Usporedba dvaju visokoenergetskih ablativnih lasera u liječenju oralne leukoplakije

Matulić, Nena

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:883643

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Nena Matulić

Usporedba dvaju visokoenergetskih ablativnih lasera u liječenju oralne leukoplakije

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2019.

Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Nena Matulić

Usporedba dvaju visokoenergetskih ablativnih lasera u liječenju oralne leukoplakije

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić, dr.med.dent.
prof.dr.sc. Vanja Vučićević Boras, dr.med.dent.

Zagreb, 2019.

University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

A comparison between two different high power ablative lasers in the treatment of oral leukoplakia

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:

Associate Professor Dragana Gabrić DDM, PHD

Full Professor Vanja Vučićević Boras DDM, PHD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na: Stomatološkom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu kirurgiju i Zavodu za oralnu medicinu

Mentori: prof.dr.sc. Dragana Gabrić

Zavod za Oralnu kirurgiju,

Stomatološki fakultet

Sveučilište u Zagrebu

Hrvatska

prof.dr.sc. Vanja Vučićević Boras

Zavod za Oralnu medicinu

Stomatološki fakultet

Sveučilište u Zagrebu

Hrvatska

Lektor hrvatskog jezika: Iva Popovački Kramarić, prof. hrvatskog i engleskog jezika

Lektor engleskog jezika: Iva Popovački Kramarić, prof. hrvatskog i engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. Izv.prof.dr.sc. Vlaho Brailo, predsjednik
2. Prof.dr.sc. Ivan Alajbeg, član
3. Prof.dr.sc. Marinka Mravak Stipetić, član
4. Doc.dr.sc. Dinko Leović, član
5. Prof.dr.sc. Darko Macan, član

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Izv.prof.dr.sc. Vlaho Brailo, predsjednik
2. Prof.dr.sc. Ivan Alajbeg
3. Prof.dr.sc. Marinka Mravak Stipetić
4. Doc.dr.sc. Dinko Leović
5. Prof.dr.sc. Darko Macan
6. Doc.dr.sc. Josip Biočić, zamjena

Datum obrane rada:

Rad sadrži: 82 stranice

13 tablica

17 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracija (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog doktorskog studija. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koji nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Dragani Gabrić koja je svojim znanjem, znanstvenim i stručnim iskustvom, savjetima te podrškom doprinijela izradi mog doktorskog rada. Zahvaljujem joj na iskazanom povjerenju i strpljivosti. Kroz ovaj proces učinila me boljom osobom.

Zahvaljujem svojoj komentorici prof.dr.sc. Vanji Vučičević Boras na nesebičnoj i stručnoj pomoći koja je pridonijela kvaliteti izrade ovog rada.

Mom suprugu zahvaljujem na ljubavi i podršci koju mi je pružio tijekom mog doktorskog studija.

Ovaj rad posvećujem svojoj mami. Hvala ti što si me naučila što ljubav, predanost i rad znače.

Sažetak

USPOREDBA DVAJU VISOKOENERGETSKIH LASERA U LIJEČENJU ORALNE LEUKOPLAKIJE

Leukoplakija je bijela mrlja ili plak koji se ni klinički ni histološki ne može okarakterizirati kao neka druga lezija i nije povezana ni s jednim fizikalnim ili kemijskim uzročnim faktorom, osim upotrebe duhana. Dosadašnji načini liječenja poput ekscizije skalpelom, lokalne ili sistemske primjene retinoida i nekih lasera u manjem ili većem broju slučajeva dovode do recidiva leukoplakije. Iz tog razloga postoji potreba za pronalaskom učinkovitijih metoda liječenja oralne leukoplakije. Stoga je svrha ovog istraživanja bila odrediti učinkovitosti visokoenergetskih ablativnih lasera u liječenju oralne leukoplakije. Nadalje, svrha je bila međusobno usporediti i procijeniti subjektivne i objektivne postoperativne parametre za dva različita ispitivana ablativna lasera, erbij, itrij, aluminij, garnet laser (Er:YAG) i erbij, kromij dopiran s itrijem, skandijem, galijem, garnetom laser (Er,Cr:YSGG).

U istraživanju su sudjelovala 54 ispitanika, od čega 16 muškaraca i 38 žena. Nasumičnim odabirom ispitanici su bili razvrstani u jednu od dvije ispitivane skupine. U prvoj skupini pacijentima se leukoplakična lezija uklanjala visokoenergetskim ablativnim laserom Er:YAG, a pacijentima u drugoj skupini visokoenergetskim ablativnim Er,Cr:YSGG laserom. Pacijentima je prije početka liječenja utvrđena veličina leukoplakične lezije, izmjerena u milimetrima. Kriterij za procjenu učinkovitosti lasera bila je pojava recidiva leukoplakije u razdoblju praćenja od jedne godine i šest mjeseci.

Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji pojave lezija između muškaraca i žena. Kod muškaraca lezija se najčešće nalazila na obrazu, dok se kod žena javljala u retromolarnom području i području mekog nepca. Kod muškaraca je bila utvrđena češća pojava recidiva nego kod žena. Lezije liječene Er:Cr:YSGG laserom nakon prve terapije pokazale su manje recidiva nego lezije liječene Er:YAG laserom, te su ispitanici imali nižu razinu postoperativne boli i veću kvalitetu života nakon liječenja Er:Cr:YSGG laserom. Iz navedenih rezultata može se zaključiti da je Er;Cr:YSGG laser učinkovitiji i prihvatljiviji za liječenje oralne leukoplakije nego Er:YAG laser.

Ključne riječi: oralna leukoplakija, terapija laserom, Er:YAG laser, Er,Cr:YSGG laser

Summary

A COMPARISON BETWEEN TWO DIFFERENT HIGH POWER ABLATIVE LASERS IN THE TREATMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA

Aim: The aim of this study was to determine the most effective non-invasive surgical therapy in the treatment of oral leukoplakia by means of high energy ablative lasers. In addition, the aim was to compare the efficacy of ablative lasers and to evaluate subjective and objective postoperative parameters (healing, postoperative pain, quality of life, recurrence), all for the purpose of identifying the optimal laser and precision settings of lasers for clinical use in order to achieve a successful treatment of oral leucoplakias. Previous treatment methods such as scalpel excision, topical or systemic administration of retinoids and some lasers in a smaller or larger number of cases lead to recurrence of leukoplakia. For this reason, there is a need for finding more effective methods of treating oral leukoplakia. Therefore, the purpose of this study was to determine the efficacy of high energy ablative lasers in the treatment of oral leukoplakia. Furthermore, the purpose was to compare and evaluate subjective and objective postoperative parameters for two different ablative lasers such as erbium, yttrium, aluminum, garnet (Er: YAG) and erbium, chromium doped with yttrium, scandium, gallium, and garnet laser (Er: Cr: YSGG).

Materials and methods: The study involved 54 subjects, of whom 16 men and 38 women. By random selection, the subjects were classified into one of the two study groups. In the first group of patients, the leukoplakic lesion was removed by high energy ablation laser Er: YAG and patients in the second group were treated by use of high energy ablative Er, Cr: YSGG laser. At the very beginning, the size of the leukoplakic lesion was measured in millimeters. The criterion for laser efficacy estimate was the recurrence of leukoplakic lesion during the one-year and six-month follow-up period. For the statistical analysis of the data, the Fisher's exact test was used for comparing discrete characteristics and the multivariate variance analysis (MANOVA) with three classification variables for comparing continuous characteristics. The Pearson correlation coefficient was used as the correlation measure. The analysis was made using the SAS statistical package on the Windows platform. Values of less than 0.05 were considered significant ($p < 0.05$).

Results: The results showed that there was a statistically significant difference in localization of lesion occurrence between men and women. In men, lesions usually occur on the cheeks, whereas in women they occur in the retromolar area and the area of the soft palate. Men are

more likely to recur than women. After first therapy, the lesions treated by laser Er: Cr: YSGG showed less recurrence than those treated with Er: YAG laser and subjects reported a lower level of postoperative pain and higher quality of life after the treatment with Er: Cr: YSGG laser.

Conclusion: From the aforementioned results, we can conclude that the Er: Cr: YSGG laser is more efficient and more acceptable for the treatment of oral leukoplakia than the Er: YAG laser.

Keywords: oral leukoplakia, laser treatment, Er:YAG laser, Er,Cr:YSGG laser

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Oralne prekanceroze 2

1.1.1. Definicija 2

1.1.2. Etiologija 2

1.2. Oralna leukoplakija 4

1.2.1. Definicija leukoplakije 4

1.2.2. Klinička slika leukoplakije 4

1.2.3. Etiologija leukoplakije 5

1.2.4. Dijagnostički postupak u leukoplakiji 6

1.2.5. Patohistološki nalaz leukoplakije 7

1.2.6. Epidemiologija leukoplakije 8

1.3. Liječenje leukoplakije 8

1.3.1. Konzervativna terapija leukoplakije 9

1.3.2. Sistemska primjena vitamina A 10

1.3.3. Topikalna primjena vitamina A 10

1.3.4. Kirurško liječenje leukoplakije 12

1.3.5. Ekscizija skalpelom 12

1.4. Laseri 13

1.4.1. CO_2 laseri 18

1.4.2. Nd:YAG laser 18

1.4.3. Diodni laser 19

1.4.4. Er:YAG laser 19

1.4.5. Er,Cr:YSGG laser 20

2. CILJEVI I HIPOTEZE 22

2.1. Svrha rada 23

2.2. Hipoteze 23

3. ISPITANICI I POSTUPCI 24

4. REZULTATI 31

4.1. Statistički testovi 32

4.1.1. Analiza diskretnih obilježja 32

4.1.2. Lokalizacija lezija 32
4.1.3. Broj ablacija 33
4.1.4. Diskretna obilježja za Er:YAG i Er,Cr:YSGG laser 34
4.1.5. Rezultati MANOVA analize 35
4.1.6. Usporedba s obzirom na vrstu lasera i pojavu recidiva 40
4.1.7. Usporedba s obzirom na spol i vrstu lasera 41
4.2. Korelacija između OHIP-CRO14 upitnika i vizualne analogne skale (VAS) 42
4.3. Usporedba Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasera 45
4.3.1. Pojava recidiva nakon prve ablacije 45
4.3.2. Broj ablacija 46
4.3.4. OHIP-CRO14 nakon 7 i 14 dana i VAS, nakon 1. 2, 3 i 7 dana 46
5. RASPRAVA 50
6. ZAKLJUČCI 60
7. LITERATURA 62
8. ŽIVOTOPIS AUTORA S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA 73

Popis kratica korištenih u disertaciji:

Ar= argon

BPRS= skala procjene bihevioralne boli (*engl. Behavioral Pain Rating Scale*)

CO_2 = ugljikov dioksid (*engl. carbon dioxide*)

Er,Cr:YSGG= erbij, kromij dopiran s itrijem, skandijem, galijem, garnetom (*engl. erbium, chromium doped yttrium scandium gallium garnet*)

Er:YAG = erbij, jitrij, aluminij garnet laser (*engl. erbium-doped yttrium aluminium garnet*)

He-Ne= helij, neon

IJ= internacionalna jedinica

KTP= kalij, titanil, fosfat (*engl. potassium-titanyl-phosphate*)

N_2= dinitrogen

Nd:YAG= neodij dopiran s jitrijem, aluminijem, garnetom (*engl. neodymium-doped yttrium aluminum garnet*)

OHIP= utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života pojedinca (*engl. Oral Health Impact Profile*)

QSP= kvantni pulsirajući kvadrat (*engl. quantum square pulse*)

Ti-safir= titanij safir

VAS= vizualna analogna skala (*engl. Visual Analog Scale*)

Xe= ksenon

1. UVOD

1.1. Oralne prekanceroze

1.1.1. Definicija

Pojam prekanceroznih stanja oralne sluznice označava sve one patohistološke promjene oralne sluznice koje se mogu transformirati u maligne lezije. Prvenstveno se misli na one promjene čiji patohistološki supstrat pokazuje mogući maligni razvoj. Pojam se u literaturi pojavio prije tridesetak godina (1). Prekancerozne lezije usne šupljine podrazumijevaju: leukoplakiju, eritroplakiju, kandidijalnu leukoplakiju, oralni lichen i aktinički heilitis (2).

