

Aktivnost salivarne α -amilaze, psihološki profil i kvaliteta života u bolesnika s oralnim lihenom planusom

Zoranić, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:631117>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonija Zoranić

**AKTIVNOST SALIVARNE α -AMILAZE, PSIHOLOŠKI PROFIL I KVALITETA
ŽIVOTA U BOLESNIKA S ORALNIM LIHENOM PLANUSOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Antonija Tadin, dr. med. dent.

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Oralni lihen planus	2
1.1.1. Definicija	2
1.1.2. Etiologija	2
1.1.3. Epidemiologija.....	2
1.1.4. Klinička slika.....	3
1.1.5. Dijagnostika.....	5
1.1.6. Liječenje	5
1.2. Salivarna α -amilaza.....	7
1.2.1. Osnovne značajke	7
1.2.2. Salivarna α -amilaza kao biomarker stresa.....	8
1.3. Psihoneuroimunologija.....	9
1.3.1. Psihoneuroimunologija oralnih bolesti	9
1.3.2. Psihoneuroimunologija i OLP	9
2. CILJEVI I HIPOTEZE	11
3. MATERIJALI I METODE	13
3.1. Ispitanici	14
3.2. Uzorkovanje sline.....	15
3.3. Instrumenti	16
3.3.1. Vizualna analogna skala (VAS)	16
3.3.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21).....	16
3.3.3. Upitnik OHIP-CRO14	16
3.4. Statistička obrada	17
4. REZULTATI.....	18
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČCI.....	32
7. LITERATURA	35
8. SAŽETAK	39

9. SUMMARY	41
10. ŽIVOTOPIS	43

POPIS SKRAĆENICA

LP - lihen planus

OLP - oralni lihen planus

HLA - humani leukocitni antigen (engl. *Human Leukocyte Antigen*)

SB - Sjögrenova bolest

RA - reumatoidni artritis

MG - miastenija gravis

OLL - oralna lihenoidna lezija

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

PMOP - potencijalno maligni oralni poremećaj

SAA - salivarna α -amilaza

AŽS - autonomni živčani sustav

β -AR - beta adrenergični receptori

HPA - osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis*)

SŽS - središnji živčani sustav

RAS - rekurentni aftozni stomatitis

TMP - temporomandibularni poremećaji

SPU - sindrom pečenja usta

VAS - vizualno-analoga skala

DASS-21 - Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (engl. *Depression, Anxiety, Stress Scale*)

OHIP - profil utjecaja oralnog zdravlja (engl. *Oral Health Impact Profile*)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

ZAHVALA

Veliku zahvalnost dugujem mojoj obitelji, mojim roditeljima, Ani, baki i didi, koji su uvijek navijali za mene i bili mi najveća potpora tijekom cijelog obrazovanja. Hvala na svakoj žrtvi, riječi ohrabrenja i vjeri koju su uvijek imali u mene.

Hvala svim mojim prijateljima na ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom godina, a posebno hvala mom Ant i mojim Karlama.

Hvala dragoj profesorici Antoniji Tadin na prenesenom znanju, svakom stručnom savjetu i pomoći tijekom studiranja.

I za kraj, veliko hvala doktorici Ani Glavini na strpljenju, posvećenosti i nesebičnoj pomoći prilikom izrade ovog rada.

1. UVOD

1.1. Oralni lihen planus

1.1.1. Definicija

Lihen planus (LP) je relativno česta kronična, mukokutana, imunološki posredovana bolest nerazjašnjene etiologije. Može imati različite kliničke manifestacije koje zahvaćaju kožu, oralnu sluznicu, genitalnu sluznicu, nokte i vlasište. Oralni lihen planus (OLP) manifestira se promjenama u usnoj šupljini nekoliko tjedana prije pojave kožnih lezija, a u 30,0-70,0 % slučajeva oralne promjene nisu praćene kožnim manifestacijama (1, 2).

1.1.2. Etiologija

Točan uzrok OLP-a nije razjašnjen. U podlozi je stanično posredovan autoimuni proces na još uvijek nepoznati antigen. Bolest je vjerojatno uzrokovana istodobnim djelovanjem više etioloških čimbenika (3).

Uočena je genetska predispozicija za razvoj OLP-a, a u hrvatskoj je populaciji dokazana poveznica sa sustavom humanog leukocitnog antigena (HLA) i to s najčešćim nalazom antigena: HLA-DR3, HLA-DR4, Aw19, A28, B15 i B18 (2).

OLP se ponekad može povezivati s ostalim autoimunim poremećajima kao što su sarkoidoza, Sjögrenova bolest (SB), reumatoidni artritis (RA), miastenija gravis (MG), autoimuni hepatitis. Pojava bolesti povezuje se i s gastrointestinalnim poremećajima, dijabetesom, hipertenzijom i štetnim navikama poput pušenja (2, 4). OLP se također češće javlja u bolesnika koji su anksiozni, depresivni i pod stresom (5).

Oralna lihenoidna lezija (OLL), odnosno lihenoidna reakcija, jest lezija koja klinički i patohistološki nalikuje OLP-u. Mogu je uzrokovati dentalni materijali, lijekovi (betablokatori, diuretici, salicilna kiselina) ili istodobna kombinacija određenih lijekova. Simptomi i znakovi bolesti povuku se nakon uklanjanja uzročnog čimbenika (2, 4). Za razliku od OLP-a čije su lezije obično bilateralne i simetrične, pojava OLL na lijekove ima unilateralnu distribuciju (6).

1.1.3. Epidemiologija

OLP se podjednako javlja među svim rasama i rasprostranjen je na svim kontinentima (2). Pojavljuje se u oko 2,0-5,0 % opće populacije, a žene obolijevaju dvostruko češće od

muškaraca. Pretežito je bolest srednje životne dobi (30-60 godina) i rijetko se javlja u drugim dobnim skupinama (7).

1.1.4. Klinička slika

Kožne manifestacije LP-a jedinstvene su i samoograničavajuće, a javljaju se u obliku lividnih papula na pregibima tijela. Oralne lezije mogu imati raznoliku kliničku sliku, kroničnog su tijeka, prolaze faze remisije i egzacerbacije (2, 8). U prosjeku traju četiri i pol godine dulje od kožnih (9).

Postoji šest kliničkih oblika OLP-a: papularni, retikularni, plakozni, bulozni, atrofični te erozivni lihen planus (3). Ovi oblici mogu se pojavljivati samostalno ili u kombinaciji (10).

1. Papularni oblik obično se javlja na sluznici obraza u obliku malih keratotičnih papula 0,50-1,00 cm u promjeru (2, 3).
2. Retikularni oblik karakteriziraju bijele čipkaste pruge poznate kao Wickhamove strije koje su okružene diskretnim eritematoznim rubovima (11). Ovaj oblik obično ne uzrokuje simptome, a najčešće se javlja bilateralno na sluznici obraza i jeziku (3, 11).
3. Plakozni lihen planus očituje se pojavom keratotičnih plakova najčešće na dorzumu jezika i gingivi. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi leukoplakija zbog slične kliničke slike.
4. Bulozni oblik je rijedak oblik bolesti obilježen pojavom bula na oralnoj sluznici. Javlja se svega u 2,0 % oboljelih, a pucanjem bula nastaju ulceracije (2).
5. Atrofični oblik manifestira se kao atrofična, upaljena sluznica koju prekriva stanjeni, crveni epitel. Ovaj oblik OLP-a se često javlja na dorzumu jezika koji je gladak i bez papila, a karakterizira ga nemogućnost regeneracije papila nakon smirivanja akutne faze bolesti (2, 3).
6. Erozivni lihen planus očituje se ulceracijama nepravilnog oblika koje su prekrivene bjelkastim pseudomembranama u kombinaciji s područjima eritematozne sluznice (10). Simptomi mogu varirati od nelagode do izrazite boli koja ometa žvačnu funkciju (11).

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), OLP se smatra potencijalno malignim oralnim poremećajem (PMOP). Atrofični, erozivni i ulcerozni lihen planus spadaju u oblike kod kojih je češća maligna transformacija. Također je opažena veća malignost lezija koje se nalaze u sublingvalnom području i na ventralnoj strani jezika (2, 9).



Slika 1. Oralni lihen planus – plakozni oblik.
(Preuzeto ljubaznošću Ane Glavina, dr. med. dent., specijalistice oralne patologije)



Slika 2. Oralni lihen planus – retikularni oblik.
(Preuzeto ljubaznošću Ane Glavina, dr. med. dent., specijalistice oralne patologije)

1.1.5. Dijagnostika

Za dijagnozu OLP-a važan je dijagnostički trijas: anamneza, klinička slika i nalaz biopsije oralne sluznice (3).

Temeljitom anamnezom dobivaju se podatci o načinu života, predisponirajućim čimbenicima, sistemskim bolestima ili utjecaju nekog stranog antigena (2, 3). Tipične kliničke značajke često upućuju na lihen, ali je potrebna histološkapatološka analiza za potvrdu kliničke dijagnoze i u svrhu isključivanja malignosti (11).

