59-94.

15. Chan CCK, Chan AKY, Chu CH, Tsang YC. Physical activity as a modifiable risk factor for periodontal disease. *Front Oral Health*. 2023;4:1266462.
16. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e708-e715.
17. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K i sur. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21-31.
18. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P i sur. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart*. 2020;15(1):1.
19. Al-Jewair, T., Apeossos, I., Stellrecht, E., Koch R., Almaghami B. An Update on the Association Between Periodontitis and Obstructive Sleep Apnea. *Curr Oral Health Rep*. 2020;7:189–201
20. Fischer RM, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B i sur. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. *Braz Oral Res*. 2020;34(1):026.
21. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. 2015;69:255-73.
22. Roncati M. Parodontološko liječenje. U: Roncati M, ur. *Nekirurška parodontološka terapija*. Sveta Nedjelja: Media ogleđ d.o.o.; 2020;52-66.
23. Kornman KS, Papapanou PN. Clinical application of the new classification of periodontal diseases: Ground rules, clarifications and "gray zones". *J Periodontol*. 2020;91(3):352-60.
24. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019;46:398-405.
25. ArmitageGC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4:1–6.
26. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH i sur. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(1):73S-82S.
27. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS i sur. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-

- Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89(1):1S-8S.
28. Papapanou PN, Kornman KS. Periodontitis Classification. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(3):159.
 29. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T i sur. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(22):4S-60S.
 30. Suvan J, Leira Y, Moreno F, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2020;47(22):155–75.
 31. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):6S-16S.
 32. Khan S, Khalid T, Bettiol S, Crocombe LA. Non-surgical periodontal therapy effectively improves patient-reported outcomes: A systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2021;19(1):18-28.
 33. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J i sur. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(7):508-524.
 34. da Costa L, Amaral C, Barbirato DDS, Leao ATT, Fogacci MF. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Ass.* 2017;148(5):308–18.
 35. Teughels W, Feres M, Oud V, Martin C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(22):212–81.
 36. Schoenmakers MGP, Willems EJS, Slot DE, Van der Weijden GAF. Success of supportive periodontal therapy in periodontitis patients - A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(2):318-327.
 37. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.

38. Leiter JC. Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):894-8.
39. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59:159–163.
40. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2023.
41. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y i sur. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):218.
42. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC i sur. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2011;110(6):1627-37.
43. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *JCSM.* 2017;13(3):479-504.
44. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
45. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
46. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311-22.
47. Hader C, Schroeder A, Hinz M, Micklefield GH, Rasche K. Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(4):85S-91S.
48. Gabbay, I.E., Lavie, P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16:453–460.
49. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(5):618-33.
50. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK i sur. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord.* 2017;1(4):00019.

51. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015–21.
52. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):136-43.
53. Kashyap R., Hock L.M., Bowman T.J. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2001;5(4):167-72.
54. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
55. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
56. Mitra AK, Bhuiyan AR, Jones EA. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases*. 2021;9(4):88.
57. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol*. 2012;3:126.
58. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):991-997.
59. Bassetti C MW, Paunio T. *Sleep Medicine Textbook*, 2nd edition. Regensburg, Germany: European Sleep Research Society; 2021.
60. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
61. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2020;36(1):7-12.
62. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI i sur. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40.
63. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Mohammed A, Ashbrook L, Auckley D i sur. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *International forum of allergy & rhinology*. 2023;13(7):1061-482.
64. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(3):1057-72.
65. Salepci B, Caglayan B, Kiral N, Parmaksiz ET, Comert SS, Sarac G i sur. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 2013;58(9):1467-73.

66. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D i sur. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.
67. Alvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Man Ther*. 2016;24:85-9.
68. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336(7659):1472-4.
69. Jones EL, Lees N, Martin G, Dixon-Woods M. How Well Is Quality Improvement Described in the Perioperative Care Literature? A Systematic Review. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):196-206.
70. Liljeberg E, Andersson A, Lövestam E, Nydahl M. Incomplete descriptions of oral nutritional supplement interventions in reports of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2018;37(1):61-71.
71. Odgers-Jewell K, Ball LE, Reidlinger DP, Isenring EA, Thomas R, Kelly JT. Replicating group-based education interventions for the management of type 2 diabetes: a review of intervention reporting. *Diabet Med*. 2020;37(5):768-778.
72. Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ*. 2013;347:f3755.
73. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C i sur. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(5):263-7.
74. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332
75. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA i sur. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
76. Mikelis F, Tzanetakis GN, Eliades T, Koletsi D. Publication bias in randomized controlled trials in dentistry. What factors affect statistical significance of outcomes? *J Dent*. 2022;123:104183.

77. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R i sur. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet*. 2004;364(9438):911-2.
78. Drazen JM, Zarin DA. Salvation by registration. *N Engl J Med*. 2007;356(2):184-5.
79. Ryan M, Hoffmann T, Hofmann R, van Sluijs E. Incomplete reporting of complex interventions: a call to action for journal editors to review their submission guidelines. *Trials*. 2023;24:176.
80. Rachel L. Richesson, James E. Andrews, Kate Fultz Hollis. *Clinical Research Informatics*. Third edition. Health Informatics. Springer 2023.
81. Nurbhai M, Grimshaw J, Moja PL, Liberati A, Chan AW, Dickersin K i sur. Assessing the quality of information recorded on trial registries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;165-165.
82. Huang RQ, Zhou Y, Zheng HX, Wang D, Zheng XY, Li ZS i sur. Transparency of clinical trials in pancreatic cancer: An analysis of availability of trial results from the ClinicalTrials.gov database. *Front Oncol*. 202;12:1026268.
83. Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath*. 2009;13:233-239.
84. Keller JJ, Wu CS, Chen YH, Lin HC. Association between obstructive sleep apnoea and chronic periodontitis: a population-based study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):111-7.
85. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Lappin DF, Buduneli N. Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation? *Clin Oral Invest*. 2016;20(4):659-68.
86. Gamsiz-Isik H, Kiyani E, Bingol Z, Baser U, Ademoglu E, Yalcin F. Does Obstructive Sleep Apnea Increase the Risk for Periodontal Disease? A Case-Control Study. *J Periodontol*. 2017;88(5):443-9.
87. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1111-20.
88. Lembo D, Caroccia F, Lopes C, Moscagiuri F, Sinjari B, D'Attilio M. Obstructive Sleep Apnea and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):640.

89. Pecotic R, Pavlinac Dodig I, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16:793-802.
90. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–94.
91. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L i sur. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
92. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral health Prev Dent.* 2003;1(1):7-16.
93. Loke W, Girvan T, Ingmundson P, Verrett R, Schoolfield J, Mealey BL. Investigating the association between obstructive sleep apnea and periodontitis. *J Periodontol.* 2015;86(2):232-43.
94. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972;43(1):38.
95. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
96. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(1):159S-72S.
97. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): WHO Trial Registration Data Set Archive. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. Dostupno na http://www.who.int/ictrp/network/trds_archive/en/. Pristup: 18. ožujka 2021. godine.
98. Jurić D, Pranić S, Tokalić R, Milat AM, Mudnić I, Pavličević I i sur. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol.* 2018;104:35-45.
99. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): WHO Trial Registration Data Set Archive. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. Dostupno na http://www.who.int/ictrp/network/trds_archive/en/. Pristup: 16. Svibnja 2023. godine.
100. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C i sur. Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines

- for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
101. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (SPAP) in sleep apnea syndromes. Official statement adopted March 1944. *Am J Respir Crit Care Med* 1993;16:1738–45.
 102. Seo WH, Cho ER, Thomas RJ, An SY, Ryu JJ, Kim H i sur. The association between periodontitis and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Periodont Res*. 2013;48:500-506.
 103. Sanders AE, Essick GK, Beck JD, Cai J, Beaver S, Finlayson TL i sur. Periodontitis and Sleep Disordered Breathing in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sleep*. 2015;38(8):1195-203.
 104. Al Habashneh R, Khassawneh B, Khader YS, Abu-Jamous Y, Kowolik MJ. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Periodontitis Among Male Adults Attending a Primary Healthcare Facility in Jordan. *Oral health Prev Dent*. 2016;14(2):157-64.
 105. Téllez Corral MA, Daza EH, Jimenez NA, Morales Vera DZ, Velosa Porras J, Latorre Uriza C i sur. Biomarkers for the severity of periodontal disease in patients with obstructive sleep apnea:IL-1 β , IL-6, IL-17A, and IL-33. *Heliyon*. 2023;9(3):e14340.
 106. Pico-Orozco, J., Silvestre, FJ., Carrasco-Llatas, M. *et al*. Influence of body mass index and obesity upon the association between periodontitis and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Clin Oral Invest*. 2021;25:3929–3935.
 107. Chen Y, Metz JE, Gao H, Gao X. Association between obstructive sleep apnea and periodontitis in Chinese male adults: A cross-sectional study. *J Prosthet Dent*. 2023;130(1):80-86.
 108. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Holthofer A, Tervahartiala T, Sorsa T i sur. Do salivary and serum collagenases have a role in an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease? A preliminary case-control study. *Arch Oral Biol*. 2015;60(1):134-43.
 109. Sales-Peres SH, Groppo FC, Rojas LV, Sales-Peres MC, Sales-Peres A. Periodontal Status in Morbidly Obese Patients With and Without Obstructive Sleep Apnea Syndrome Risk: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*. 2016;87(7):772-82.

110. Kale SS, Kakodkar P, Shetiya SH. Assessment of oral findings of dental patients who screen high and no risk for obstructive sleep apnea (OSA) reporting to a dental college. A cross sectional study. *Sleep Sci.* 2018;11(2):112-7.
111. Tremblay C, Beaudry P, Bissonnette C, Gauthier CA, Girard S, Milot MP i sur. Periodontitis and Obstructive Sleep Apnea: A Literature Review. *JDSM.* 2017;4(4):103-110.
112. Rocha Rodrigues V, Falardo Ramos S. Is there an association with periodontitis and obstructive sleep apnea? A systematic review. *JDSM.* 2023;10(1).
113. Bianchi E, Segù M, Toffoli A, Razzini G, Macaluso GM, Manfredi E. Relationship between periodontal disease and obstructive sleep apnea in adults: A systematic review. *Dent Res J (Isfahan).* 2024;22;21:15.
114. Chapple, ILC, Genco, R. and on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.* *J Periodontol.* 2013;84(4):106S-112S.
115. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017;152(5):1070-86.
116. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147(1):266–274.
117. Téllez Corral MA, Daza EH, Jimenez NA, Morales Vera DZ, Velosa Porras J, Latorre Uriza C i sur. Biomarkers for the severity of periodontal disease in patients with obstructive sleep apnea: IL-1 β , IL-6, IL-17A, and IL-33. *Heliyon.* 2023;9(3):e14340.
118. Karatas O, Balci Yuce H, Tulu F, Taskan MM, Gevrek F, Toker H. Evaluation of apoptosis and hypoxia-related factors in gingival tissues of smoker and non-smoker periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2020;55(3):392-399.
119. Celik D, Kantarci A. Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. *Pathogens.* 2021;10(10):1280.
120. Jenny NS. Inflammation in aging: cause, effect, or both? *Discov Med.* 2012;13(73):451-60.

121. Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist*. 2009;29(4):149-55.
122. Zhang J, Yu J, Dou J, Hu P, Guo Q. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review. *Front Oral Health*. 2021;2:751099.
123. Song SO, He K, Narla RR, Kang HG, Ryu HU, Boyko EJ. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea Especially Pertaining to Diabetes Mellitus and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2019;43(2):144-155.
124. Oksenberg A, Froom P, Melamed S. Dry mouth upon awakening in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2006;15(3):317-20.
125. García Triana BE, Hibatulla Ali A, Grau León IB. Mouth breathing and its relationship to some oral and medical conditions: physiopathological mechanisms involved. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2016;15(2):200-212.
126. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000;27(9):648-57.
127. Andrade C. The primary outcome measure and its importance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):e1320-3.
128. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med*. 2011;364(9),852-860.
129. Gresham G, Meinert JL, Gresham AG, Piantadosi S, Meinert CL. Update on the clinical trial landscape: analysis of ClinicalTrials.gov registration data, 2000-2020. *Trials*. 2022;23(1):858.
130. Talebi R, Redberg RF, Ross JS. Consistency of trial reporting between ClinicalTrials.gov and corresponding publications: one decade after FDAAA. *Trials*. 2020;21(1):675.
131. Paladin I, Pranić SM. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):262.
132. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. 21 U.S.C. Public Law 110-85. 2007;801.
133. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):MR000006.