1.1.2. Etiologija

- Duhan i alkohol

Glavnu ulogu u nastanku oralnih prekanceroznih lezija još uvijek imaju godinama poznati rizični čimbenici, pušenje i alkohol. Izloženost tim čimbenicima upravo je proporcionalna s rizikom za razvoj prekanceroznih i kanceroznih lezija usne šupljine. Svaki od tih čimbenika sam po sebi je kancerogen, a njihov sinergistički učinak povećava rizik za malignu transformaciju prekanceroznih lezija za 6 do 15 puta, nego kod populacije koja ne konzumira alkohol i ne puši (3,4). Duhanski dim sadrži preko 8000 kemikalija od kojih je više od 70 dokazano kancerogeno. Neki od njih su nitrozamini, policiklički aromatski hidrokarbonati, aldehidi, benzen, razni metali i polonij. Bez obzira na način konzumacije duhana, pušenjem cigareta ili cigara, kancerogene tvari prodiru u oralnu sluznicu, oštećuju DNK i uzrokuju pretvaranje normalnih stanica u displastične (3,5)

- Leukoplakija izazvana sangvinarijom

Ekstrakt sangvinarije, mješavine benzofenantridinskih alkaloida dobivenih iz biljke crvenog korijena (*Sanguinaria canadensis*), rabi se u tekućinama za ispiranje usta i zubnim pastama od 1982. godine. Mnoge su studije pokazale da je ekstrakt sangvinarije kancerogen (3,6).

- Ultraljubičasto zračenje

Ultraljubičasto zračenje najčešće uzrokuje pojavu leukoplakije na području vermiliona donje usne. Imunokompromitirani bolesnici skloniji su razvijanju leukoplakične lezije na ovom području (7).

- Virusne infekcije

S nastankom oralnog karcinoma povezuje se i djelovanje nekih virusa, kao što su humani papiloma virus (HPV), herpes simpleks virus, Epstein Barr virus i virus humane imunodeficijencije (HIV). Od navedenih virusa najveću povezanost s oralnim karcinomima ima HPV (8). HPV, posebno podtipovi HPV 16 i 18, identificirani su u nekim slučajevima oralne leukoplakije, no mogu se pronaći i u zdravim epitelnim stanicama oralne šupljine. Poznato je također da HPV 16 izaziva displastičnu promjenu stanica prilikom diferencijacije skvamoznog epitela (7).

Povezanost oralnog karcinoma i HIV-a još nije do kraja razjašnjena. Singh i suradnici smatraju kako postoji mogućnost da HIV infekcija ubrzava razvoj oralnog karcinoma u bolesnika koji pripadaju rizičnoj skupini zbog kompromitiranog imunološkog sustava. Iz navedenog može se zaključiti da HIV sam po sebi najvjerojatnije nije uzročnik oralnih karcinoma, ali neposredno svojim djelovanjem na imunološki sustav ubrzava razvoj oralnih karcinoma (4).

- Drugi rizični čimbenici

Insuficijentna i manjkava prehrana, s nedostatkom vitamina i minerala, po nekim autorima također doprinosi nastanku oralnih karcinoma. Postoji statistički značajna povezanost između prehrane manjkave voćem i povrćem i nastanka oralnog karcinoma. Kod takvih bolesnika nalazimo manjak vitamina A, B2 i beta karotena (4). Također je dokazano da se konzumacijom hrane bogate nitrozaminima, kao što su usoljena riba, dimljeno meso i ukiseljeno povrće povećava rizik za nastanak oralnog karcinoma (8).

1.2. Oralna leukoplakija

1.2.1. Definicija leukoplakije

Termin leukoplakija prvi je upotrijebio njemački dermatolog Erno Schwimmer 1877. godine opisujući idiopatske bijele plakove na oralnoj sluznici (3). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, naziv leukoplakija može se upotrijebiti za opis kliničke promjene u obliku bijele mrlje na oralnoj sluznici koju se ne može sastrugati niti svrstati među druge oralne bolesti (9).

Definicija je dopunjena 1983. godine, kada je odlučeno da se termin leukoplakija ne koristi kada postoji poznati etiološki čimbenik, osim upotrebe duhana (3). Od tada je na snazi i danas važeća definicija leukoplakije koja glasi: "Leukoplakija je bijela mrlja ili plak koji se ni klinički ni histološki ne može okarakterizirati kao neka druga lezija i nije povezana ni s jednim fizikalnim ili kemijskim uzročnim faktorom, osim upotrebe duhana" (7).

Leukoplakija se uz oralni lichen, eritroplakiju i oralnu submukoznu fibrozu ubraja u tzv. prekancerozne lezije. Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prekanceroznom lezijom smatra se "morfološki izmijenjeno tkivo koje ima veću vjerojatnost za pojavu karcinoma od nepromijenjenog tkiva" (10).

1.2.2. Klinička slika leukoplakije

Klinički, leukoplakija se očituje kao bijela, tvrda naslaga na oralnoj sluznici koja se ne da sastrugati. Može se javiti u bilo kojem dijelu usne šupljine i u najvećem broju slučajeva je asimptomatska. Vrlo rijetko može izazvati blagu bol, zatezanje ili peckanje. Klinički se leukoplakija dijeli na dva tipa:

Homogena leukoplakija ili *"Leukoplakia simplex"* – dobro ograničena bijela mrlja, lokalizirana ili proširena, blago odignuta koja ima ispucanu, naboranu ili namreškanu površinu (8). Na palpaciju, nalik je koži ili "suhoj ili ispucaloj zemlji".

Nehomogena leukoplakija ili *nodularna (mrljasta) leukoplakija* - mješovita crveno-bijela lezija u kojoj se bijeli keratotični čvorovi ili mrlje međusobno isprepleću s eritematoznom i atrofičnom sluznicom (3,9). Ovaj oblik leukoplakije povezan je s višom stopom zloćudne

preobrazbe. Neka istraživanja pokazala su da se čak u dvije trećine slučajeva nalazi epitelna displazija ili karcinom (11,12).

1.2.3. Etiologija leukoplakije

U nastanak leukoplakije uključeni su brojni lokalni etiološki čimbenici; duhan, alkohol, kandidijaza, elektrogalvanska iritacija i vjerojatno virusi herpes simpleksa i papiloma virusi (7). Međutim, kao najvažniji etiološki čimbenik u nastanku leukoplakije definitivno se izdvaja upotreba duhana. Pušači čine 75-97% populacije oboljelih (13,14). Razvoj leukoplakije u pušača ovisi o broju cigareta i duljini pušenja; u osoba koje duže puše leukoplakija se pojavljuje češće (13). Roed Petersen i suradnici ustanovili su da se rizik obolijevanja od leukoplakije povećava s brojem popušenih cigareta na dan (15). Smatra se da hiperkeratotične promjene u epitelu predstavljaju obrambenu reakciju tkiva na kroničnu iritaciju sastojcima duhanskog dima. Međutim, taj pokušaj obrane nije uspješan jer je dokazano da kancerogeni sastojci iz duhanskog dima imaju bolju difuziju kroz epitel leukoplakije nego kroz epitel zdrave sluznice (5). U istoj studiji dokazano je da kancerogeni sastojci iz duhanskog dima bolje difundiraju kroz klinički nepromijenjenu perilezijsku sluznicu, nego kroz zdravu sluznicu. Bezdimni duhan također je potvrđeni etiološki čimbenik za razvoj leukoplakije, međutim, potencijal zloćudne preobrazbe lezija izazvanih bezdimnim duhanom znatno je manji nego u slučaju oštećenja izazvanih pušenjem duhana (16).

Za razliku od zapadnih zemalja, gdje se uglavnom za uživanje koristi duhan, u nekim azijskim zemljama, često se koristi betel u kombinaciji s duhanom ili pak sam. Upotreba betela dovodi do nesanice, euforije i pojačane salivacije, a u ustima uzrokuje submukoznu fibrozu. Pretjerana upotreba betela sve se češće sreće i u zemljama Zapada. Pušači, koji istovremeno uživaju i alkohol i koji već imaju neku premalignu leziju usne šupljine, imaju i do 200 puta veću šansu za nastanak karcinoma usne šupljine (17). Prestanak pušenja može smanjiti rizik od pojave leukoplakije za 36%, a prestanak korištenja betela može prevenirati pojavu leukoplakije čak za 62% (18). Na ovaj način može se smanjiti rizik od nastanka orofaringealnog karcinoma za ukupno 26% (17).

Konzumacija više od 5 jedinica alkohola dnevno (1 jedinica alkohola iznosi 12g etanola; ekvivalent 330ml piva, 125ml vina ili 40ml žestokog pića) predstavlja faktor rizika za razvoj

leukoplakije (3,16). Dokazano je da čak i umjerena konzumacija žestokih alkoholnih pića (1-4 jedinice) predstavlja faktor rizika za razvoj leukoplakije (18).

Vjeruje se da alkohol i duhan sinergistički djeluju u razvoju leukoplakije i karcinoma usne šupljine. Njihovo sinergističko djelovanje povećava učestalost oralne leukoplakije čak i do 15% više nego njihov pojedinačni učinak (19,20).

1.2.4. Dijagnostički postupak u leukoplakiji

Za identifikaciju leukoplakije potrebno je, prije svega, kliničkim pregledom i uzimanjem anamneze isključiti sve faktore koji mogu dovesti do nastanka hiperkeratotičnih lezija na oralnoj sluznici. To mogu biti mehanička iritacija (neodgovarajuće proteze, oštri bridovi kvržica ili ispuna, grickanje sluznice), infekcije (kronična hiperplastična kandidijaza, vlasasta leukoplakija), kongenitalni poremećaji (bijeli spužvasti nevus) i druge bolesti (lichen ruber, oralna dlakava leukoplakija, lupus ertitematosus, papilomi, eflorescencija kod sekundarnog i tercijarnog sifilisa, lihenoidna reakcija) (3). Važni klinički kriterij za dijagnosticiranje leukoplakije svakako je i lokalizacija lezije. Mnoge bijele lezije mogu klinički oponašati izgled leukoplakije i treba ih svakako isključiti prije postavljanja konačne dijagnoze. Ako leukoplakična lezija spontano nestane uklanjanjem iritacije, nisu potrebne nikakve daljnje pretrage ili liječenje. Ukoliko lezija perzistira više od 2 do 4 tjedna nakon eliminacije uzročnih faktora obavezno treba napraviti biopsiju (9,21).

Kod tvrdokornih se lezija konačna dijagnoza uspostavlja histopatološkim pregledom tkiva. Pomoćne metode, poput vitalnog bojenja leukoplakije toluidinskim modrilom (1%-tna vodena otopina koja se ispire s 1%-tnom octenom kiselinom) i citološka pretraga leukoplakične lezije, uz pomoć citološke četkice (rabi se četkica oštrih dlačica kojom se pokupe pojedinačne stanice iz čitave dubine višeslojnog pločastog epitela) pomažu odabiru najprimjerenijeg mjesta za biopsiju (22). Treba svakako napomenuti da su tehnike bojenja i citološka pretraga četkicom samo pomoćne metode, a nikako zamjena za biopsiju.