Klasični histopatološki nalaz OLP-a je jedinstven i uključuje hiperkeratozu, ortokeratozu, akantozu te zadebljanje zrnatog epitelnog sloja što se na sluznici prikazuje u obliku Wickhamovih strija. Od ostalih karakterističnih obilježja nalaze se produljci epitela koji nalikuju „zupcima pile“, gusti limfocitni infiltrat neposredno ispod epitela i intercelularni edem. Koloidna tjelešca nastaju kao posljedica vakuolarne degeneracije bazalnog sloja epitela. Ona nastaju apoptozom bazalnog sloja stanica, a s vremenom se mijenjaju u filamentozna, nitasta, „Civatteova tjelešca“ (2, 11).

1.1.6. Liječenje

Budući da je OLP bolest nepoznate etiologije, liječenje je simptomatsko i uključuje suzbijanje znakova i simptoma bolesti. U tu svrhu se koriste različiti lokalni i sustavni lijekovi (8).

Lokalno se kao prva linija liječenja najčešće koriste snažni topikalni kortikosteroidni pripravci u obliku masti, gelova, krema, otopina za ispiranje i sprejeva. U većini slučajeva OLP lezije se uspješno kontroliraju visoko potentnim lokalnim kortikosteroidima koji imaju manju učestalost nuspojava od sistemskih kortikosteroida. Oralna infekcija kandidom je najčešća nuspojava upotrebe topikalnih kortikosteroida, a može se prevenirati primjenom antimikotika i klorheksidinskim otopinama (2).

Osim topikalnih kortikosteroida, u liječenju OLP-a se lokalno mogu kombinirati antiseptici, keratolitici, protuupalni lijekovi, antibiotici, vitamin A i derivati retinoične kiseline (2).

U liječenje se mogu uključiti sistemski kortikosteroidi, posebice kada bolest ne reagira na topikalne kortikosteroide i u slučajevima mukokutanog oblika bolesti. Pri njihovom propisivanju potreban je oprez zbog čestih, ozbiljnih nuspojava (2, 8).

Moguća je terapija imunosupresivnim lijekovima, imunomodulatorima, vitaminom D, kao i kirurška ekscizija (8).

Terapija može uključivati i razne tehnike relaksacije s obzirom da kod nekih bolesnika veliki utjecaj na tijek i prognozu bolesti imaju stres i psihološki čimbenici (2, 3).

1.2. Salivarna α -amilaza

1.2.1. Osnovne značajke

Salivarna α -amilaza (SAA) ili ptijalin, probavni je enzim sline, uključen u početnu i djelomičnu razgradnju složenih ugljikohidrata hrane, prvenstveno škroba. Postoji nekoliko izoformi SAA-e koje se razlikuju po stupnju glikozilacije i naboju. Poput amilaza gušterače, SAA je metaloenzim i sadrži kalcij, koji hidrolizira glikozidnu vezu između molekula glukoze na mjestu 1:4. Cijepanjem glikozidne veze nastaju maltoza, maltotrioza, male količine glukoze i granični dekstrini (12, 13).

Enzimska aktivnost SAA-e ovisi o vremenu zadržavanja hrane u ustima, individualnim razlikama i dnevnim varijacijama u njezinom lučenju te o veličini protoka sline pri stimulaciji. Također, na njezinu aktivnost utječe narav okusnog podražaja, pH vrijednost sline i prisutnost inhibicijskih tvari u hrani poput nekih glikoproteina mahunarki. Kratko zadržavanje zalogaja u ustima i njegov brz prolazak kroz jednjak do želuca, umanjuju djelovanje enzima. Daljnja razgradnja ugljikohidrata pod utjecajem SAA-e nastavlja se u želudcu, ali je reducirana zbog kiselosti želučanog sadržaja. Probavu ugljikohidrata preuzimaju i dovršavaju amilaze gušteračnog probavnog soka te enzimi epitelnih stanica crijeva (13).

Svojim djelovanjem SAA doprinosi nutritivnom statusu organizma, ali može utjecati na rizik od razvoja oralnih bolesti, posebice zubnog karijesa. Može je se pronaći u caklinskoj pelikuli gdje svojom aktivnošću priskrbuje bakterije na zubnoj površini niskomolekularnim ugljikohidratima čijim metaboliziranjem nastaje kiselina (13).

Smatra se da SAA ima ulogu i u percepciji okusa što se objašnjava njezinim razgradnim djelovanjem na složene polisaharide čime nastaju niskomolekularni ugljikohidrati, odnosno šećeri (13).

SAA poput kortizola pokazuje jasan dnevni profil izlučivanja. Međutim, za razliku od kortizola koji doseže najviše vrijednosti unutar pola sata od buđenja, razine SAA-e naglo padaju u prvih 30 minuta od buđenja, a zatim ravnomjerno rastu prema poslijepodnevnu i večeri (12).

1.2.2. Salivarna α -amilaza kao biomarker stresa

Stres je sveprisutna pojava u životu ljudi. U stresnim se stanjima u organizmu aktiviraju mehanizmi koji omogućavaju da se nosi sa trenutnim prijetnjama i izazovima na odgovarajući način (14). Složenost mehanizama stresa čini njegovo mjerenje teškim za kvantificiranje i tumačenje. Zbog toga je predložena upotreba brojnih subjektivnih i objektivnih dijagnostičkih metoda, a jedna od objektivnih uključuje salivarne biomarkere stresa (15).

Izlučivanje sline proces je koji kontrolira autonomni živčani sustav (AŽS) (13). Budući da izlučivanje SAA-e u slini regulira simpatički živčani sustav koji stimulira acinarne stanice žlijezda slinovnica preko beta-adrenergičkih receptora (β -AR), SAA je predložena kao jedan od bioloških pokazatelja stupnja adrenergične aktivnosti u reakciji organizma na stres (12, 13).

Slina je lako dostupna tjelesna tekućina pa se uzorak može dobiti brzo, jednostavno, neinvazivno (13). To SAA-u čini podobnom za procjenu aktivnosti AŽS-a u kontekstu biheioralne medicine te olakšava postupak istraživanja kod višestrukog uzorkovanja kada se nastoji smanjiti opterećenje sudionika (13, 14).

Istraživanja su pokazala da akutni odgovor na stres uzrokuje značajno povećanje SAA-e. Sukladno tome, SAA pokazuje povećane vrijednosti kod povišene tjelesne temperature i tjelovježbe, jer se tu radi o obliku fizičkog stresa (13, 15).

Dokazana je povezanost i kroničnog stresa sa povišenom aktivnosti SAA-e. Treba imati na umu eventualno prisutne druge faktore koji utječu na njezinu aktivnost u slini poput pušenja, kofeina, tjelesne aktivnosti i prehrambenih navika (13).

Povećana aktivnost ovog enzima u slini vjerojatno nije samo „nuspojava“ pojačanog rada simpatičkog sustava, već na neki način doprinosi organizmu da se nosi sa stresom. Probavna uloga SAA se temelji na razgradnji ugljikohidrata i opskrbi organizma izvorima energije (13).

1.3. Psihoneuroimunologija

1.3.1. Psihoneuroimunologija oralnih bolesti

Psihoneuroimunologija je interdisciplinarno područje koje predstavlja konvergenciju psihologije, neuroznanosti, endokrinologije i imunologije. Mozak percipira stresne podražaje koji mogu potaknuti obrasce neurološke aktivnosti, a koji zatim izravno utječu na imunološki i endokrini odgovor. Mnoge stanice živčanog, imunološkog i endokrinog sustava dijele zajedničke signalizacijske putove. Stoga, ti sustavi ne djeluju kao izolirane funkcionalne jedinice, već djeluju zajedno kako bi se dobio integrirani odgovor (16).

Navedeni biološki mehanizmi utječu na aktivnost osi naprezanja, to jest osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA), simpatički živčani sustav i imunološki sustav (18). Višestruki posrednici stresa, uključujući monoamine, neuropeptide i steroidne hormone, neophodni su za prijenos informacija o stresu u središnji živčani sustav (SŽS). Hormoni utječu na imunološku funkciju vezanjem na receptore i modulacijom citokina. Ta informacija povratno ide do mozga, izazivajući promjene u HPA (17). Premda ovi mehanizmi nisu još potpuno objašnjeni, reduciranje stresa daje dobre rezultate u kliničkoj oralnoj medicini (18).

Oralna sluznica jedna je od više podražljivih i osjetljivih zona u tijelu. Izuzetno je složena i ranjiva regija te je vrlo reaktivna na psihičke podražaje (19). Dosadašnja literatura navodi da je psihosocijalni stres povezan s oralnim bolestima te rezultira sporijim cijeljenjem rana oralne sluznice, egzacerbacijom oralnih bolesti i lošijim cjelokupnim oralnim zdravljem (17, 18).