134. Hennequin-Hoenderdos NL, van der Sluijs E, van der Weijden GA, Slot DE. Efficacy of a rubber bristles interdental cleaner compared to an interdental brush on dental plaque, gingival bleeding and gingival abrasion: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(3):380-388.
135. Van Dijk LJ, Lie MA, Van den Heuvel ER, Van der Weijden GA. Adult periodontitis treated with a new device for subgingival lavage-a randomized controlled clinical trial using a split-mouth design. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(4):559-568.
136. Giannelli M, Materassi F, Fossi T, Lorenzini L, Bani D. Treatment of severe periodontitis with a laser and light-emitting diode (LED) procedure adjunctive to scaling and root planing: a double-blind, randomized, single-center, split-mouth clinical trial investigating its efficacy and patient-reported outcomes at 1 year. *Lasers Med Sci.* 2018;33(5):991-1002.
137. Wells M, Williams B, Treweek S, Coyle J, Taylor J. Intervention description is not enough: evidence from an in-depth multiple case study on the untold role and impact of context in randomised controlled trials of seven complex interventions. *Trials.* 2012;13:95.
138. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D i sur. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(16):S71-6.
139. Van der Weijden FA, Slot DE. Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta review. *J Clin Periodontol.* 2015;42(16):S77-S91.
140. Van der Weijden F, Slot DE. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol 2000.* 2011;55(1):104-23.
141. Yaacob M, Worthington HV, Deacon SA, Deery C, Walmsley AD, Robinson PG, Glenny AM. Powered versus manual toothbrushing for oral health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD002281.
142. Turner, C. Interdental brushes and ISO standards. *Br Dent J.* 2022;232:761–762.
143. Soldani FA, Lamont T, Jones K, Young L, Walsh T, Lala R, Clarkson JE. One-to-one oral hygiene advice provided in a dental setting for oral health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD007447.
144. Williams KA, Mithani S, Sadeghi G, Palomo L. Effectiveness of Oral Hygiene Instructions Given in Computer-Assisted Format versus a Self-Care Instructor. *Dent. J.* 2018;6:2.
145. Ciancio SG. Medications: A Risk Factor for Periodontal Disease Diagnosis and Treatment. *J Periodontol.* 2005;76(11):S2061-S2065.

146. Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* 2019;17(4):309-317.
147. Supranoto SC, Slot DE, Addy M, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2015;13(2):83-92.
148. Van Strydonck DA, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Chlorhexidine mouthrinse in combination with an SLS-containing dentifrice and a dentifrice slurry. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):340-4.
149. Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2010;37(3):266-75.
150. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A i sur. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008676.
151. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhauf U, Dannewitz B, Dommisch H i sur. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):3073-3085.
152. Herrera D, Matesanz P, Martín C, Oud V, Feres M, Teughels W. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47:239–256.
153. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):MR000006.
154. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med.* 2013;10(12):e1001566.
155. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291(20):2457-65.

156. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):477-83.
157. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ.* 2012;344:d7373.
158. Shamliyan TA, Kane RL. Availability of results from clinical research: failing policy efforts. *J Epidemiol Glob Health.* 2014;4(1):1-12.
159. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10221):361-369.
160. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):301–334
161. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest.* 2019;155(6):1272-1287.
162. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *Indian J Med Res.* 2010;131:245-58.
163. Delanote I, Borzée P, Belge C, Buyse B, Testelmans D. Adherence to CPAP therapy: comparing the effect of three educational approaches in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Respir J.* 2018;12(1):91-96.
164. Lettieri CJ, Williams SG, Collen JF, Wickwire EM. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Achieving Adherence to Positive Airway Pressure Treatment and Dealing with Complications. *Sleep Med Clin.* 2020;15(2):227-240.
165. Villa Alvarez J, Dales R, Kendzerska T. Demographics, sleep apnea and positive airway pressure (PAP) treatment-related characteristics associated with PAP adherence: A large retrospective community-based longitudinal observational study. *Sleep Med.* 2022;98:139-143.
166. Gao W, Jin Y, Wang Y, M Sun, B Chen, N Zhou i sur. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath* 2012;16:329–340.

167. Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, White S, Mackay TW, Twaddle S i sur. Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep*. 2006;29(11):1451-5.
168. Stanchina M, Lincoln J, Prenda S, Holt M, Leon I, Donat W i sur. impact of different CPAP delivery approaches on nightly adherence and discontinuation rate in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(8):2023-2027.
169. Fox N, Hirsch-Allen AJ, Goodfellow E, Wenner J, Fleetham J, Ryan CF i sur. The impact of a telemedicine monitoring system on positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2012;35(4):477-81.
170. Crew EC, Wohlgemuth WK, Wallace DM. Improving Adherence to PAP Therapy: an Update. *Curr Pulmonol Rep* 2019;8:1–13.
171. Pépin JL, Tamisier R, Hwang D, Mereddy S, Parthasarathy S. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence? *Respirology*. 2017;22(8):1508-1517.
172. Rapelli G, Pietrabissa G, Manzoni GM, Bastoni I, Scarpina F, Tovaglieri I i sur. Improving CPAP Adherence in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Scoping Review of Motivational Interventions. *Front Psychol*. 2021;12:705364.
173. Alsubie HS, BaHammam AS. Obstructive Sleep Apnoea: Children are not little Adults. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:72-79.

11. PRIVITAK

Privitak 1. Stadiji parodontitisa

Stadij parodontitisa		Stadij 1	Stadij 2	Stadij 3	Stadij 4
Težina	Interdentalni CAL na mjestu najvećeg gubitka	1 do 2 mm	3 do 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radiološki gubitak kosti	Koronarna trećina (<15%)	Koronarna trećina (15% do 33%)	Proteže se do sredine trećine korijena i dalje	Proteže se do sredine trećine korijena i dalje
	Gubitak zuba	Nema gubitka zuba zbog parodontitisa		Gubitak zuba zbog parodontitisa od ≤4 zuba	Gubitak zuba zbog parodontitisa od ≥ 5 zuba
Složenost	Lokalno	Maksimalna dubina sondiranja ≤4 mm Uglavnom horizontalni gubitak kosti	Maksimalna dubina sondiranja ≤5 mm Uglavnom horizontalni gubitak kosti	Uz stupanj 2 složenosti: Dubina sondiranja ≥6 mm Vertikalni gubitak kosti ≥3 mm Zahvaćenost furkacije klasa 2 ili 3 Umjereni defekt grebena	Uz stupanj 3 složenosti: Potreba za složenom rehabilitacijom zbog: Žvačne disfunkcije Sekundarne okluzalne traume (stupanj mobilnosti zuba ≥2) Teškog defekta grebena Kolapsa zagriža Manje od 20 preostalih zubi (10 nasuprotnih parova)
Opseg i distribucija	Dodati kao opis stadija	Za svaki stadij opisati opseg kao lokaliziran (<30% zahvaćenih zuba), generaliziran ili uzorak kutnjaka/sjekutića			