Zadnjih nekoliko godina veliki broj istraživanja usmjeren je na otkrivanje specifičnih markera pomoću kojih bi se mogao procijeniti rizik za nastanak maligne transformacije i uspjeh terapije (23–25). Određivanje tumorskih markera u krvi, urinu, slini i mekom tkivu usne šupljine, uz

druge kliničke pretrage, od velike su pomoći u dijagnostici. Na taj način ustanovljena je visoka koncentracija proteina p53 kod svih prekanceroznih lezija usne šupljine (25,26).

Od laboratorijskih pretraga potrebno je napraviti KKS, serumsko željezo, lipidogram, nalaz kolesterola u krvi i razinu estrogena (27).

Za procjenu rizika od maligne transformacije treba uzeti u obzir slijedeće faktore: starost pacijenta, dužina postojanja lezije, lokalizacija (jezik, dno usne šupljine), veličina lezije, idiopatska leukoplakija kod nepušača, nehomogena leukoplakija, kronična infekcija kandidom, epitelna displazija te detaljna obiteljska anamneza (28).

1.2.5. Patohistološki nalaz leukoplakije

Na patohistološkom preparatu leukoplakije vidi se zadebljanje kornealnog sloja tj. hiperkeratoza (3). U 90% slučajeva leukoplakija je benigna tvorevina (uredna slojevitost epitela), dok se u 10 % slučajeva pojavljuje kao maligna transformacija (epitel pokazuje znakove displazije) (9,29). Waldron i Schafer proveli su istraživanje na više od 3.000 slučajeva leukoplakije i pokazali da 80% ovih lezija predstavlja dobroćudnu hiperkeratozu s zadebljanim, spinoznim slojem ili bez toga (30). Oko 17% slučajeva odnosilo se na epitelnu displaziju ili karcinom *in situ*. Promjene koje se smatraju znakom displazije su (27):

- Gubitak polarnosti stanica u bazalnom sloju
- Nazočnost više od jednog sloja stanica koje imaju bazaloidan izgled
- Povećan omjer jezgre prema citoplazmi
- Epitelni izdanci u obliku kapljice
- Nepravilna slojevitost epitela
- Abnormalne mitoze
- Mitoze u površinskom sloju epitela
- Stanični pleomorfizam
- Hiperkromatizam jezgara
- Povećane jezgrice
- Redukcija stanične kohezije
- Keratinizacija pojedinih stanica ili grupa stanica u spinoznom sloju

Ovisno o debljini epitela koju zahvaća, displazija se dijeli na:

- Displaziju blagog stupnja – bazalna trećina epitela
- Displaziju srednjeg stupnja – bazalna i srednja trećina epitela
- Displaziju teškog stupnja - cijeli epitel

Displastične promjene epitela tipično započinju u bazalnim i parabazalnim slojevima epitela. Što je veći stupanj zahvaćenosti epitela, to je viši stupanj displazije. Kad je epitel zahvaćen cijelom debljinom ta se promjena naziva *carcinoma in situ* (CIS). U CIS-u nema invazije. Samo 3 % ispitanih lezija razvije se u invazivni karcinom pločastih stanica (3).

Procjena prisutnosti i stupanj displazije je subjektivna i ovisi isključivo o znanju i iskustvu patologa.

1.2.6. Epidemiologija leukoplakije

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prevalencija leukoplakije kreće se od 1.7%-2.7% (31,32). Učestalost leukoplakije razlikuje se prema zemljopisnim područjima i navikama bolesnika. Primjerice, u područjima veće učestalosti uporabe bezdimnog duhana, učestalost leukoplakije je veća (5). Također je dokazano da je nalaz leukoplakije češći u muškaraca te da oni imaju 3.22 puta veći rizik za nastanak od žena. Obično se pojavljuje u odraslih osoba starijih od 50 godina, a učestalost raste sa starosnom dobi. Leukoplakija se nađe u 8% muškaraca starijih od 70 godina (11,31,32).

Pripadnici nižeg socioekonomskog razreda imaju veći rizik za pojavu leukoplakije, u odnosu na ispitanike višeg socioekonomskog razreda, što se također tumači povećanom konzumacijom duhana i alkohola u odnosu na pripadnike višeg socioekonomskog razreda (27).

1.3. Liječenje leukoplakije

Terapija leukoplakije može biti kirurška i konzervativna. Kirurške metode uključuju eksciziju skalpelom, elektrokoagulaciju i lasere (CO_2, Er,Cr:YSGG, Nd:YAG, KTP, Er:YAG), dok se u konzervativnoj metodi sustavno ili lokalno koriste derivati vitamina A, B i E. Konzervativnoj terapiji oralne leukoplakije pristupa se kada se kirurški tretman, iako je indiciran, ne može

sprovesti. To su slučajevi vrlo opsežnih lezija, kao i medicinski rizični bolesnici. Ovakva vrsta terapije vrlo je jednostavna za primjenu, ali ne daje uvijek klinički zadovoljavajuće rezultate.

Kao alternativa kirurškom odstranjenju leukoplakije preporučuje se još i krioterapija. To je postupak lokalizirane temperature na točki ledišta, koja dovodi do smrzavanja vitalnog tkiva s formiranjem ekstra i intracelularnih ledenih kristala. Oni povećavaju koncentraciju toksičnih elektrolita mijenjajući pH, zatim uvjetuju denaturaciju proteina i destrukciju staničnih membrana. Nakon odbacivanja nekrotičnog tkiva, ono se obnavlja, a rezultat je zdrava stanica. Međutim, i nakon ovakve terapije lezija može recidivirati, a višekratni tretman smrzavanjem nije preporučljiv jer bi se mogle razviti displastične promjene u epitelu (1,33).

Treba naglasiti da ni jedna terapijska metoda ne sprječava malignu transformaciju leukoplakije. Zbog toga, sve bolesnike kojima je dijagnosticirana leukoplakija treba doživotno kontrolirati. Ako se radi o leukoplakiji koja ne pokazuje znakove displazije, kontrole se preporučuju svakih šest mjeseci, a jednom godišnje potrebno je učiniti biopsiju. U slučaju velike lezije ili multiplih lezija preporučljivo je uzeti bioptate s više mjesta. Ukoliko leukoplakija pokazuje znakove displazije epitela, preporučuje se pokušati s nekim oblikom terapije, ali bez obzira na rezultat, treba nastaviti s redovitim kontrolama bolesnika svakih 3 do 6 mjeseci, dok se biopsija preporučuje barem dvaput godišnje (1,18,34).

1.3.1. Konzervativna terapija leukoplakije

Konzervativna terapija oralnih prekanceroznih lezija podrazumijeva sistemsku i lokalnu primjenu vitamina. Od vitamina se koriste vitamin A, vitamini B kompleksa i E vitamin.

Vitamini B kompleksa imaju važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, oksidoreduktivnim procesima i reprodukciji stanica.

Vitamin E važan je za lučenje gonadotropnih hormona koji povoljno utječu na cirkulaciju krvi, a time i na sanaciju upalnog procesa (1). Benner i suradnici koristili su vitamin E u trajanju od 24 tjedna, dnevne doze 400 IJ, postigavši zadovoljavajući rezultat, 46% ispitanika nakon terapije nije imalo kliničke znakove lezije te su ukupne vrijednosti vitamina E u serumu bile povišene (34).

Beta karoten, koji je prekursor vitamina A već se duže vremena koristi u liječenju oralne leukoplakije i prevenciji karcinoma. Pretpostavlja se da je antioksodativni efekt provitamina A razlog za djelomičan uspjeh u terapiji leukoplakije. Uspjeh u liječenju i prevenciji leukoplakije kreće se od 4%-5%, primjenjujući dnevnu dozu od 20-90mg u periodu od 3-12 mjeseci (35,36).

Vitamin A se u organizmu pojavljuje u različitim oblicima, a sve zajedno ih nazivamo retinoidi tj. derivati retinoične kiseline. Vrlo je važan u procesu diferencijacije epitelnih stanica. Retinoidi potiču proces apoptoze, što dovodi do sazrijevanja i diferencijacije stanica te supresije procesa kancerogeneze (37). Vitamin A može se primjenjivati sustavno i lokalno pri liječenju leukoplakije.

1.3.2. Sistemska primjena vitamina A

Vitamin A dolazi u dva oblika u kojima se može primjenjivati oralno; provitamin A (u tijelu se metabolizira u čisti vitamin A) i prethodno formirani vitamin A. Provitamin A (alfa i beta karoten) nalazi se u namirnicama biljnog podrijetla. Prethodno formirani vitamin A dobiva se iz namirnica životinjskog podrijetla. Izolirani vitamin A dolazi i u kapsulama za oralnu primjenu. Trenutačno preporučena dnevna doza vitamina A je 2700 IJ (38).

Davne 1988. godine Stich i njegovi suradnici napravili su istraživanje na skupini od 65 pacijenata s dijagnozom oralne leukoplakije koji su bili pušači duhana. Polovica pacijenata primala je 200,000 IJ vitamina A tjedno tijekom šest mjeseci, dok je druga polovica primala placebo. Rezultati su pokazali da je 57% pacijenata koji su uzimali vitamin A imalo pozitivan učinak i potpuni preventivni efekt za mogući razvoj nove lezije (broj spinoznih stanica bio je umanjen za 85%, polaritet bazalnih stanica smanjen je bio s 72,2% na 22,2%, subepidermalna infiltracija limfocita s početnih 66,7% smanjila se na 5,5%) (39). U kontrolnoj skupini, preko 21% pacijenata koji su primali placebo, razvili su barem jednu novu leziju.

1.3.3. Topikalna primjena vitamina A

Topikalna primjena vitamina A poznata je metoda u liječenju prekanceroznih lezija usne šupljine. U liječenju oralne leukoplakije koriste se već više od 50 godina. Postoje četiri generacije retinoida koji se koriste u liječenju različitih oboljenja (akne, psorijaza, oralne leukoplakija, oralni lihen). U vezi sa korištenjem retinoida vlada određena skeptičnost zbog nepoželjnih nuspojava i ograničenog terapijskog uspjeha (37–40).

Prednost topikalne primjene derivata retinoične kiseline je u tome što se može koristiti u velikim dozama bez veće štetnosti za organizam i takva primjena ima izrazito rijetke nuspojave (40). Lokalna topikalna primjena retinoida dokazano pomaže procesu smanjenja stupnja hiperkeratinizacije tkiva te ima protuupalni efekt. Mehanizam djelovanja retinoida temelji se na reguliranju proliferacije i diferencijacije stanica, aktivaciji tumorskih supresorskih gena, reguliranju imuno funkcija (aktivacije leukocita, otpuštanje protuupalnih citokina) te usporavanju abnormalnog rasta i diferencijacije keratinocita (41).

Topikalna primjena retinoida zahtijeva od pacijenta ustrajnost i upornost jer prilikom liječenja leziju/e je potrebno više puta dnevno premazivati u određeno doba dana. Nekada su lezije nešto teže dostupne za premazivanje, a i salivacija dodatno otežava postupak. Nuspojave su jako rijetke i pojavljuju se u obliku crvenila ili blage iritacije sluznice (37,42).

Lokalna primjena retinoida u liječenju oralne leukoplakije i drugih poremećaja keratinizacije, pokazala je da su rezultati zadovoljavajući, ali privremeni. Nakon prestanka terapije, obično vrlo brzo dolazi do recidiva (37).