Neke od oralnih bolesti koje pokazuju povezanost sa psihičkim stanjem bolesnika su parodontitis, OLP, rekurentni aftozni stomatitis (RAS), temporomandibularni poremećaji (TMP), *herpes labialis*, sindrom pečenja usta (SPU) i atipična odontalgija (16).

1.3.2. Psihoneuroimunologija i OLP

OLP je kronična oralna bolest zagonetne etiologije, a pojedini autori ga smatraju psihosomatskom bolesti (19). Pokazalo se da psihičke smetnje kod osjetljivih osoba mogu igrati uzročnu ulogu u patofiziologiji OLP-a, vjerojatno djelujući kao polazište za iniciranje autoimune reakcije (16).

Dokazano je da bolesnici s OLP-om imaju veću učestalost anksioznosti, depresije, stresa i hipohondrije u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Stoga je psihičke čimbenike potrebno uzeti u obzir pri procjeni oralnog zdravlja pojedinca (16, 20).

Odnos između psihičkih čimbenika i pojave OLP-a ostaje nejasan. S jedne strane, bol koju uzrokuje OLP i tjeskoba bolesnika zbog njegove potencijalne zloćudnosti mogu dovesti do pogoršanja psihičkog stanja bolesnika. S druge strane, već postojeći psihički poremećaji mogu dodatno i opetovano pogoršati stanje OLP-a. Tako bolesnici s OLP-om ulaze u „začarani krug.“ (20).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj istraživanja je bio usporediti aktivnost SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. Odrediti najčešće lokalizacije lezija OLP-a;
2. Odrediti razinu depresije, anksioznosti i stresa kod svih ispitanika;
3. Odrediti kvalitetu života kod svih ispitanika;
4. Utvrditi postoji li korelacija aktivnosti SAA-e i psihološkog profila kod svih ispitanika;
5. Utvrditi postoji li korelacija aktivnosti SAA-e i kvalitete života kod svih ispitanika;
6. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti i aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om;
7. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti sa psihološkim profilom u bolesnika s OLP-om;
8. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti sa kvalitetom života u bolesnika s OLP-om;
9. Utvrditi postoji li korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om;
10. Utvrditi postoji li korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) sa psihološkim profilom u bolesnika s OLP-om;
11. Utvrditi postoji li korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) sa kvalitetom života u bolesnika s OLP-om;
12. Odrediti postoji li razlika u aktivnosti SAA-e, psihološkom profilu i kvaliteti života u bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a.

Hipoteza ovog istraživanja je da veća aktivnost SAA-e u bolesnika s OLP-om pozitivno korelira s lošijim psihičkim zdravljem i nižom kvalitetom života.

3. MATERIJALI I METODE

Ovo presječno istraživanje je provedeno u Stomatološkoj poliklinici Split, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, u razdoblju od travnja 2023. godine do lipnja 2023. godine. Za ovo istraživanje je dobivena dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/23-03/0015; Ur.br.: 2181-198-03-04-23-0025).

3.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom OLP-a, koji su došli na specijalistički pregled u Stomatološku polikliniku Split. Ispitnu skupinu je činilo 20 žena i 10 muškaraca u dobi od 36 do 86 godina. Polovica bolesnika je bila simptomatska, a druga polovica asimptomatska.

Uključni kriteriji za OLP bili su:

- Bolesnici s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom OLP-a prema modificiranim kriterijima SZO-a. Klinički kriteriji bili su: bilateralne, više ili manje simetrične, retikularne lezije, dok su erozivne, atrofične, bulozne i plakozne lezije bile prihvaćene samo kao podtip u prisutnosti retikularnih lezija. Histopatološki kriteriji bili su: dobro definirana trakasta zona infiltrirana stanicama (uglavnom limfocitima) ograničena na površinski dio lamine proprije, likvefakcijska degeneracija u bazalnom sloju i odsutnost epitelne displazije (21).

Isključni kriteriji za OLP bili su:

- Bolesnici koji dugotrajno boluju od sistemskih, autoimunih bolesti i/ili karcinoma; bolesnici koji su primali kortikosteroidnu, imunosupresivnu ili psihoaktivnu terapiju unatrag tri mjeseca; bolesnici koji imaju štetne navike poput žvakanja betelovog oraha ili duhana i pušenja.

Kontrolnu skupinu je činilo 20 nasumce odabranih ispitanika (13 žena i 7 muškaraca u dobi od 41 do 80 godina) koji su došli na Odjel stomatološke RTG dijagnostike Stomatološke poliklinike Split radi rendgenskog snimanja zuba.

Svi ispitanici su dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju te su prije potpisivanja informiranog pristanka bili detaljno (pismeno i usmeno) upućeni u protokol i svrhu rada. Cijeli postupak proveden je prema principima Helsinške deklaracije (1964.).

Svim ispitanicima uzeti su detaljni anamnestički podaci, popis lijekova i podatak o duljini trajanja bolesti (mjeseci). Topografija lezija u bolesnika s OLP-om zabilježila se prema kriterijima SZO (22). Svim ispitanicima je prije uključivanja u istraživanje bio izmjeren krvni tlak kako bi se izbjegao mogući utjecaj hipertenzije na HPA os i AŽS.

3.2. Uzorkovanje sline

Ispitanici su zamoljeni da se tri dana prije uzorkovanja sline suzdržavaju od intenzivne fizičke aktivnosti i psihološkog napora. Svi ispitanici zamoljeni su da se suzdrže od konzumacije jela i pića te pranja zubi 90 minuta prije postupka uzorkovanja. Ukupna nestimulirana slina se skupljala u jutarnjim satima (između 9 i 10 sati) kako bi se izbjegle dnevne varijacije. U fertilnih žena ukupna nestimulirana slina se skupljala se za vrijeme folikularne faze menstrualnog ciklusa.

Netom prije uzorkovanja, ispitanici su usnu šupljinu isprali vodom i pričekali 10 minuta do uzimanja uzorka. Ispitanicima s OLP-om i kontrolnim ispitanicima se sakupilo približno 2,00 do 2,50 ml sline u graduiranim epruvetama (*Salivette* (ref. 51. 1534.500, SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, Njemačka)) koristeći „metodu pljuvanja“. U „metodi pljuvanja“, ispitanici su skupljali slinu u ustima 60 sekundi, a potom su je ispljunuli u graduiranu epruvetu. Postupak se ponavljao daljnjih 10 minuta. Ispitanici nisu koristili nikakve materijale za stimulaciju sline.

Uzorci su dostavljeni u Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Split, Hrvatska. Potom su centrifugirani na 1,500 x g tijekom pet minuta. Zatim se jastučić odbacio u infektivni otpad te su *Salivette* uskladištene na -20 °C dok nisu bile upotrijebljene u svrhu istraživanja. U svrhu određivanja aktivnosti SAA-e, prvo su se zamrznuti uzorci ostavili na sobnoj temperaturi 30 minuta. Zatim su se centrifugirali na 1,500 x g tijekom pet minuta. Aktivnost SAA-e mjerena je kinetičkom kolorimetrijskom metodom na uređaju Roche/Hitachi cobas c 701/702 Systems reagensima istog proizvođača kao i graduiranih epruveta. Uzorci sline, koji su sadržavali krv koja se detektirala vizualnim očitavanjem, bili su isključeni iz istraživanja (23, 24).

3.3. Instrumenti

3.3.1. Vizualna analogna skala (VAS)

Za procjenu jakosti boli i/ili pečenja u bolesnika s OLP-om koristila se VAS ljestvica (0 = bez boli/pečenja, 100 = najgora moguća bol/pečenje).

3.3.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21)

Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS) evaluira tri negativna stanja i sastoji se od 42 tvrdnje. Skala depresije se sastoji od izjava koje opisuju neraspoloženost i nisko samopouzdanje. Skala anksioznosti je definirana tvrdnjama koje izražavaju osjećaj straha i panike, a skalu stresa čine tvrdnje koje opisuju osjećaj nervoze i tenzije. S obzirom na jednostavnost i široku upotrebu, DASS skala je prevedena i prilagođena na hrvatski jezik (24).

U ovom istraživanju psihološka evaluacija svakog ispitanika se procjenjivala hrvatskom validiranom verzijom izvorne DASS skale, DASS-21 skalom. DASS-21 skala sastoji se od 21 tvrdnje za samoprovjeru. Osmišljena je za mjerenje prisutnosti i ozbiljnosti simptoma depresije, anksioznosti i stresa u proteklih tjedan dana. Svaka skupina je označena slovima D (depresija), A (anksioznost) i S (stres) te se boduje od 0 („uopće se ne odnosi na mene“) do 3 („odnosi se na mene često ili većinu vremena“). Budući da je DASS-21 kraća verzija DASS skale, konačni rezultat svake skupine tvrdnji je potrebno pomnožiti s dva (26).