Privitak 2. Razredi parodontitisa

Razred parodontitisa			Razred A: Spora progresija	Razred B: Umjerena progresija	Razred A: Brza progresija
Primarni kriteriji	Direktni pokazatelji progresije	Longitudinalni podaci (radiološki gubitak kosti ili CAL)	Bez gubitka tijekom 5 godina	<2 mm tijekom 5 godina	≥2 mm tijekom 5 godina
	Indirektni pokazatelji progresije	% gubitka kosti/dob	<0.25	0.25 do 1.0	>1.0
		Fenotip	Veća količina naslaga s niskom razinom razaranja	Razaranje razmjerno s količinom naslaga	Razaranje veće nego količina naslaga; specifični klinički uzorak koji upućuje na ubrzanu progresiju i/ili rani početak bolesti (npr. uzorak kutnjak/sjekutić; smanjeni odgovor na standardnu terapiju kontrole bakterija)
Modifikatori razreda	Čimbenici rizika	Pušenje	Nepušači	Pušači <10 cigareta dnevno	Pušači ≥10 cigareta dnevno
		Dijabetes	Normoglikemija /bez dijagnoze dijabetesa	HbA1c <7.0% u pacijenata s dijabetesom	HbA1c ≥7.0% u pacijenata s dijabetesom

12. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: **Petra Stazić, dr. med. dent.**

E-pošta: petra.stazic5@gmail.com

Datum rođenja: 26. veljače 1993.

Školovanje

2011. – 2017. Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Dentalne medicine

2019. – danas Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu, poslijediplomski studij Biologija novotvorina (BN)

Nagrade tijekom studija

2013. Dekanova nagrada za izniman uspjeh za akademsku godinu 2011./2012., Medicinski fakultet u Splitu

2013. Nagrada za izvrsnost, za izvrstan 5,0 prosjek za akademsku godinu 2011./2012., Splitsko-dalmatinska županija

2018. Pohvalnica za izvrsne rezultate postignute tijekom studija, Medicinski fakultet u Splitu

Radno iskustvo

2017.- kolovoz 2023. Privatna ordinacija dentalne medicine Nikica Pirović

Kolovoz 2023.- danas Klinički bolnički centar Split, Zavod za maksilofacijalnu kirurgiju, Odjel za oralnu kirurgiju, specijalizant oralne kirurgije

Objavljeni znanstveni radovi

1. Kero D, Vukojevic K, **Stazic P**, Sundov D, Mardesic Brakus S, Saraga-Babic M. Regulation of proliferation in developing human tooth germs by MSX homeodomain proteins and cyclin-dependent kinase inhibitor p19^{INK4d}. *Organogenesis*. 2017;13(4):141-155.

2. **Stazić P**, Roguljić M, Đogaš Z, Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Valić M, Božić D, Pecotić R. Periodontitis severity in obstructive sleep apnea patients. *Clin Oral Investig*. 2022;26(1):407-415

3. **Stazić P**, Jurić D, Turić A, Šošić A, Marušić A, Roguljić M. Reporting characteristics of nonsurgical periodontal therapy trials registered in ClinicalTrials.gov: an observational study. *J Comp Eff Res*. 2023;12(8):e230058.

Sažetci na znanstvenim skupovima

1. M. Roguljić, B. Mikelić Vitasović, **P. Stazić**, D. Šundov. PC286: Orthodontic treatment of patient suffering from severe chronic periodontitis: a case report of 5 years follow up. *J Clin Periodontol*. 2018;45:455-455.

2. D. Kero, K. Vukojević, D. Kalibovic Govorko, **P. Stazić**, D. Šundov, I. Puhar, M. Roguljić, M. Saraga-Babic. PR369: Preceding the root development – molecular regulation of proliferative activity in stem cell niche of human tooth germ cervical loops. *J Clin Periodontol*. 2018;45: 244-244.

3. **P. Stazić**, M. Roguljić, N. Košić Veček, R. Dragun, Z. Đogaš. Parodontne promjene kod pacijenata oboljelih od opstruktivne apneje. Kongres Hrvatski parodontološki dani. Sažeci kongresa 7. Hrvatski parodontološki dani 2019.: Pula, Hrvatska, 16.-18.5.2019. *Acta stomatologica Croatica*. 2019;53(2), 184-184.

4. **P. Stazić**, D. Jurić, A. Turić, A. Šošić, A. Marušić, M. Roguljić Non-surgical periodontal therapy incompletely described in ClinicalTrials.gov: an observational study. E-Poster|Research Presentation. *J Clin Periodontol*. 2022;49:182-182.