Epstein i Gorsky na skupini od 26 pacijenata, koji su imali biopsijom potvrđenu leukoplakiju, tretirali su lezije sa 0.5% tretinoinom u obliku gela četiri puta na dan tijekom tri i pol godine. Prosječna dob pacijenata bila je 62 godine. Polovica ispitanika bili su pušači. Potpuni nestanak lezija prijavljen je kod 27%, a djelomični nestanak lezija kod 57% ispitanika. Zanimljiv podatak je da su ipak kod 50% ispitanika lezije recidivirale netom nakon prestanka tretiranja tretioninom. Nakon završetka terapije od tri i pol godine, kod deset ispitanika ponovljen je nalaz biopsije i uspoređen s početnim nalazom. Nije bilo promjene u stupnju displazije, osim kod troje ispitanika gdje je ustanovljen nešto niži stupanj displazije (40).

Slične rezultate pokazala je i studija Piatelli-a i suradnika iz iste godine. Na skupini od 10 ispitanika, s potvrđenom dijagnozom leukoplakije, topikalno su primjenjivali 0.1% 13-cis retinoičnu kiselinu (izotretinoin) u obliku gela. Gel se primjenjivao tri puta na dan u razdoblju od 4 mjeseca. Kod jednog pacijenta potvrđen je potpuni nestanak lezije, a kod ostatka ispitanika (90%) zabilježeno je smanjenje veličine lezije za 50% (43).

Spomenuta istraživanja vode do zaključka kako topikalna primjena derivata vitamina A ima ograničeni učinak u liječenju oralne leukoplakije. Potrebna su dodatna klinička istraživanja,

detaljnije utvrđivanje indikacija i stupnja razvoja leukoplakije kako bi se utvrdilo kada i kako je najbolje koristiti ovakvu vrstu terapije za moguće potpuno izlječenje oralne leukoplakije.

1.3.4. Kirurško liječenje leukoplakije

Kirurške metode uključuju eksciziju skalpelom, elektrokoagulaciju i lasere (CO_2 , Nd:YAG, diodni, Er,Cr:YSGG, Er:YAG). Konačno liječenje prekanceroznih lezija uključuje kirurško uklanjanje lezije, a prednost se daje laserskoj ablaciji zbog izrazite preciznosti lasera i brzog cijeljenja (44,45).

1.3.5. Ekscizija skalpelom

Upotreba skalpela u svakodnevnoj kirurškoj praksi izrazito je popularna zbog lagane primjene, preciznosti te minimalnog oštećenja tkiva. Međutim, upotreba skalpela ne osigurava dobru hemostazu, što je izrazito važno kod dobro prokrvljenog tkiva kao što je mekano tkivo usne šupljine (46). Prema Parkeru, svaka incizija mekog tkiva skalpelom izazvati će niz procesa koji će imati utjecaj na tkivo:

- Krvarenje; uglavnom su zahvaćene krvne žile malog promjera (arteriole, venule i kapilare)
- Tamponada; svrha je omogućavanje stvaranja krvnog ugruška, stabilizacija marginalnih rezova, stabilizacija i cijeljenje tkiva
- Mogućnost infekcije; prolaz bakterija u ranu i između šavova je neizbježan te postoji mogućnost kompromitiranja upalnog odgovora te izazivanja osjećaja boli i nelagode (47).

Danas se u liječenju leukoplakije sve više koriste laseri zbog svoje izrazite preciznosti, izravne sposobnosti koagulacije, čime se omogućava pregledno radno polje i smanjuje se mogućnost nastanka infekcije.

1.4. Laseri

Još je davne 1917. godine u svom radu «On the Quantum Theory of Radiation» Albert Einstein dao teorijski koncept i predvidio izum lasera i njegove preteče masera. Maser je uređaj koji radi na jednak način kao i laser, ali u drugom frekvencijskom području. Maser je izvor mikrovalova, dok je laser izvor elektromagnetskih valova u infracrvenom i vidljivom dijelu spektra.

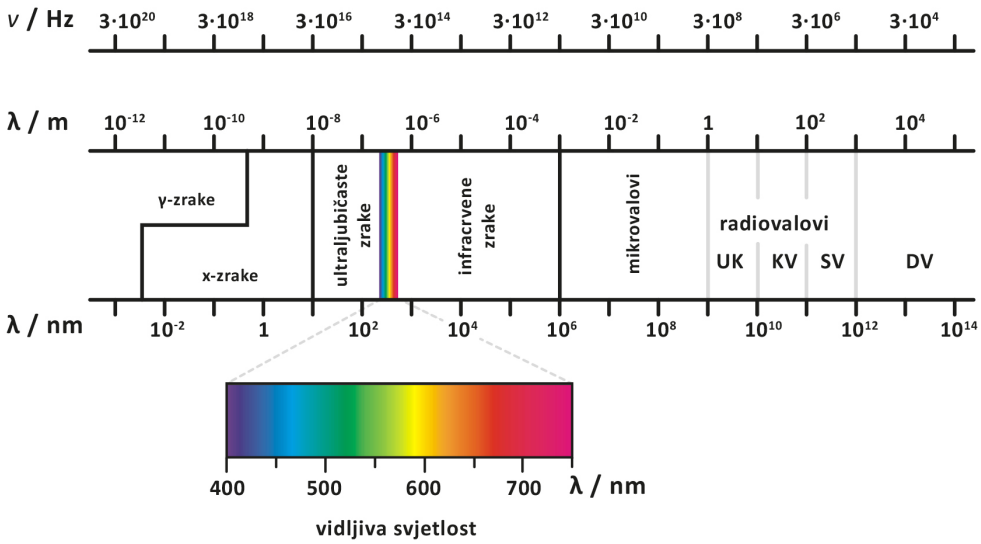
Pretekavši nekoliko izvrsnih eksperimentalnih grupa, prvi laser napravio je 1960. godine Theodore H. Maiman zaposlen na Huges Research Laboratorie Malibu, Kaliforniji. Njegov je laser emitirao svjetlost valne duljine 694 nm u pulsnom režimu, a lasersku emisiju postigao je stimuliranom emisijom iz rubinskog kristala pobuđenog svjetlosnom lampom. Nakon toga, laseri se počinju naveliko proizvoditi u eksperimentalnim laboratorijima širom svijeta, dok konačno razvojem tehnologije danas nastaje prava laserska revolucija (44).

LASER je akronim za izraz na engleskom jeziku "*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*", što bi na hrvatskom jeziku bilo prevedeno kao "Pojačanje svjetlosti s pomoću stimulirane emisije zračenja". Sam proces se pokreće stimuliranjem ekscitiranog atoma i emitiranjem fotona prije nego sve krene dalje spontano. Na to se nadalje nadovezuju reakcije jedna za drugom, gdje jedna stimulacija i emitiranje fotona stimulira drugi atom i tako redom. Laseri, za razliku od prirodnog svjetla, mogu koncentrirati svjetlosnu energiju na puno manjoj energetskoj razini, što rezultira jakim efektom na ciljnom mjesta u tkivu (45).

Lasersko zračenje karakterizira koherentnost, usmjerenost i monokromatičnost. Koherentno zračenje je ono zračenje kod kojega svi svjetlosni valovi od kojih je ono sastavljeno titraju u fazi (svi su događaji sinkronizirani). Laserska zraka je usmjerena, dakle zračenje se rasprostire samo u relativno uzak prostorni kut pa su i udaljenosti rasprostiranja takvog zračenja velike. Nadalje, lasersko zračenje je monokromatsko, tj. sastoji se od relativno uskog frekventnog spektra ili se može reći samo od jedne boje.

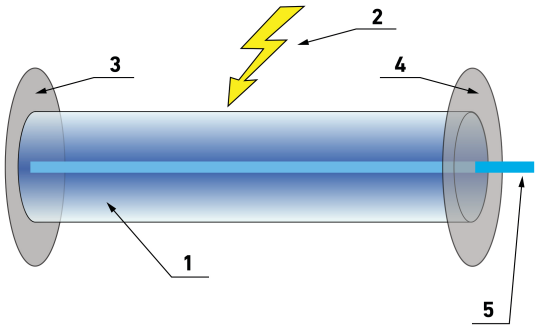
Lasere razlikujemo po različitim aktivnim laserskim medijima u kojima se stvara lasersko zračenje, što određuje osnovna svojstva emitiranog zračenja (frekvenciju, spektralnu poluširinu, snagu itd.). Aktivni laserski medij može biti plin pa tada govorimo o plinskim laserima (He-Ne, Ar, Xe, CO_2, N_2), kristal (Ti-safir, Nd:YAG), organska boja, egzimerna molekula ili poluvodič (diodni ili elektronski laseri). S obzirom na raspodjelu emitiranog zračenja u vremenu, lasere dijelimo na kontinuirane i pulsne. Kod kontinuiranih lasera svjetlost

je konstantna u vremenu, dok se kod pulsnih lasera svjetlost periodički mijenja u vremenu. Zbog tromosti našeg oka, u slučajevima velike repeticije pulseva teško je razlučiti pojedine pulseve, pa nam se pulsni laseri čine kontinuiranim (48).



Slika 1. Spektar elektromagnetskog zračenja

Laserska jedinica ili komora sastoji se od tri osnovna dijela: laserskog medija, ekscitacijskog mehanizma i povratnog mehanizma (Slika 2.).



Slika 2. Shematski prikaz lasera (1-laserski medij, 2- ekscitacijski mehanizam, 3- potpuno reflektirajuće zrcalo, 4- djelomično reflektirajuće zrcalo, 5- izlazna laserska zraka)

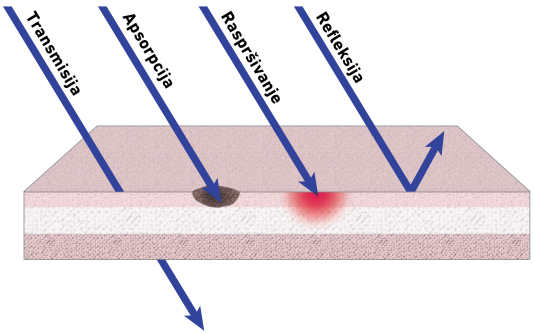
Parametri koji definiraju rad lasera su valna duljina, energija lasera, snaga lasera, vrijeme ekspozicije i vrsta zračenja.

Valna duljina (m) je udaljenost između najbližih točaka vala koje imaju istu fazu titranja i obrnuto je proporcionalna frekvenciji (Hz), tj. učestalošću prolaženja vala prostorom u jednoj sekundi.

Energija (J) je sposobnost obavljanja rada i o njoj ovisi snaga lasera (W). Snaga izlaznog snopa laserske zrake pri radu određuje se ovisno o indikacijama i vrsti lasera. Pojam gustoće snage ili intenziteta se definira kao koncentracija snage lasera u određenom prostoru (W/m^2).Vrijeme ekspozicije je duljina obasjavanja tkiva laserskom zrakom i mjeri se u sekundama (s) (49).

Termin forma vala se koristi u opisivanju zraka koje laser emitira. Tako razlikujemo standardni laser s kontinuiranim ispuštanjem zraka te pulsirajuće lasere koji imaju dvije različite opcije: prva, slobodni puls, u kojoj se pulsacije izvode unutar lasera te druga, isprekidani puls, u kojoj se kontinuirana zraka isprekida u različitim razmacima. Laserska zraka se u interakciji s tkivom

može ponašati na 4 načina: može biti reflektiran, propušten, raspršen i apsorbiran u tkivo (45,50) (Slika 3).