3.3.3. Upitnik OHIP-CRO14

Oral Health Impact Profile (OHIP) je upitnik koji služi za mjerenje utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života. U ovom istraživanju ispitanici su ispunjavali OHIP-CRO14 upitnik, kraću, hrvatsku verziju izvornog upitnika OHIP-49 koji sadrži 49 pitanja. Upitnik OHIP-CRO14 sastoji se od 14 pitanja za koja je potrebno zaokružiti jedan od ponuđenih odgovora: 0 - nikad, 1 - rijetko, 2 - povremeno, 3 - prilično često, 4 - vrlo često, pri čemu 0 ukazuje na odsutnost problema, a viši rezultati ukazuju na lošije oralno zdravlje (27). Pitanja se odnose na proteklih 12 mjeseci života ispitanika. Upitnik OHIP-CRO14 je podijeljen u sedam kategorija: funkcionalno ograničenje, fizička bol, psihološka nelagoda, fizička nemogućnost, psihološka nemogućnost, društvena nemogućnost, hendikep (28).

3.4. Statistička obrada

Podaci su prikupljeni, kodirani i uneseni u Microsoft Excel, verzija 16,0 (Microsoft Corporation, Washington, SAD). Podaci su analizirani korištenjem softvera IBM SPSS Statistics, verzija 23,0 (IBM Corporation, New York, SAD). Za prikaz kategorijskih varijabli koristili smo apsolutni broj s postotkom, a za prikaz ordinalnih varijabli aritmetičku sredinu sa standardnom devijacijom ($AR \pm SD$). Dob ispitanika je prikazana kao medijan (M) s interkvartilnim rasponom (IKR). Hi-kvadrat (χ^2) test je korišten za usporedbu među skupinama za kategorijske varijable, dok je t-test korišten za usporedbu aritmetičkih sredina nezavisnih varijabli. Test Pearsonove korelacije smo koristili za istraživanje statistički značajnog linearnog odnosa između dvije numeričke varijable. Trosmjerna ANOVA s Waldovom korekcijom je primijenjena kako bi se utvrdio utjecaj različitih varijabli na DASS podskale (depresija, anksioznost, stres). Slikovni prikazi su obrađeni u programu Paint (Microsoft Corporation, Redmond, SAD). Razina značajnosti postavljena je na 0,05.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju je sudjelovalo ukupno 50 ispitanika. Ispitna i kontrolna skupina su odgovarale jedna drugoj prema dobi i spolu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u aktivnosti SAA-e između bolesnika s OLP-om i zdrave kontrolne skupine (133813 *naspram* 166815, $P = 0,314$). Bolesnici s OLP-om su imali statistički značajno veće ukupne vrijednosti OHIP-CRO14 u odnosu na kontrolnu skupinu ($9,0 \pm 8,9$ *naspram* $3,1 \pm 4,8$, $P = 0,004$). Podskale OHIP-CRO14 fizička bol ($P = 0,002$), psihološka nelagoda ($P = 0,043$), fizička nemogućnost ($P = 0,040$) i hendikep ($P = 0,011$) su pokazale statistički značajno veće vrijednosti kod bolesnika s OLP-om naspram kontrolne skupine (Tablica 1).

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s OLP-om i kontrolne skupine.

Varijabla	Lihen planus (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	P-vrijednost
Broj ispitanika (n)	30	20	
Dob [godine; M (IQR)]	60,0 (50,8-75,0)	61,0 (51,3-72,0)	0,945*
Spol [ženski; n (%)]	20 (66,7%)	7 (65,0%)	0,903 [†]
SAA (U/L)	133813,3±81420,5	166815,5±127961,7	0,314*
Trajanje bolesti (m)	38,0±59,2		
VAS skala	1,9±2,6		
DASS - depresija	6,2±9,2	2,7±4,2	0,076*
DASS - anksioznost	6,6±9,8	3,3±4,2	0,111*
DASS - stres	11,7±11,1	8,1±9,0	0,209*
OHIP-CRO14	9,0±8,9	3,1±4,8	0,004*
Funkcionalno ogran.	1,2±1,4	0,6±1,2	0,087*
Fizička bol	1,7±2,1	0,4±0,8	0,002*
Psihološka nelagoda	2,5±2,4	1,4±1,6	0,043*
Fizička nemog.	1,1±2,0	0,3±0,8	0,040*
Psihološka nemog.	1,1±1,8	0,5±1,1	0,128*
Društvena nemog.	0,5±1,4	0,0±0,0	0,062*
Hendikep	0,8±1,4	0,1±0,2	0,011*

* t-test za nezavisne uzorke,

[†] Hi-kvadrat test

Skraćenice: OLP: oralni lihen planus, AS: aritmetička sredina, SD: standardna devijacija, M: medijan, IKR: interkvartilni raspon, SAA: salivarna α -amilaza, m: mjeseci, VAS: Vizualna

analogna skala, DASS: Skala depresije, anksioznosti i stresa, OHP-CRO14: Hrvatska kratka forma profila utjecaja oralnog zdravlja, ogran: ograničenje, nemog: nemogućnost.

Žene u ispitnoj skupini su imale statistički značajno veće vrijednosti skale depresije ($P = 0,008$), anksioznosti ($P = 0,002$) i stresa ($P = 0,010$) u odnosu na muškarce. Slični i statistički značajni rezultati su dobiveni za žene u kontrolnoj skupini. U skupini bolesnika s OLP-om je utvrđeno da su žene imale prosječno veće rezultate ukupnog OHP-CRO14 upitnika ($11,4 \pm 9,3$ naspram $4,2 \pm 6,0$, $P = 0,018$) u odnosu na muškarce. Ni u jednoj skupini (OLP, kontrolni ispitanici) nije ustanovljena razlika aktivnosti SAA-e između muškaraca i žena (Tablica 2).

Tablica 2. Usporedba ispitanika po spolu.

	Lihen planus			Kontrola		
	Ženski (AS±SD)	Muški (AS±SD)	<i>P</i> - vrijednost*	Ženski (AS±SD)	Muški (AS±SD)	<i>P</i> - vrijednost*
Dob [godine;	60,0 (52,8-	61,0 (45,5-	0,774	63,0 (47,5-	60,0 (53,0-	0,781
M (IQR)]	75,0)	74,0)		77,0)	69,0)	
SAA (U/L)	130509,5 ±75923,6	140421,0 ±95493,6	0,779	171629,2 ±149858,7	157875,7 ±82419,3	0,794
Trajanje bolesti (m)	31.3±25,3	51.5±98,1	0,536			
VAS skala	2,1±2,4	1,6±3,0	0,650			
DASS - depr.	8,6±10,3	1,4±3,0	0,008	4,0±4,7	0,3±0,8	0,015
DASS - anks.	9,5±10,9	0,8±1,9	0,002	4,5±4,8	1,1±1,1	0,033
DASS - stres	14,6±12,3	6,0±4,6	0,010	10,8±9,7	3,1±5,1	0,034
OHIP-CRO14	11,4±9,3	4,2±6,0	0,018	4,2±5,6	1,0±1,5	0,076

* t-test za nezavisne uzorke

Skraćenice: AS: aritmetička sredina, SD: standardna devijacija, M: medijan, IKR: interkvartilni raspon, SAA: salivarna α -amilaza, m: mjeseci, VAS: Vizualna analogna skala, DASS: Skala depresije, anksioznosti i stresa, OHP-CRO14: Hrvatska kratka forma profila utjecaja oralnog zdravlja.

U bolesnika s OLP-om je utvrđena dobra pozitivna korelacija između duljine trajanja bolesti i psihološke nemogućnosti ($r = 0,455$, $P < 0,05$). Također, utvrđena je dobra pozitivna korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) s ukupnim OHIP-CRO 14 ($r = 0,584$, $P < 0,001$), fizičkom boli ($r = 0,661$, $P < 0,001$), psihološkom nemogućnosti ($r = 0,555$, $P < 0,01$), hendikepom ($r = 0,546$, $P < 0,01$). Pokazana je dobra pozitivna korelacija ukupnog OHIP-CRO14 s DASS-depresija ($r = 0,651$, $P < 0,001$), DASS-anksioznost ($r = 0,653$, $P < 0,001$), DASS-stres ($r = 0,578$, $P < 0,001$) (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz r vrijednosti Pearsonove korelacije karakteristika u bolesnika s OLP-om.*