Slika 3. Interakcija lasera sa biološkim tkivom

Apsorpcijom tkivo preuzima energiju zrake i cilj je djelovanja lasera na biološko tkivo. Apsorpcija je uvjetovana osobinama ciljanog tkiva te valnom duljinom i načinom rada lasera (51–53). Sastav tkiva i sadržaj kromofora uvjetuju apsorpcijske karakteristike tkiva. Kromofori su ciljno mjesto za lasersku zraku i ovise o valnoj duljini. Osnovni kromofori su: voda, proteini, melanin, hemoglobin i hidroksiapatit (54).

Važno je znati da, ako se želi djelovati na određeno tkivo laserom, potrebno je odabrati valnu duljinu koju apsorbiraju kromofori koji se nalaze u ciljanom tkivu.

U Tablici 1. prikazane su valne duljine svih lasera koji se koriste u liječenju prekanceroznih lezije usne šupljine.

Tablica 1. Valne duljine lasera koji se upotrebljavaju u liječenju leukoplakije

LASER	**VALNA DULJINA**
Diodni	810-980nm
CO_2	10,600 nm
Nd:YAG	1,064nm
Er:YAG	2940nm
Er,Cr:YSGG	2780 nm

Važno je naglasiti ekstremnu učinkovitost i prednost kliničke upotrebe lasera u terapiji mekih tkiva. Glavni princip biomodulacije stanica laserskom terapijom je obasjavanje (iradijacija) na specifičnoj valnoj duljini te mogućnost promjene ponašanja stanice djelujući na njezine mitohondrije ili na membranu kalijevih kanala proizvodnjom povećanog metabolizma i proliferacije stanica. Ovi efekti povećavaju sposobnost koagulacije i osebujan mehanizam cijeljenja (46). Kad započne "rezanje" tkiva, toplina koju stvara laser zatvara male krvne i limfne žile, čime se reducira i eliminira nastanak krvarenja i otekline. Plazma i denaturirani proteini izlaze na površinu stvarajući ugrušak čija je uloga zaštiti ranu od djelovanja bakterija (55).

Najvažnije djelovanje laserske energije na samu stanicu je povećanje adenozin trifosfata (ATP-a), "goriva" stanice, koji se proizvodi u mitohondrijima. Lasersko svijetlo razdvaja natrijeve okside i citokrom c-oksidazu na kraju Krebsovog ciklusa, omogućujući da se nastavi daljnje stvaranje ATP-a. To rezultira obnovom stanice i uspostavljanjem njezine normalne funkcije (56).

Izostanak krvarenja tijekom i nakon zahvata smanjuje postoperativnu oteklinu i nelagodu, a izostanak šavova omogućava brže cijeljenje rane bez ožiljkastog tkiva.

1.4.1. CO_2 laseri

CO_2 laser jedan je od najranije izumljenih plinskih lasera davne 1964.-e godine i upravo je ovaj laser bio prvi ikada korišten na području stomatologije, sredinom 80-ih godina. Danas, nakon više od 25 godina, to je i dalje najčešće korišteni laser u oralnoj kirurgiji. CO_2 laseri imaju valnu duljinu 10,600 nm koja omogućava mekom tkivu usne šupljine maksimalnu apsorpciju energije (57,58). Upotreba CO_2 lasera za terapiju prekanceroznih lezija u literaturi je najčešće uspoređivana s terapijom istih lezija upotrebom skalpela. U periodu od 1976. i 2001. godine, 200 ispitanika s klinički i patohistološki potvrđenom dijagnozom leukoplakije, tretirano je CO_2 laserom. Ukupan broj lezija iznosio je 282. Period postoperativnog praćenja bio je 25 godina. Rezultati su pokazali da je je 89% lezija bilo potpuno izliječeno, 9.9% lezija recidiviralo je u razdoblju između 5 mjeseci i 14 godina, a unutar dvije godine 1.1% lezija razvilo se u karcinom. Nije bila dokazana povezanost između kliničke i histološke klasifikacije lezija s pojavom recidiva. Postotak izliječenih prekanceroznih lezija u ovom istraživanju daje ohrabrujuće rezultate te pokazuje kako je CO_2 laser dobra metoda izbora za liječenje ovakvih vrsta lezija (59). Nedavne studije, potvrdile su rezultate ovog istraživanja, uz 70% i 64% potpuno izliječenih lezija te stopom maligne transformacije od 10.4% (60,61). Literatura iz područja oralne i maksilofacijalne kirurgije podupire upotrebu CO_2 lasera u liječenju prekanceroznih lezija usne šupljine. Rezultati postoperativnog praćenja usporedivi su s drugim kirurškim metodama.

1.4.2. Nd:YAG laser

Nd:YAG je laser s krutom jezgrom. Sastoji se od štapića itrij-aluminijevog garneta (YAG) dopiranog s atomima neodimija (Nd). Aktivni mediji ovog lasera su trostruko ionizirani ioni neomidija, Nd^{3+}. Ovo je četverostupanjski laser koji emitira zračenje od 1064nm, a može se prilagoditi na 940nm, 1120nm,1320nm i 1440nm (62).

Nd:YAG laseri danas se u dentalnoj medicini najčešće koriste za dezinfekciju korijenskih kanala, uklanjanje zaostatnog sloja, terapiju vaskularnih lezija i raznih parodontoloških stanja, međutim svoju primjenu pronašli su i u terapiji premalignih lezija usne šupljine (63). Kako bi se pokazala njihova učinkovitost, u raznim istraživanjima uspoređivani su s već dobro poznatim CO_2 laserima te standardnom tehnikom ekscizije skalpelom. Rezultati dosadašnjih studija, liječenja leukoplakije Nd:YAG laserima pokazuju dobre rezultate. Studija Viveka i suradnika

s razdobljem postoperativnog praćenja od tri godine, pokazuje 90%-tnu uspješnost u liječenju leukoplakičnih lezija. U studiju je bilo uključeno 28 pacijenata. Nisu zabilježene nikakve nuspojave za vrijeme trajanja zahvata ni u postoperativnom razdoblju praćenja ispitanika (64). Somdipto i suradnici svojim istraživanjem su potvrdili da liječenje leukoplakije Nd:YAG laserom može spriječiti pretvorbu leukoplakije u kanceroznu leziju. Na uzorku od 42 ispitanika, s potvrđenom dijagnozom leukoplakije, u postoperativnom razdoblju praćenja pacijenata od dvije godine nije prijavljen niti jedan slučaj recidiva niti pretvorbe u kancerogenu leziju (65). Uspoređujući učinkovitost Nd:YAG lasera s konvencionalnom metodom ekscizije skalpelom i najčešće upotrebljavanog CO_2 lasera došlo se do zaključka da je Nd:YAG laser jednako učinkovita metoda liječenja prekanceroznih lezija kao i CO_2 laser. Prednost upotrebe Nd:YAG lasera nad upotrebom skalpela je značajno smanjena količina krvarenja tijekom zahvata te ubrzano cijeljenje tkiva (65, 66).

1.4.3. Diodni laser

Devedesetih godine diodni laseri uvode se u primjenu u stomatologiji i od tada se smatraju vrlo važnim instrumentom s brojnim primjenama (67). To su laseri valne duljine u rasponu od 630nm do 980nm u kontinuiranom ili pulsirajućem načinu rada. Pokazuju visoku razinu apsorpcije u tkivima pigmentiranim hemoglobinom, melaninom i kolagenim kromoforima, a nisku apsorpciju za tvrda zubna tkiva (68). Iako su dostupne samo dvije studije, s vrlo kratkim periodom postoperativnog praćenja od samo 6 mjeseci, liječenja leukoplakičnih lezija diodnim laserima, navedene studije pokazale su dobre rezultate (69, 70). Iako su se pokazali kao uvjerljivo terapeutsko sredstvo u liječenje prekanceroznih lezija, diodni laseri prilikom tretiranja lezija promjera manjeg od 3mm izazivaju ozbiljna termalna oštećenja. Sugerirano je kako bi lezije koje se tretiraju trebale biti minimalnog promjera 5mm kako bi se izbjegli neželjeni efekti (71).

1.4.4. Er:YAG laser

Valna duljina Er:YAG lasera (2, 94 μm) je vrlo blizu apsorpcijskog maksimuma vode (3 μm), hidroksiapatita i kolagena što omogućuje njegovu odličnu učinkovitost na tvrdim zubnim tkivima i primjenu za meka tkiva usne šupljine.

Od dostupnih ablativnih lasera posebno se ističe Er:YAG laser (veliku stupanj apsorpcije u vodi). Najnovija tehnologija laserske kirurgije omogućava iznimno preciznu ablaciju ili eksciziju lezije upotrebom kompjuterski, automatski navođene laserske zrake unutar prethodno precizno i individualno određenih granica uz primjenu Quantum Square Pulse (QSP) moda. Laser nudi više oblika radnog polja, krug, pravokutnik ili šesterokut i na temelju veličine i oblika lezije odabire se oblik radnog polja. Za bezkontaktni način rada posebno je konstruiran artikulirajući nastavak (X-Runner) koji se po uputama drži 15mm udaljen od površine lezije. Er:YAG laser emitira svjetlost valne duljine 2940nm, što spada u područje infracrvene svjetlosti.

Upotreba ovog lasera, kao metode izbora za liječenje prekanceroznih leukoplakičnih lezija, do sada je zabilježena u samo tri kliničke studije.

Dvije studije pokazale su kako je Er:YAG laser opravdan kao metoda izbora u liječenju leukoplakije (72,73). Uspoređujući konačan ishod tretiranja 58 leukoplakičnih lezija klasičnom metodom uklanjanja skalpelom, a 59 lezija Er:YAG laserom, nakon 5 godina postoperativnog praćenja, Arduino i njegovi suradnici nisu zabilježili nikakve statistički značajne razlike u pojavi recidiva ili malignog alteriranja lezija između dviju ispitanih skupina (74).

1.4.5. Er,Cr:YSGG laser

Erbij, kromij, skandij, galij i garnet (Er,Cr:YSGG) laser predstavljen je na tržištu 1997. godine. Dizajniran je za kliničku primjenu u stomatologiji i oralnoj kirurgiji. Stvarni proces učinka lasera se odvija na Er ionu Er3+. Dva domaćinska kristala koja se sastoje od itrija, aluminija i garneta (Y3A5012) i itrij, skandij, galij i garnet (Y3Sc2Ga3O12) su dodani erbiju.

Zbog svojih karakteristika ovaj se laser smatra prvenstveno laserom za tvrda tkiva. Međutim, emitirane laserske zrake Er,Cr:YSGG lasera, jako se dobro upijaju u vodi pa je našao svoju primjenu i u terapiji mekih tkiva usne šupljine. Kolagen, hidroksiapatit i voda dobro upijaju energiju koju ovaj laser emitira, što mu omogućuje da reže meka tkiva, zubnu caklinu i kost. Ovaj laser ima mogućnost kontaktnog i bezkontaktnog načina rada. U bezkontaktnom načinu rada, incizija je vrlo slična klasičnoj inciziji skalpelom bez mogućnosti uspostavljanja hemostaze. U kontaktnom načinu rada, prilikom oblikovanja mekog tkiva postiže se zadovoljavajuća hemostaza (75).

Dosadašnja iskustva kliničara kažu da ovaj laser pruža visoku razinu kontrole izvođenja zahvata, učinkovitosti i veliki izbor dodatne opreme (76–78). Može se reći da je ovaj tip lasera postavio nove standarde za kliničke performanse.

S obzirom da je ovaj laser relativno novi na tržištu, za sada je dostupno samo jedno istraživanje u liječenju leukoplakičnih lezija ovim laserom i jedno istraživanje u kojem je komparirana učinkovitost diodnog lasera i Er,Cr:YSGG lasera u liječenju leukoplakija (79).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Svrha rada

Svrha ovog rada bila je međusobno usporediti učinkovitost Er:YAG i Er,Cr:YSGG ablativnih lasera, na temelju subjektivnih (postoperativna bol, kvaliteta života) i objektivnih postoperativnih parametara (cijeljenje, pojava recidiva).

2.2. Hipoteze

1. Er,Cr:YSGG laser nije učinkovitiji od Er:YAG lasera u liječenju oralne leukoplakije
2. Nema razlike u pojavi recidiva nakon terapije Er:YAG i Er,Cr:YSGG laserom
3. Nema razlike u razini postoperativne boli nakon terapije Er:YAG i Er,Cr:YSGG laserom
4. Nema razlike u postoperativnoj kvaliteti života nakon terapije Er;YAG i Er,Cr:YSGG laserom
5. Nema razlike u učestalosti pojave recidiva između muškaraca i žena
6. Nema korelacije između pojave recidiva i lokalizacije tretiranih lezija

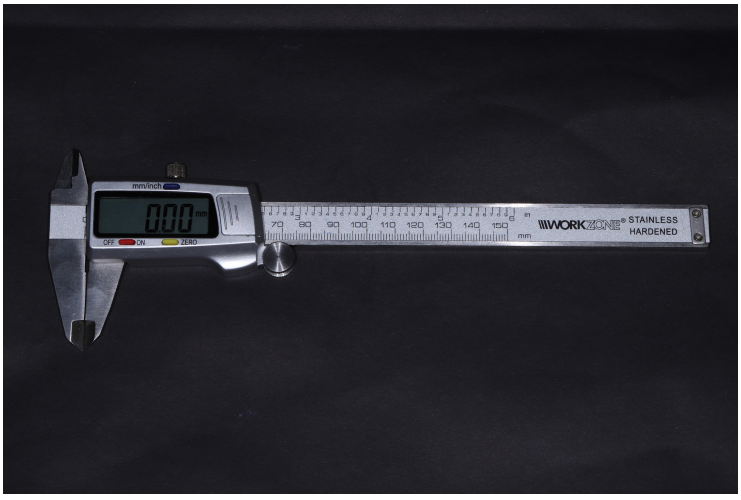
3. ISPITANICI I POSTUPCI

U studiju su bila uključena ukupno 54 ispitanika (38 žena i 16 muškaraca) kojima je uzet uzorak za patohistološku dijagnozu na Zavodu za oralnu medicinu ili na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, a kojima je kliničkim pregledom bila verificirana dijagnoza homogene leukoplakije tipa simpleks.

Prije uključenja u studiju, lezije bolesnika šest mjeseci su tretirane konvencionalnom lokalnom primjenom 1%-tnog topikalnog izotretionina pomiješanog s orobazom u jednakom omjer (Roaccutane®, Hoffman-La Roche i Orobase®, ConvaTec) tri puta na dan. Svi bolesnici bili su refraktorni na lokalnu terapiju, sve lezije i dalje su bile prisutne u istoj veličini kao i na početku tretmana. Imunokompromitirani pacijenti, pacijenti na supresivnoj terapiji, onkološki bolesnici, HIV+ bolesnici te bolesnici kojima je prethodno dijagnosticiran i tretiran bilo koji drugi tip oralnog karcinoma, nisu bili uključeni u studiju.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta u Zagrebu (016/2015).

Svaki pacijent imao je svoj jedinstveni medicinski karton u kojem je bila zabilježena dob i spol ispitanika, točna lokalizacija lezije, promjer lezije, pojava recidiva, datum prve ablacije i datum eventualne druge i treće ablacije, VAS skala postoperativne boli te navike konzumacije alkohola i upotrebe duhana (broj cigareta na dnevnoj bazi). Veličina svake pojedinačne lezije bila je izmjerena digitalnom pomičnom mjerkom (Caliper-Digital; WorkZone, Aldi, US) (Slika 4.) i izražena u milimetrima. Konačna brojka zaokružena je na dvije decimale.



Slika 4. Digitalna pomična mjerka

Prije samog zahvata pacijenti su bili obaviješteni o načinu provođenja postupka, djelovanju lasera, indikacijama i kontraindikacijama terapije i na temelju dobivenih informacija uručen im je obrazac informiranog pristanka (Prilog 1.), koji su potpisali i time potvrdili dobrovoljni pristanak na liječenje.

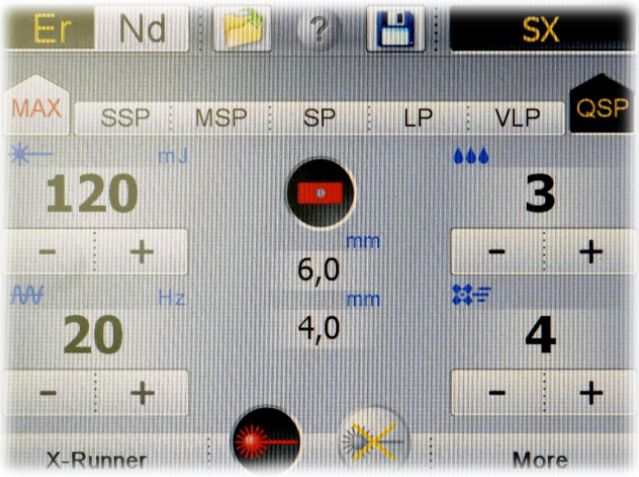
Nasumičnim odabirom pacijenti su bili nasumično podijeljeni su u dvije skupine. U prvoj skupini 27 ispitanika tretirano je ablativnim Er:YAG laserom, dok je u drugoj skupini isti broj ispitanika tretiran također ablativnim Er,Cr:YSGG laserom. Prije samog zahvata, u obje skupini ispitanicima je tretirano područje anestezirano lokalnim anestetikom artikainom (Ubistesin 2%, 3M ESPE, Seefeld, Njemačka) u maksimalnoj količini od 1ml, u obliku infiltracijske lokalne anestezije.

Tijekom rada s oba lasera, strogo su se poštivale upute o mjerama opreza i zaštiti medicinskog osoblja prema uputi proizvođača (korištene su zaštitne naočale za terapeuta i bolesnika). Operater koji je vršio kiruršku terapiju imao je više od 5 godina specijalističkog radnog iskustva na Zavodu za oralnu kirurgiju i licenciranog rada s laserima. Kiruršku terapiju laserima kod svakog pacijenta obavljao je uvijek isti operater, a drugi neovisni terapeut evaluaciju njihovog kliničkog i postoperativnog stanja.

U prvoj skupini ispitanika leukoplakične lezije bile su tretirane Er:YAG laserom (LightWalker AT, Fotona, Slovenija, 2013) (Slika 5). Laser se koristio u digitalno navođenom bezkontaktnom načinu rada s posebnom konstruiranim artikulirajućim nastavkom (X-Runner) u QSP modu rada (Slika 6). Postavke lasera bile su slijedeće: energija 120mJ, pulsni mod QSP (Quantum Square Pulse), frekvencija od 20Hz te razina vodenog hlađenja u kontinuiranom spreju od 10ml/min. Oblik radnog polja lasera krug, pravokutnik ili šesterokut, bio je odabran na temelju veličine i oblika tretirane lezije. Izgled zaslona lasera sa pravilno postavljenih postavkama za tretiranje leukoplakične lezije prikazana je na slici 7. Radni nastavak lasera, X-Runner tip nastavka, bio je udaljen 15mm od površine lezije. Prilikom svakog zahvata u karton pacijenata također je bio zabilježen broj ablacija potrebnih za uklanjanje svake pojedinačne lezije.

Slika 5. Er:YAG laser (LightWalker AT, dozvolom tvrtke Fotona, Slovenija, 2013.)

Slika 6. X-Runner radni nastavak (dozvolom tvrtke Fotona, Slovenija, 2013.)



Slika 7. Izgled zaslona Er:YAG lasera s postavkama za leukoplakiju (ljubaznošću prof.dr.sc. Dragane Gabrić)

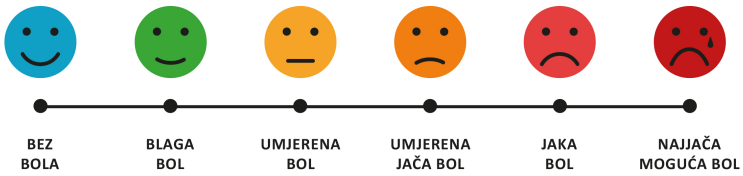
U drugoj skupini ispitanika leukoplakične lezije bile su tretirane Er;Cr:YSGG ablativnim laserom (WaterLase iPlus, Biolase LTD,USA) (Slika 8). Laser se koristio u kontaktnom načinu rada sa slijedećim postavkama: snaga 2,5W, frekvencija 50Hz, energija 50mJ, a omjer vode i zraka iznosio je 2:4. Za kontaktni način rada izabran je bio safirni tip MT-4 (Slika 9) dijametra 0,4mm, površine 0,0016cm^2, čija širina reza iznosi 03,3mm. Pri ovim postavkama fluenca je iznosila 31,25J/cm^2, a dubina prodiranja u meko tkivo 0,2-0,3mm.

Slika 8. Er;Cr:YSGG laser (WaterLase iPlus Er,Cr:YSGG, dozvolom tvrtke DE-EL, Hrvatska, 2016.)

Slika 9. Safirni tip MT-4 (dozvolom tvrtke Biolase, Hrvatska)

Nakon svakog zahvata ablacije i reablacije, svakom pacijentu uručene su identične detaljne postoperativne upute. Kontrole ispitanika provodile su se postoperativno nakon sedam, četrnaest, dvadeset i osam, pedeset i četiri dana, 6 mjeseci te nakon godinu dana i šest mjeseci. Na kontrolnim pregledima bili su evaluirani eventualni recidivi, recidivirajuće lezije su ponovno izmjerene i uspoređene s početnim nalazom. U slučaju pojave recidiva lezije su ponovno tretirane na isti način kao i prvi puta u svrhu potpunog uklanjanja oralne leukoplakije. Glavni kriterij za procjenu učinkovitosti lasera bila je pojava recidiva na kontrolnim pregledima nakon 6 mjeseci te jednu godinu i šest mjeseci.

Svaki bolesnik nakon zahvata vodio je vlastiti dnevnik gdje je 1., 2., 3. i 7. dana ispunjavao upitnik o razini postoperativne boli, vizualnu analognu skalu (VAS) (Slika 10), u kojoj se bol definira stupnjevima od 0 do 10, gdje 0 označava potpuni izostanak boli, a 10 najjači intenzitet boli. Bolesnici su na prvoj kontroli, koja se provodila sedmi dan nakon zahvata i na drugoj kontroli, četrnaesti dan nakon zahvata, ispunjavali Upitnik o kvaliteti života (Oral Health Impact, OHIP-CRO14), gdje su davali informacije o utjecaju kirurškog zahvata na kvalitetu postoperativnog života kroz četrnaest pitanja, a kroz svako pitanje bolesnik je procjenjivao poteškoće prema Likertovoj skali (0- nema problema; 4-najveći mogući problem) (Prilog 2.). Prilikom kontrole osmog tjedna nakon kirurškog zahvata, ukoliko nije postojao recidiv, bolesnik je bio upućen na buduće redovne kontrole na Zavod za oralnu medicinu.



Slika 10. Vizualna analogna skala

Statistička analiza je napravljena pomoću statističkog paketa SAS na Windows platformi. Fisherov egzaktni test korišten je za analizu danih podataka u usporedbi diskretnih obilježja te multivarijatna analiza varijance (MANOVA) s tri klasifikacijske varijable za usporedbu neprekidnih obilježja. Klasifikacijske varijable (faktori) su bili laser (Er,Cr:YSGG i Er:YAG), spol i pojava recidiva. Korelacija između pojedinih varijabli izražavala se Pearsonovim koeficijentom korelacije (R). Vrijednosti p manje od 0.05 ($p<0.05$) smatrale su se statistički značajnima.