	Dob (god.)	SAA (U/L)	Trajanje bolesti (m)	VAS skala	DASS - depre- sija	DASS - anksi- oznost	DASS - stres
SAA (U/L)	0,270						
Trajanje bolesti (m)	0,217	0,094					
VAS skala	0,194	0,129	0,409 [†]				
DASS - depresija	0,216	-0,118	-0,052	0,293			
DASS - anksioznost	0,204	-0,025	-0,090	0,080	0,746 [§]		
DASS - stres	0,167	0,018	-0,057	0,214	0,825 [§]	0,873 [§]	
OHIP-CRO14	0,155	-0,097	0,155	0,584 [§]	0,651 [§]	0,653 [§]	0,587 [§]
Funkcionalno ogran.	0,272	-0,060	-0,087	0,135	0,528 [‡]	0,670 [§]	0,564 [‡]
Fizička bol	0,113	-0,048	0,220	0,661 [§]	0,282	0,174	0,217
Psihološka nelagoda	0,715	0,049	0,223	0,344	0,565 [‡]	0,598 [§]	0,538 [‡]
Fizička nemog.	-0,149	-0,268	-0,140	0,285	0,276	0,281	0,210
Psihološka nemog.	0,201	-0,001	0,455 [†]	0,555 [‡]	0,362 [†]	0,251	0,250
Društvena nemog.	0,122	-0,049	-0,123	0,322	0,699 [§]	0,843 [§]	0,736 [§]
Hendikep	0,246	-0,138	0,092	0,546 [‡]	0,637 [§]	0,603 [§]	0,541 [‡]

* Pearsonov test korelacije

[†] $P < 0,05$, [‡] $P < 0,01$, [§] $P < 0,001$

Skraćenice: OLP: oralni lihen planus, SAA: salivarna α -amilaza, m: mjeseci, VAS: Vizualna analogna skala, DASS: Skala depresije, anksioznosti i stresa, OHIP-CRO14: Hrvatska kratka forma profila utjecaja oralnog zdravlja, ogran: ograničenje, nemog: nemogućnost.

U ovom presječnom istraživanju nije utvrđena korelacija aktivnosti SAA-e sa psihološkim profilom (depresija, anksioznost, stres) i kvalitetom života u kontrolnoj skupini (Tablica 4).

Tablica 4. Pearsonova korelacija aktivnosti salivarne α -amilaze sa vrijednostima DASS-21 i OHIP-CRO14 u kontrolnoj skupini.*

	SAA (U/L)	
	r	P-vrijednost
DASS - depresija	-0,118	0,553
DASS - anksioznost	-0,025	0,895
DASS - stres	0,018	0,925
OHIP-CRO14	-0,097	0,610
Funkcionalno ogran.	-0,060	0,753
Fizička bol	-0,048	0,800
Psihološka nelagoda	0,049	0,798
Fizička nemogućnost	-0,268	0,153
Psihološka nemogućnost	-0,001	0,995
Društvena nemogućnost	-0,049	0,797
Hendikep	-0,138	0,467

* Pearsonov test korelacije

Skraćenice: SAA: Salivarna α -amilaza, DASS: Skala depresije, anksioznosti i stresa, OHIP-CRO14: Hrvatska kratka forma profila utjecaja oralnog zdravlja.

Nije utvrđena statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a. Bolesnici s erozivnim oblikom OLP-a su imali veće vrijednosti intenziteta simptoma (bol/pečenje) ($3,5 \pm 2,6$ naspram $0,3 \pm 1,3$, $P < 0,001$) i veće vrijednosti podskale OHIP-CRO14 fizička bol ($2,7 \pm 2,3$ naspram $0,8 \pm 1,3$, $P = 0,012$) u odnosu na neerozivni oblik (Tablica 5).

Tablica 5. Karakteristike ispitanika po tipu OLP-a.

	Neerozivni lihen planus (n=15) (AS±SD)	Erozivni lihen planus (n=15) (AS±SD)	P-vrijednost
Dob [godine; M(IQR)]	55,0 (47,0-73,0)	63,0 (53,0-76,0)	0,244 [*]
Spol [ženski; n(%)]	9 (60,0%)	11 (73,3%)	0,439 [†]
SAA (U/L)	124944,0±84400,3	142682,7±80250,5	0,560 [*]
Trajanje bolesti (m)	18,9±20,9	57,1±77,6	0,084 [*]
VAS skala	0,3±1,3	3,5±2,6	<0,001 [*]
DASS - depresija	6,7±7,8	5,7±10,7	0,787 [*]
DASS - anksioznost	8,0±10,3	5,2±9,6	0,446 [*]
DASS - stres	12,4±12,0	11,1±10,4	0,747 [*]
OHIP-CRO14	6,8±7,2	11,1±10,1	0,189 [*]
Funkcionalno ogran.	1,3±1,4	1,1±1,5	0,803 [*]
Fizička bol	0,8±1,3	2,7±2,3	0,012 [*]
Psihološka nelagoda	2,0±2,6	3,1±2,2	0,231 [*]
Fizička nemog.	0,7±1,3	1,5±2,5	0,320 [*]
Psihološka nemog.	0,9±1,2	1,4±2,3	0,437 [*]
Društvena nemog.	0,5±1,2	0,5±1,6	0,900 [*]
Hendikep	0,7±1,2	0,9±1,7	0,709 [*]

^{*} t-test za nezavisne uzorke

[†] Hi-kvadrat test

Skraćenice: OLP: oralni lihen planus, M: medijan, IKR: interkvartilni raspon, SAA: Salivarna α -amilaza, m: Mjeseci, VAS: Vizualna analogna skala, DASS skala: Skala depresije, anksioznosti i stresa, OHP-CRO14: Hrvatska kratka forma profila utjecaja oralnog zdravlja, ogran: ograničenje, nemog: nemogućnost

U ovom presječnom istraživanju polovina ispitanika s erozivnim oblikom OLP-a je imala lezije u području pričvrzne gingive gornje čeljusti desno (premolarna i molarna regija) (SZO27) i lijevo (premolarna i molarna regija) (SZO28). Navedene lokalizacije su kod neerozivnog oblika OLA-a bile prisutne u manje od 10,0 % bolesnika ($P < 0,05$). Pričvrсна gingiva donje čeljusti desno i lijevo (incizivna regija) (SZO32) je bila prisutna u dvije petine bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a. Niti jedan bolesnik s neerozivnim oblikom bolesti nije imao leziju u tom području ($P < 0,01$) (Tablica 6).

Tablica 6. Frekvencija zahvaćenosti dijelova sluznice prema klasifikaciji SZO u bolesnika s OLP-om.

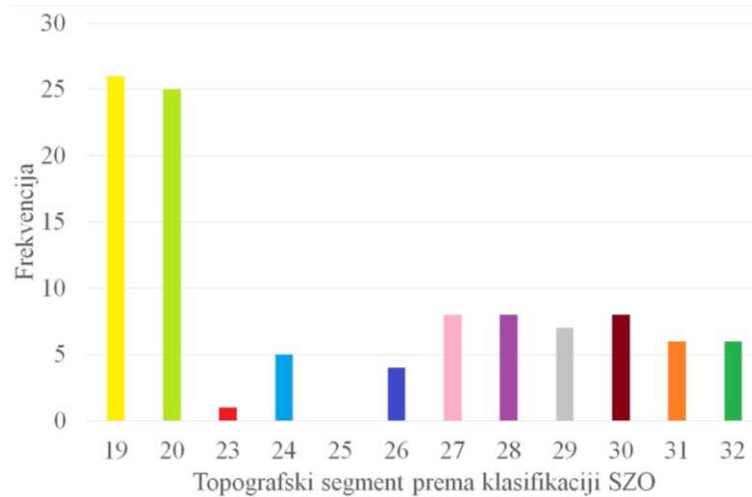
	Neerozivni lihen planus (n=15) *	Erozivni lihen planus (n=15) *	Ukupno (n=30)
	n (%)	n (%)	n (%)
SZO 19	14 (93,3 %)	12 (80,0 %)	26 (86,7 %)
SZO 20	13 (86,7 %)	12 (80,0 %)	25 (83,3 %)
SZO 23	1 (6,7 %)	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)
SZO 24	1 (6,7 %)	4 (26,7 %)	5 (16,7 %)
SZO 25	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
SZO 26	1 (6,7 %)	3 (20,0 %)	4 (13,3 %)
SZO 27	1 (6,7 %)†	7 (46,7 %)†	8 (26,7 %)
SZO 28	1 (6,7 %)†	7 (46,7 %)†	8 (26,7 %)
SZO 29	2 (13,3 %)	5 (33,3 %)	7 (23,3 %)
SZO 30	3 (20,0 %)	5 (33,3 %)	8 (26,7 %)
SZO 31	1 (6,7 %)	5 (33,3 %)	6 (20,0 %)
SZO 32	0 (0,0 %)‡	6 (40,0 %)‡	6 (20,0 %)

* Hi-kvadrat test

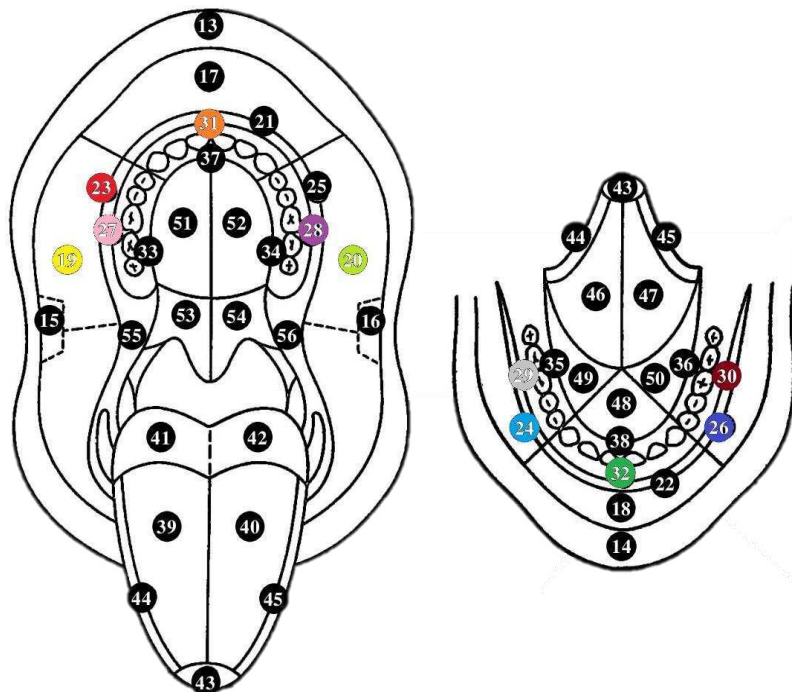
† $P < 0,05$, ‡ $P < 0,01$

Skraćenice: OLP: oralni lihen planus, SZO: Svjetska zdravstvena organizacija.

Sluznica obraza desno (SZO19) i lijevo (SZO20) je bila zahvaćena u više od četiri petine bolesnika s OLP-om. Pričvrсна gingiva gornje čeljusti desno (premolarna i molarna regija) (SZO27), pričvrсна gingiva gornje čeljusti lijevo (premolarna i molarna regija) (SZO28), pričvrсна gingiva donje donje čeljusti desno (premolarna i molarna regija) (SZO29) i pričvrсна gingiva donje čeljusti lijevo (premolarna i molarna regija) (SZO30) su bile zahvaćene u četvrtine bolesnika s OLP-om.



Slika 3. Frekvencija zahvaćenosti dijelova sluznice u bolesnika s OLP-om prema klasifikaciji SZO (n=30).



Slika 4. Topografija usne šupljine (SZO) s najčešćim lokalizacijama lezija OLP-a.

Trosmjernom ANOVOM je utvrđeno da je podskala DASS-depresija povezana s vrstom (oblikom) OLP-a ($P = 0,041$) i intenzitetom simptoma (bol/pečenje) ($P = 0,015$). Također, utvrđeno je da je podskala DASS-anksioznost povezana sa spolom ($P = 0,024$) (Tablica 7).

Tablica 7. Rezultati trosmjerne ANOVE za DASS podskale kao zavisne varijable.

Kovarijate	DASS - depresija	DASS - anksioznost	DASS - stres
	<i>P</i>-vrijednost	<i>P</i>-vrijednost	<i>P</i>-vrijednost
Vrsta lihen planusa	0,041	0,080	0,103
Dob	0,145	0,207	0,381
Spol	0,054	0,024	0,059
SAA (U/L)	0,294	0,780	0,954
Trajanje bolesti (m)	0,526	0,824	0,701
VAS skala	0,015	0,241	0,084

Skrćenice: DASS: Skala depresije, anksioznosti i stresa, SAA: Salivarna α -amilaza, m: mjeseci, VAS: Vizualna analogna skala.

5. RASPRAVA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li razlika u aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Iako se SAA u literaturi navodi kao salivarni biomarker stresa i postoji pretpostavka da su oboljeli od OLP-a pod većim stresom od zdravih ispitanika, ovim istraživanjem nije potvrđena značajna razlika u njenoj aktivnosti među navedenim skupinama.

Prema dostupnoj literaturi, brojna istraživanja su proučavala povezanost OLP-a i psihičkog profila. Međutim, istraživanja o povezanosti OLP-a i aktivnosti SAA-e su malobrojna, a njihovi rezultati oprečni. Sustavni pregled i meta-analiza Pires ALPV i suradnika proučavala je odnos salivarnih biomarkera i psihičkih poremećaja u bolesnika s OLP-om. Ovaj sustavni pregled uključivao je 14 studija u kojima su sudjelovala ukupno 693 ispitanika (350 bolesnika s OLP-om i 343 zdrava kontrolna ispitanika). Istraživanja su uglavnom bila provedena na području Azije i Europe. Pokazala su statistički značajnu povezanost između OLP-a i psihičkih čimbenika (depresija, anksioznost, stres). Neka istraživanja su pokazala da depresija i anksioznost imaju ulogu u patogenezi OLP-a, dok su druga utvrdila da je pogoršanje kliničke slike OLP-a povezano s razvojem depresije, anksioznosti i stresa. Takve vrste povezanosti su pronađene u ukupno devet studija (29). Slične rezultate su dobili Simoura JADS i sur. o povezanosti aktivnosti SAA-e i psihološkog profila u bolesnika s OLP-om. Oni su proveli preliminarnu studiju slučaja i kontrole. Bolesnici s OLP-om su imali više vrijednosti depresije ($P = 0,01$), anksioznosti ($P = 0,00$) i stresa ($P = 0,04$) u odnosu na kontrolnu skupinu. Njihovi rezultati su sugerirali da bolesnici s OLP-om imaju pet puta veću vjerojatnost za pojavu depresije i anksioznosti u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Jedna studija je pokazala da depresivni i anksiozni pojedinci imaju tri do četiri puta veće šanse za razvoj OLP-a (30).

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku psihološkog profila između bolesnika s OLP-om i kontrolne skupine. Zanimljivo je istaknuti da su unutar obje skupine (OLP, kontrolna skupina) žene pokazale više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa u odnosu na muškarce. U skupini bolesnika s OLP-om, žene su imale sedam puta više vrijednosti depresije, deset puta više vrijednosti anksioznosti, dva i pol puta više vrijednosti stresa u odnosu na muškarce. Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku psihičkog profila između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a. Bolesnici s erozivnim oblikom OLP-a su imali statistički značajno viši intenzitet simptoma (bol/pečenje) ($P < 0,001$) i više vrijednosti podskale OHIP-a fizička bol ($P = 0,012$) u odnosu na neerozivni oblik. Možemo zaključiti kako bolesnici s OLP-om pokazuju više vrijednosti

depresije, anksioznosti i stresa u odnosu na kontrolne ispitanike (iako u našem istraživanju bez statističke značajnosti). Uključivanje specijalista psihijatrije i psihologa je nužno u dijagnozi komorbiditeta psihičkih poremećaja. Time će se postići bolja kontrola OLP-a uz osnovnu oralnomedicinsku terapiju.

U našem istraživanju utvrđena je statistički značajna razlika u kvaliteti života (ukupno) između bolesnika s OLP-om i zdravih kontrolnih ispitanika, s nižom kvalitetom života kod oboljelih. Bolesnici s OLP-om su iskusili statistički značajno jaču fizičku bol, psihološku nelagodu, fizičku nemogućnost i hendikep u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. U skupini bolesnika s OLP-om, žene su imale statistički značajno nižu kvalitetu života u odnosu na muškarce ($P = 0,018$). Kategorija fizički faktor je bila najizraženija u bolesnika s OLP-om. Stoga, možemo zaključiti da su psihički poremećaji više posljedica nego uzrok OLP-a (iako to ovim tipom studije nije moguće utvrditi).

Utvrđena je dobra pozitivna statistički značajna korelacija između kvalitete života (ukupno) s depresijom, anksioznosti, stresom u bolesnika s OLP-om. Također, rezultati našeg istraživanja su pokazali dobru pozitivnu korelaciju između duljine trajanja bolesti i podskale OHIP-CRO14 psihološka nemogućnost ($r = 0,455$, $P < 0,05$) u bolesnika s OLP-om. To ukazuje na važnost psihičke evaluacije bolesnika s OLP-om tj. psihoneuroiminološkog pristupa. Naime, bolja kontrola psihičkih poremećaja pridonosi boljoj kvaliteti života ovih bolesnika.

Pippi R i sur. su istraživali dnevne varijacije koncentracije salivarnog kortizola i aktivnosti SAA-e te psihološki profil u bolesnika s OLP-om. Ispitna i kontrolna skupina su bile ravnomjerno raspoređene prema dobi, spolu, indeksu tjelesne mase (BMI), kardiovaskularnim parametrima (sistemskom krvnom tlaku i broju otkucaja srca). Rezultati ove pilot studije su pokazali da su bolesnici s OLP-om imali niže sposobnosti aktivnog suočavanja sa psihološkim izazovima i veću učestalost stresa i usamljenosti u odnosu na kontrolne ispitanike (31).