4. REZULTATI

4.1. Statistički testovi

Fisherov egzaktni test korišten je kao glavni test za analizu svih podataka u usporedbi diskretnih obilježja.

4.1.1. Analiza diskretnih obilježja

U prvom koraku je napravljena analiza diskretnih podataka. Rezultati su prikazani u Tablici 2. U istraživanju je sudjelovalo 16 muškaraca i 38 žena. Iako je u grupi tretiranoj s Er,Cr:YSGG laserom bilo nešto više muškaraca (tj. manje žena), nego u grupi tretiranoj s Er:YAG laserom, razlika u spolnoj strukturi između ove dvije grupe nije bila statistički značajna (p=0,37 za Fisherov egzaktni test). Udio pušača u uzorku je bio 64.8% i taj udio je bio podjednak u obje grupe.

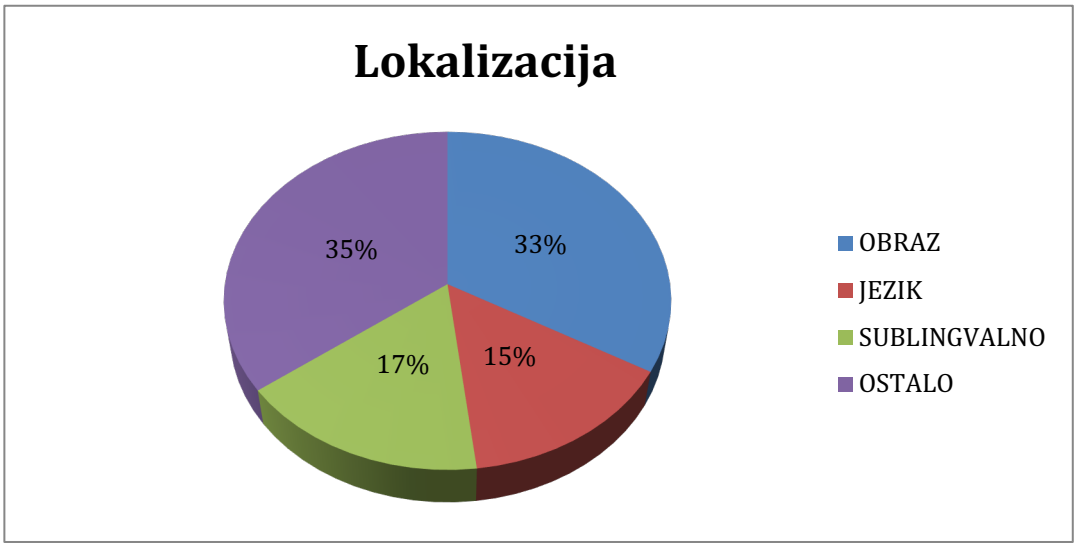
Tablica 2. Analiza diskretnih obilježja

	Ukupno		**Laser**					**Spol**					**Recidiv**				
			ErCrYSGG		ErYAG		p*	Muški		Ženski		p*	Ne		Da		p*
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Spol																	
Muški	16	29,6	6	22,2	10	37,0	0,37						5	17,2	11	44,0	**0,041**
Ženski	38	70,4	21	77,8	17	63,0							24	82,8	14	56,0	
Pušenje																	
Ne	35	64,8	17	63,0	18	66,7	1,00	9	56,3	26	68,4	0,53	17	58,6	18	72,0	0,40
Da	19	35,2	10	37,0	9	33,3		7	43,8	12	31,6		12	41,4	7	28,0	
Lokalizacija																	
Obraz	18	33,3	7	25,9	11	40,7	0,17	14	87,5	4	10,5	**0,0000**	6	20,7	12	48,0	**0,0081**
Jezik	8	14,8	2	7,4	6	22,2		0	0,0	8	21,1		2	6,9	6	24,0	
Sublingvalno	9	16,7	6	22,2	3	11,1		1	6,3	8	21,1		8	27,6	1	4,0	
Ostalo	19	35,2	12	44,4	7	25,9		1	6,3	18	47,4		13	44,8	6	24,0	
Lokalizacija - strana																	
Desno	27	50,0	16	59,3	11	40,7	0,17	8	50,0	19	50,0	1,00	18	62,1	9	36,0	0,055
Lijevo	27	50,0	11	40,7	16	59,3		8	50,0	19	50,0		11	37,9	16	64,0	
Recidiv																	
Ne	29	53,7	22	81,5	7	25,9	**0,0001**	5	31,3	24	63,2	**0,041**					
Da	25	46,3	5	18,5	20	74,1		11	68,8	14	36,8						
Broj ablacija																	
do 10	34	63,0	27	100,0	7	25,9	**0,0000**	10	62,5	24	63,2	0,096	23	79,3	11	44,0	**0,024**
11 do 20	16	29,6	0	0,0	16	59,3		3	18,8	13	34,2		5	17,2	11	44,0	
21+	4	7,4	0	0,0	4	14,8		3	18,8	1	2,6		1	3,4	3	12,0	
* p-vrijednost za Fisherov egzaktni test																	

4.1.2. Lokalizacija lezija

U obje grupe ispitanika lokalizacija lezija u najvećem postotku (35,2%) nađena je se na lokalizaciji "ostalo", kao što su nepce, alveolarni greben i drugo, na obrazu u 33,3% slučajeva, u sublingvalnom području u 16,7% slučajeva, a na jeziku se nalazilo 14,8% lezija (Slika 11).

U grupi tretiranoj s Er:YAG laserom lezije su se najčešće nalazile na obrazu, dok se u grupi tretiranoj s Er,Cr:YSGG laserom lezija najčešće nalazila na lokacijama 'ostalo'. Međutim, u lokacijama pojavljivanja lezija nije bilo statistički značajne razlike između ove dvije grupe (p=1,00). Lezija se s istom učestalošću nalazila na lijevoj i desnoj strani bez obzira na vrstu korištenog lasera (p=0,17). Kod muškaraca se lezija najčešće pojavljivala na obrazu (87,5 %), dok je kod žena najčešća lokacija bila 'ostalo' (47,4 %). Razlika u lokalizaciji lezije, s obzirom na spol, u obje ispitivane skupine je bila statistički značajna (p<0,0001). Lezije su bile jednako distribuirane na lijevoj i desnoj strani i kod muškaraca i kod žena.



Slika 11. Raspodjela svih ispitanika prema lokalizaciji lezije

4.1.3. Broj ablacija

Broj ablacija potreban za uklanjanje lezije je bio znatno manji u slučajevima korištenja Er,Cr:YSGG lasera. Kod svih bolesnika tretiranim Er,Cr:YSGG laserom broj ablacija je bio manji od 10 (najveći broj ablacija je bio 4), obzirom na korišteni kontaktni način rada. Ova razlika je bila statistički značajna (p<0,0001). Nije nađena statistički značajna povezanost između broja ablacija i spola ispitanika (p=0,096).

4.1.4. Diskretna obilježja za Er:YAG i Er,Cr:YSGG laser

U grupi bolesnika tretiranih Er:YAG laserom nađena je statistički značajna razlika u lokalizaciji lezija obzirom na spol. Kod muškaraca je lezija u 100% slučajeva bila lokalizirana na obrazu, dok je kod žena na istoj lokaciji lezija zabilježena u samo 5,9% slučajeva (p<0,0001). Statistički značajna razlika uočena je također u učestalosti pojave recidiva na obrazu između muškaraca i žena. Kod muškaraca je recidiv zabilježen u 45% slučajeva, a kod žena u 55% slučajeva (p=0,0045). Rezultati su prikazani u Tablici 3.

U grupi ispitanika tretiranih Er,Cr:YSGG laserom značajna je bila razlika u udjelu pušača među muškarcima i ženama, 83,3% muških i 23,8% ženskih pušača (p=0,015). Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Tablica 3. Prikaz diskretnih obilježja za Er:YAG laser

	Ukupno		**Spol**					**Recidiv**				
			Muški		Ženski		p*	Ne		Da		p*
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Spol												
Muški	10	37,0						1	14,3	9	45,0	0,20
Ženski	17	63,0						6	85,7	11	55,0	
Pušenje												
Ne	18	66,7	8	80,0	10	58,8	0,41	3	42,9	15	75,0	0,18
Da	9	33,3	2	20,0	7	41,2		4	57,1	5	25,0	
Lokalizacija												
Obraz	11	40,7	10	100,0	1	5,9	**0,0000**	1	14,3	10	50,0	**0,0045**
Jezik	6	22,2	0	0,0	6	35,3		0	0,0	6	30,0	
Sublingvalno	3	11,1	0	0,0	3	17,6		3	42,9	0	0,0	
Ostalo	7	25,9	0	0,0	7	41,2		3	42,9	4	20,0	
Lokalizacija - strana												
Desno	11	40,7	5	50,0	6	35,3	0,69	3	42,9	8	40,0	1,00
Lijevo	16	59,3	5	50,0	11	64,7		4	57,1	12	60,0	
Recidiv												
Ne	7	25,9	1	10,0	6	35,3	0,20					
Da	20	74,1	9	90,0	11	64,7						
Broj ablacija												
do 10	7	25,9	4	40,0	3	17,6	0,056	1	14,3	6	30,0	0,83
10 do 20	16	59,3	3	30,0	13	76,5		5	71,4	11	55,0	
više od 20	4	14,8	3	30,0	1	5,9		1	14,3	3	15,0	
* p-vrijednost za Fisherov egzaktni test												

Tablica 4. Prikaz diskretnih obilježja za Er,Cr:YSGG laser

	Ukupno		Spol					Recidiv				
			Muški		Ženski		p*	Ne		Da		p*
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Spol												
Muški	6	22,2						4	18,2	2	40,0	0,30
Ženski	21	77,8						18	81,8	3	60,0	
Pušenje												
Ne	17	63,0	1	16,7	16	76,2	0,015	14	63,6	3	60,0	1,00
Da	10	37,0	5	83,3	5	23,8		8	36,4	2	40,0	
Lokalizacija												
Obraz	7	25,9	4	66,7	3	14,3	0,085	5	22,7	2	40,0	0,89
Jezik	2	7,4	0	0,0	2	9,5		2	9,1	0	0,0	
Sublingvalno	6	22,2	1	16,7	5	23,8		5	22,7	1	20,0	
Ostalo	12	44,4	1	16,7	11	52,4		10	45,5	2	40,0	
Lokalizacija - strana												
Desno	16	59,3	3	50,0	13	61,9	0,72	15	68,2	1	20,0	0,094
Lijevo	10	37,0	3	50,0	7	33,3		6	27,3	4	80,0	
Recidiv												
Ne	22	81,5	4	66,7	18	85,7	0,30					
Da	5	18,5	2	33,3	3	14,3						
Broj ablacija												
do 10	27	100,0	6	100,0	21	100,0	0,30	22	100,0	5	100,0	1,00
10 do 20	0	0,0	0	0,0	0	0,0		0	0,0	0	0,0	
više od 20	0	0,0	0	0,0	0	0,0		0	0,0	0	0,0	
* p-vrijednost za Fisherov egzaktni test												

4.1.5. Rezultati MANOVA analize

Rezultat MANOVA testa prikazan je u Tablici 5. Pripadna p-vrijednost za Wilksovu lambdu pokazuje da su svi faktori bili značajni ($p<0,0001$ za laser, $p<0,0001$ za spol i $p=0.0006$ za recidiv). Ujedno su značajne i sve interakcije.