U istom istraživanju mjerila se aktivnost SAA-e kao pouzdanog biomarkera HPA osovine i aktivnosti AŽS-a. Nije utvrđena statistički značajna razlika aktivnosti SAA-a između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika (31). Sustavni pregled i meta-analiza Piresa ALPV i suradnika nije pokazala statistički značajne razlike u dnevnoj varijaciji aktivnosti SAA-a ($P = 0,33$) između bolesnika i kontrolne skupine (29). Njihovi rezultati su u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Mi nismo pokazali statistički značajnu razliku

aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike ($P = 0,314$). Također, nije utvrđena statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e ni između muškaraca i žena u obje skupine (OLP, kontrolna skupina) ($P = 0,779$, $P = 0,794$). Nije utvrđena ni statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e između erozivnog i neerozivnog oblika OLP-a ($P = 0,560$).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali slabu korelaciju bez statističke značajnosti između aktivnosti SAA-e i dobi, te dobru statistički značajnu korelaciju intenziteta simptoma (bol/pečenje) i duljine trajanja bolesti.

Simoura JADS i sur. su skupljali slinu 30 minuta nakon buđenja i navečer prije spavanja u bolesnika s OLP-om. Neki autori tvrde da aktivnost SAA-e nije ovisna o protoku sline. U ovom istraživanju nije potvrđena korelacija između te dvije varijable. Rezultati istraživanja su pokazali veću aktivnost SAA-e 30 minuta nakon buđenja u bolesnika s OLP-om i njezino smanjenje povezano sa stresom, što ukazuje na moguću ulogu SAA-e kao salivarnog biomarkera stresa. Štoviše, porast aktivnosti SAA-e se smatra obrnuto proporcionalnim porastu razine stresa u ukupnoj populaciji ($P = 0,03$). To znači da su se u kontrolnoj skupini mogle očekivati niže razine stresa, gdje je dnevno povećanje aktivnosti SAA-e bilo značajno više nego u skupini bolesnika s OLP (30).

Zaključno, rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili statistički značajnu razliku aktivnosti SAA-e između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika. Nije utvrđena ni korelacija aktivnosti SAA-e sa duljinom trajanja bolesti, intenzitetom simptoma (bol/pečenje), psihološkim profilom i kvalitetom života u bolesnika s OLP-om. Takvi rezultati se mogu objasniti korištenjem različitih dijagnostičkih kriterija OLP-a, različitom prevalencijom kliničkih oblika OLP-a, različitim vremenima buđenja ispitanika (na što nismo mogli utjecati) i različitim vremenima prikupljanja uzoraka. Naime, mi smo uzorke skupljali u jednoj vremenskoj točki. Važno je istaknuti da su različite studije o aktivnosti SAA-e koristile različite mjerne jedinice (32).

Prednost našeg istraživanja je korištenje sporazumnih internacionalnih dijagnostičkih kriterija za OLP te evaluacija oralne higijene. Naime, dobro je poznato da loša oralna higijena može podići aktivnost SAA-e (33). Naša studija ima više ograničenja. Jedno od ograničenja je da smo aktivnost SAA-e određivali u jednoj vremenskoj točki. Kako bismo dobili precizniju aktivnost SAA-e potrebno je koristiti osjetljivije metode (određivanje hemoglobina, transferina) za detekciju krvi u slini od vizualne inspekcije. Također je

nedostatak naše studije mali broj ispitanika. U našoj studiji isključni kriterij je bila terapija lijekovima (kortikosteroidi, imunosupresivi, psihoaktivna terapija) unatrag tri mjeseca prije uključivanja u studiju. Međutim, poznato je da neki lijekovi mogu imati dugoročni učinak koji traje više od tri mjeseca (34).

Buduće studije trebale bi biti longitudinalne kontrolirane kliničke studije sa strogim uključnim kriterijima: korištenje sveukupne nestimulirane sline kao reference za određivanje aktivnosti SAA-e, paziti na etničku pripadnost ispitanika, korištenje sporazumnih internacionalnih dijagnostičkih kriterija za OLP, paziti na prevalenciju različitih kliničkih oblika OLP-a, korištenje internacionalne mjere za procjenu aktivnosti SAA-e, procjena oralne higijene.

Iako nismo pokazali statistički značajnu razliku psihološkog profila između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika, njega nikako ne smijemo zanemariti u bolesnika s OLP-om. Psihičke poremećaje je važno prepoznati i pravovremeno liječiti, a skala DASS-21 može biti koristan alat u ranoj detekciji depresije, anksioznosti i stresa. Interdisciplinarni pristup je nužan u bolesnika s OLP-om, neovisno jesu li psihički poremećaji uzrok ili posljedica.

Salivarna dijagnostika će sigurno imati svoju primjenu u dijagnostičkom, terapijskom i prognostičkom smislu u bolesnika s OLP-om. Potrebno je utvrditi najrelevantnije salivarne biomarkere stresa koji će svojom neinvazivnom primjenom u svakodnevnom kliničkom radu omogućiti bolju kontrolu osnovne bolesti primjenom psihoneuroimunološkog pristupa.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata istraživanja možemo izvesti sljedeće zaključke:

1. Nije pokazana statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike;
2. Najčešće lokalizacije OLP-a su sluznica obraza desno (SZO19) i sluznica obraza lijevo (SZO20);
3. Nije pokazana statistički značajna razlika psihološkog profila između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika;
4. Pokazana je statistički značajna razlika psihološkog profila između muškaraca i žena u ispitnoj i kontrolnoj skupini, s višim vrijednostima depresije, anksioznosti, stresa (lošijim psihičkim zdravljem) u žena u obje skupine;
5. Pokazana je statistički značajna razlika u kvaliteti života (ukupno) između bolesnika s OLP-om i zdravih kontrolnih ispitanika, s nižom kvalitetom života u oboljelih;
6. Nije pokazana korelacija između aktivnosti SAA-e i psihološkog profila u bolesnika s OLP-om i kontrolnoj skupini;
7. Nije pokazana korelacija između aktivnosti SAA-e i kvalitete života u bolesnika s OLP-om i kontrolnoj skupini;
8. Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti i aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om;
9. Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti i psihološkog profila u bolesnika s OLP-om;
10. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija duljine trajanja bolesti i subskele OHIP-CRO14 psihološka nemogućnost u bolesnika s OLP-om;
11. Nije pokazana korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om;
12. Nije pokazana korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i psihološkog profila u bolesnika s OLP-om;
13. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i kvalitete života (ukupno) u bolesnika s OLP-om;
14. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija kvalitete života (ukupno) i psihološkog profila (depresija, anksioznost, stres) u bolesnika s OLP-om;
15. Nije pokazana statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a;

16. Nije pokazana statistički značajna razlika psihološkog profila između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a;
17. Pokazana je statistički značajna razlika subskale OHIP-CRO14 fizička bol između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a, s osjetom jače boli u bolesnika s erozivnim oblikom.

7. LITERATURA

1. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S158-S61.
2. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević-Boras V, Biočina Lukenda D, i sur.: *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Vučević Boras V. Priručnik atlas oralnih bolesti od dijagnoze do terapije. 2., dopunjeno izdanje: Zagreb: Medicinska naklada;2019.
4. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):222-9.
5. Valter K, Vučićević Boras V, Buljan D, Vidović Juras D, Susić M, Gabrić Pandurić D, i sur. The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clin Croat.* 2013;52(2):145-9.
6. Dudhia BB, Dudhia SB, Patel PS, Jani YV. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(3):364-70.
7. Vičić M, Hlača N, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Prpić Massari L. Comprehensive insight into lichen planus immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):3038.
8. Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Horvat Aleksijević L, Škrinjar I, Vidović Juras D, Aščić A, i sur. Different treatment modalities of oral lichen planus – A Narrative Review. *Dent J.* 2023;11(1):26.
9. Biočina Lukenda D. Oralni lichen ruber - I Etiologija i patogeneza: *Acta Stomat Croat.* 2002; 36(4):451-63.
10. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants, *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(3):140-9.
11. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(2):284-92.
12. Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):392-401.
13. Vuletić L, Alajbeg I. Salivarna amilaza: više od pomoćnog probavnog enzima. Sonda: list studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. 2013;25:34-8
14. Ali N, Nater UM. Salivary alpa-amylase as a biomarker of stress in bihevioral medicine. *Int J Behav Med.* 2020;27:337-42.
15. Špiljak B, Vilibić M, Glavina A, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A review of psychological stress among students and its assessment using salivary biomarkers. *Behav Sci.* 2022;12(10):400.

16. Par M, Tarle Z. Psychoneuroimmunology of oral diseases – a review. *Stoma Edu J*. 2019;6(1):55-65.
17. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontol*. 2000 2014;64(1):127-38.
18. Seizer L, Schubert C. On the role of psychoneuroimmunology in oral medicine. *Int Dent J*. 2022;72(6):765-72.
19. Ivanovski K, Nakova M, Warburton G, Pesevska S, Filipovska A, Nares S, i sur. Psychological profile in oral lichen planus. *J Clin Periodontol*. 2005;32(10):1034-40.
20. Liao H, Luo Y, Long L, Peng J, Qiu X, Yuan P, i sur. Anxiety and oral lichen planus. *Oral Dis*. 2021;27(3):506-14.
21. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332-54.
22. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980; 8(1):1-26.
23. Kang J-H, Kho H-S. Blood contamination in salivary diagnostics: Current methods and their limitations. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(8):1115–24.
24. Kamodyová N, Baňasová L, Janšáková K, Koborová I, Tóthová Ľ, Stanko P, i sur. Blood contamination in Saliva: Impact on the measurement of salivary oxidative stress markers. *Dis Markers*. 2015;2015:479251..
25. Skala depresije, anksioznosti i stresa DASS-S i DASS-O [Internet]. Split: Selekcija.hr; 2019 [citirano 2 srpanj 2023]. Dostupno: Priručnik DASS Ivaković.pdf (unsw.edu.au)
26. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. *J Clin Psychol*. 2012;68(12):1322-38.
27. Rener-Sitar K, Petričević N, Čelebić A, Marion Lj. Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of Oral Health Impact Profile questionnaires. *Croat Med J*. 2008;49(4):536-44.
28. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.

29. Pires ALPV, Alves LDB, da Silva AM, Arsati F, Lima-Arsati YBO, dos Santos JN, i sur. Salivary biomarkers to evaluate psychological disorders in oral lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;1–13.
30. Simoura JADS, Pires ALPV, Alves LDB, Arsati F, Lima-Arsati YBO, Santos JN, i sur. Psychological profile and α -amylase levels in oral lichen planus patients: A case–control preliminary study. *Oral Dis.* 2023;29(3):1242-9.
31. Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, Sandu RB, Pasquali V, Scaccianoce S, i sur. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary α -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(1):147-56.
32. Fernández-Agra M, González-Serrano J, de Pedro M, Virto L, Caponio VCA, Ibáñez-Prieto E, et al. Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022. doi: 10.1111/odi.14390.
33. Abdel-Haq A, Kusnierz-Cabala B, Darczuk D, Sobuta E, Dumnicka P, Wojas-Pelc A, et al. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(10):734-739.
34. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol.* 2004;49(7):515-522.

8. SAŽETAK

Naslov: Aktivnost salivarne α -amilaze, psihološki profil i kvaliteta života u bolesnika s oralnim lihenom planusom.

Cilj: Glavni cilj istraživanja je bio usporediti aktivnost SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Ostali ciljevi bili su odrediti najčešće lokalizacije OLP-a, razinu depresije, anksioznosti, stresa te kvalitete života kod svih ispitanika. Dodatni ciljevi su bili odrediti duljinu trajanja bolesti i intenzitet simptoma (bol/pečenje) u oboljelih, te usporediti sve navedene parametre između ispitne i kontrolne skupine te unutar samih skupina.

Materijali i metode: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 50 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Ispitnu skupinu (N=30) su činili bolesnici s potvrđenom dijagnozom OLP-a. Kontrolna skupina se sastojala od 20 ispitanika. Bolesnicima s OLP-om je zabilježen oblik bolesti (neerozivni, erozivni), duljina trajanja bolesti (mjeseci), intenzitet simptoma (VAS ljestvica). Svim ispitanicima je izmjerena aktivnost SAA-e (kinetičkom kolorimetrijskom metodom), određen psihološki profil (DASS-21) i kvaliteta života (OHIP-CRO14).

Rezultati: Nije uočena statistički značajna razlika aktivnosti SAA-e u bolesnika s OLP-om u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike ($P = 0,314$). Najčešće lokalizacije OLP-a su bile sluznica obraza desno (SZO19) i sluznica obraza lijevo (SZO20). Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija kvalitete života (ukupno) s intenzitetom simptoma ($r = 0,584$, $P < 0,001$) i depresijom ($r = 0,651$, $P < 0,001$), anksioznosti ($r = 0,653$, $P < 0,001$), stresom ($r = 0,578$, $P < 0,001$). Pokazana je statistički značajna razlika subskale OHIP-CRO14 fizička bol između bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na neerozivni ($2,7 \pm 2,3$ naspram $0,8 \pm 1,3$, $P = 0,012$).

Zaključak: Bolesnici s OLP-om pokazuju znatno više vrijednosti depresije, anksioznosti, stresa u odnosu na kontrolne ispitanike. Naše istraživanje je pokazalo snažnu povezanost psihičkih poremećaja i kvalitete života u bolesnika s OLP-om. Možemo zaključiti da je interdisciplinarni psihoneuroimunološki pristup nužan u bolesnika s OLP-om neovisno jesu li psihički poremećaji dio etiološkog mehanizma bolesti ili su njegova posljedica.

9. SUMMARY

Title: Salivary α -amylase activity, psychological profile, and quality of life in patients with oral lichen planus.

Objectives: The main objective of the study was to compare the activity of SAA in patients with OLP compared with control subjects. Other objectives were to determine the most common topography of OLP, the level of depression, anxiety, stress, and quality of life in all subjects. Specific objectives were to determine the disease duration and the intensity of symptoms (pain/burning) in patients with OLP and to compare all the above parameters between the test and control groups and within the groups themselves.

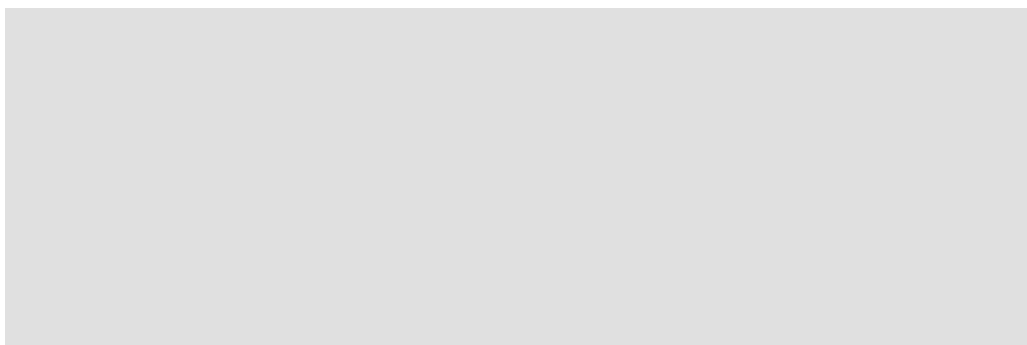
Materials and Methods: A total of 50 subjects, divided into two groups, participated in the cross-sectional study. The test group (N=30) consisted of patients diagnosed with OLP. The control group consisted of 20 subjects. In the patients with OLP, the form of the disease (non-erosive, erosive), the disease duration (months), the intensity of the symptoms (VAS scale) were recorded. In all subjects, SAA activity (using the kinetic colorimetric method), psychological profile (DASS-21) and quality of life (OHIP-CRO14) were determined.

Results: There was no statistically significant difference in SAA activity in patients with OLP compared to control subjects ($P = 0.314$). The most frequent topography of OLP were the mucosa of the right cheek (SZO19) and the mucosa of the left cheek (SZO20). There was a good positive statistically significant correlation of quality of life (total) with symptom intensity ($r = 0.584$, $P < 0.001$) and depression ($r = 0.651$, $P < 0.001$), anxiety ($r = 0.653$, $P < 0.001$), stress ($r = 0.578$, $P < 0.001$). There was a statistically significant difference in the OHIP-CRO14 physical pain subscale between patients with an erosive form of OLP compared to a non-erosive form (2.7 ± 2.3 vs. 0.8 ± 1.3 , $P = 0.012$).

Conclusion: Patients with OLP had significantly higher scores for depression, anxiety, and stress compared with control subjects. Our cross-sectional study showed a strong association between mental disorders and quality of life in patients with OLP. We can conclude that an interdisciplinary psychoneuroimmunological approach is necessary in patients with OLP, regardless of whether mental disorders are part of the etiological mechanism of the disease or its consequence.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:



OBRAZOVANJE:

- 2005. - 2013. Osnovna škola Gripe, Split
- 2013. - 2017. IV. gimnazija Marko Marulić, Split
- 2017. - 2023. Medicinski fakultet, integrirani studij Dentalne medicine, Split

ZNANJA I VJEŠTINE

- Aktivno služenje engleskim jezikom i dobro poznavanje talijanskog jezika.
- Sudjelovanje u provedbi projekta Mobile Access Dental Clinic (MADE).
- Dobitnica dekanove nagrade u znak priznanja za izvanredne rezultate postignute tijekom studija u akademskoj godini 2017./2018.
- Dobitnica rektorove nagrade za posebna postignuća u akademskoj godini 2022./2023.