Pojedinačna ANOVA analiza na pojedinim obilježjima (Tablica 5.1.) pokazala je da razlike postoje za veličinu lezija, broj terapija i VAS vrijednost nakon jednog, dva i tri dana. Za ovih pet varijabli prikazana je ANOVA tablica (Tablica 5.2).

Grupe tretirane dvama vrstama lasera razlikuju u veličini lezije i broju. Muški i ženski pacijenti su se razlikovali u broju terapija, isto kao i pacijenti s i bez recidiva. VAS vrijednost nakon prvog i drugog dana razlikuje se između dvije vrste lasera kao i između muškaraca i žena. Nakon trećeg dana VAS vrijednost se razlikuje samo između dvije vrste lasera.

Tablica 5. Rezultati MANOVA analize za neprekidne varijable

Faktor	Wilks' lambda p
Laser	**< 0,0001**
Spol	**< 0,0001**
Laser*Spol	**< 0,0001**
Recidiv	**0,0006**
Laser*Recidiv	**0,041**
Spol*Recidiv	**< 0,0001**

Tablica 5.1. Rezultati pojedinačne ANOVA analizu nakon MANOVA analize za neprekidne varijable

	ANOVA p
Dob	0,56
Broj cigareta	0,051
Veličina lezije	**< 0,0001**
Broj terapija	**< 0,0001**
VAS 1 d	**0,0005**
VAS 2 d	**0,0003**
VAS 3 d	**0,031**
VAS 7 d	0,15
OHIP	0,10
OHIP 14 d	0,16

Tablica 5.2. ANOVA tablica za veličinu lezije i broj terapija

	Veličina lezije			Broj terapija			VAS 1 d			VAS 2 d			VAS 3 d		
Faktor	DF	SS	p*	DF	SS	p*	DF	SS	p*	DF	SS	p*	DF	SS	p*
Laser	1	319,497	**0,002**	1	9,796	**0,0000**	1	22,685	**0,0070**	1	22,685	**0,00051**	1	4,167	**0,01**
Spol	1	90,882	0,08	1	3,659	**0,0000**	1	33,964	**0,0012**	1	12,025	**0,0092**	1	2,280	0,07
Laser*Spol	1	69,267	0,13	1	0,024	0,67	1	6,625	0,134	1	4,423	0,11	1	0,080	0,73
Recidiv	1	99,584	0,07	1	9,391	**0,0000**	1	8,068	0,0988	1	5,172	0,08	1	1,496	0,13
Laser*Recidiv	1	49,185	0,20	1	0,314	0,120	1	10,136	0,0653	1	10,606	**0,014**	1	2,235	0,07
Spol*Recidiv	1	288,047	**0,003**	1	0,659	**0,03**	1	8,373	0,09	1	0,243	0,70	1	0,217	0,56
ANOVA (p)			**< 0,0001**			**< 0,0001**			**0,0005**			**0,0003**			**0,03**

* - p-vrijednost za faktore i interakcije (ANOVA test)

**DF= broj stupnjeva slobode (degrees of freedom), SS= sume kvadrata (sum of squares)*

U Tablici 6. je dana usporedba srednjih vrijednosti svih rezultata za obje skupine tretirane laserima (standardne devijacije su prikazane u zagradama). Ispitanici koji su bili tretirani s Er,Cr:YSGG laserom su u prosjeku bili stariji od ispitanika tretiranih s Er:YAG laserom (60,9 godina u odnosu na 53,4 godine; razlika nije značajna, ANOVA test). Lezije kod ispitanika tretiranih s Er,Cr:YSGG laserom su bile veličinom manje u odnosu na lezije tretirane Er:YAG laserom (u prosjeku 2,6 cm u odnosu na 7,5 cm; p=0,002, ANOVA test), a isto tako je i bio potreban manji broj terapija za konačno uklanjanje leukoplakične lezije, što je statistički značajan podatak (u prosjeku 1,3 u odnosu na 2,1; p<0,0001, ANOVA test).

Veći broj terapija bio je potreban za potpuno uklanjanje lezija kod muških bolesnika (u prosjeku 2,2 u odnosu na 1,5 za ženske bolesnike), što je statistički bio značajan podatak (p<0,0001, ANOVA test). Vrijednosti VAS skale kod ispitanika ženskog spola bile su veće nego vrijednosti iste skale kod muških ispitanika nakon 1, 2, 3 i 7 dana od prvog tretmana, ali razlika nije statistički značajna.

Kod bolesnika kod kojih je zabilježena recidivirajuća lezija, bio je potreban veći broj ablacija, a sukladno tome vrijednosti VAS skale bile su veće. Oba podatka nisu bila statistički značajna. Razlika u broju ablacija je značajna (p<0,0001).

U usporedbi vrijednosti VAS skale za Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasere nađena je statistički značajna razlika. VAS vrijednosti za skupinu bolesnika tretiranih Er,Cr:YSGG laserom nakon 1, 2 i 3 dana bile su manje u odnosu na skupinu bolesnika liječenih Er:YAG laserom nakon istog vremenskog perioda (p=0,007, p=0,0005, P=0,01). Isti trend je uočen i nakon 7 dana, ali ta razlika nije statistički značajna.

Tablica 6. Prikaz srednjih vrijednosti svih rezultata za obje testirane skupine ablativnih lasera u liječenju oralne leukoplakije

	Ukupno		**Laser**			
			Er,Cr:YSGG		Er:YAG	
	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.
Dob	57,1	(13,1)	60,9	(11,9)	53,4	(13,3)
Broj cigareta	6,4	(9,8)	6,7	(9,3)	6,1	(10,4)
Veličina lezije	5,0	(7,0)	2,6	(2,5)	7,5	(9,0)
Broj terapija	1,7	(0,7)	1,3	(0,4)	2,1	(0,8)
VAS 1 d	3,0	(2,1)	2,3	(1,1)	3,6	(2,5)
VAS 2 d	2,1	(1,6)	1,4	(0,9)	2,7	(1,8)
VAS 3 d	1,1	(0,9)	0,8	(0,8)	1,3	(0,9)
VAS 7 d	0,4	(0,5)	0,3	(0,4)	0,5	(0,5)
OHIP	7,6	(7,9)	5,7	(4,7)	9,6	(9,8)
OHIP 14 d	2,2	(3,9)	1,4	(1,9)	3,1	(5,1)

**sr.vr.=srednja vrijednost, st.d.=standardna devijacija*

	Spol				**Recidiv**			
	Muški		Ženski		Ne		Da	
	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.
Dob	57,9	(11,0)	56,8	(14,0)	59,1	(12,5)	54,8	(13,6)
Broj cigareta	8,4	(10,0)	5,6	(9,7)	7,8	(10,9)	4,8	(8,2)
Veličina lezije	7,6	(11,5)	4,0	(3,6)	4,5	(7,1)	5,7	(7,0)
Broj terapija	2,2	(0,7)	1,5	(0,7)	1,1	(0,3)	2,4	(0,5)
VAS 1 d	1,9	(0,7)	3,4	(2,3)	2,5	(1,0)	3,5	(2,7)
VAS 2 d	1,5	(0,5)	2,3	(1,8)	1,6	(0,9)	2,6	(2,0)
VAS 3 d	0,8	(0,5)	1,2	(1,0)	0,8	(0,7)	1,3	(1,0)
VAS 7 d	0,4	(0,5)	0,4	(0,5)	0,2	(0,4)	0,5	(0,5)
OHIP	7,4	(4,4)	7,7	(9,0)	6,0	(4,9)	9,5	(10,1)
OHIP 14 d	2,5	(2,7)	2,1	(4,3)	1,6	(2,3)	2,9	(5,2)

**sr.vr.=srednja vrijednost, st.d.=standardna devijacija*

U Tablici 7. prikazane su usporedbe srednjih vrijednosti za svaki ispitivani parametar; dob, broj cigareta, veličina lezije, broj potrebnih terapija za uklanjanje lezija, vrijednosti VAS skale nakon jednog, dva, tri i sedam dana nakon terapije i OHIP-a odmah nakon terapije te nakon 14 dana za Er:YAG laser. Uočene su statistički značajne razlike između spolova u broju potrebnih terapija za potpuno uklanjanje lezija te u VAS skali. Kod muškaraca je bio potreban veći broj terapija za potpuno uklanjanje lezija. Srednja vrijednost iznosila je 2,5 za muškarce, u odnosu na 1,9 za ženske bolesnike (p=0,036). Vrijednosti VAS skale bile su više kod ženskih nego kod

muških ispitanika odmah nakon terapije (4,5 prema 2,1; p=0,003) i nakon dva dana (3,3 prema 1,7 kod muških ispitanika; p=0,007).

Usporedba srednjih vrijednosti za svaki ispitivani parametar (dob, broj cigareta, veličina lezije, broj potrebnih terapija za uklanjanje lezija, vrijednosti VAS skale nakon jednog, dva, tri i sedam dana nakon terapije i OHIP-a odmah nakon terapije te nakon 14 dana) za Er,Cr:YSGG laser prikazane su u Tablici 8. Statistički značajne razlike između muškaraca i žena ove ispitivane skupine očitovale su se u broju cigareta koje bolesnici puše na dnevnoj bazi te u broju terapije potrebnih za potpuno uklanjanje lezija. Broj popušenih cigareta na dnevnoj bazi veći je bio kod muških bolesnika (15,8 u odnosu na 4,1; p=0,004). U ovoj ispitivanoj skupini također je bio potreban veći broj ablacija za potpuno uklanjanje lezija kod muškaraca nego kod žena (2,0 u odnosu na 1,1; p<0,0001).

Tablica 7. Prikaz rezultata za Er:YAG laser

	Ukupno		**Spol**					**Recidiv**				
			Muški		Ženski		p*	Ne		Da		p*
	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.		sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	
Dob	53,4	(13,3)	55,9	(12,1)	51,9	(14,1)	0,46	55,4	(10,0)	52,7	(14,4)	0,64
Broj cigareta	6,1	(10,4)	4,0	(8,4)	7,4	(11,5)	0,43	12,1	(15,2)	4,0	(7,5)	0,22
Veličina lezije	7,5	(9,0)	10,7	(13,9)	5,6	(3,9)	0,29	10,1	(12,6)	6,6	(7,6)	0,38
Broj terapija	2,1	(0,8)	2,5	(0,5)	1,9	(0,8)	**0,036**	1,1	(0,4)	2,5	(0,5)	**0,0000**
VAS 1 d	3,6	(2,5)	2,1	(0,6)	4,5	(2,8)	**0,003**	2,9	(1,2)	3,9	(2,8)	0,20
VAS 2 d	2,7	(1,8)	1,7	(0,5)	3,3	(2,1)	**0,007**	1,9	(0,9)	3,0	(2,0)	0,16
VAS 3 d	1,3	(0,9)	1,0	(0,0)	1,5	(1,1)	0,07	0,9	(0,7)	1,5	(0,9)	0,11
VAS 7 d	0,5	(0,5)	0,4	(0,5)	0,5	(0,5)	0,53	0,1	(0,4)	0,6	(0,5)	0,04
OHIP	9,6	(9,8)	7,9	(4,5)	10,6	(11,9)	0,40	6,1	(5,2)	10,9	(10,8)	0,28
OHIP 14 d	3,1	(5,1)	2,5	(3,0)	3,4	(6,1)	0,61	2,1	(3,1)	3,4	(5,7)	0,58

* p-vrijednost za t-test

**sr.vr.=srednja vrijednost, st.d.=standardna devijacija*

Tablica 8. Prikaz rezultata za Er,Cr:YSGG laser

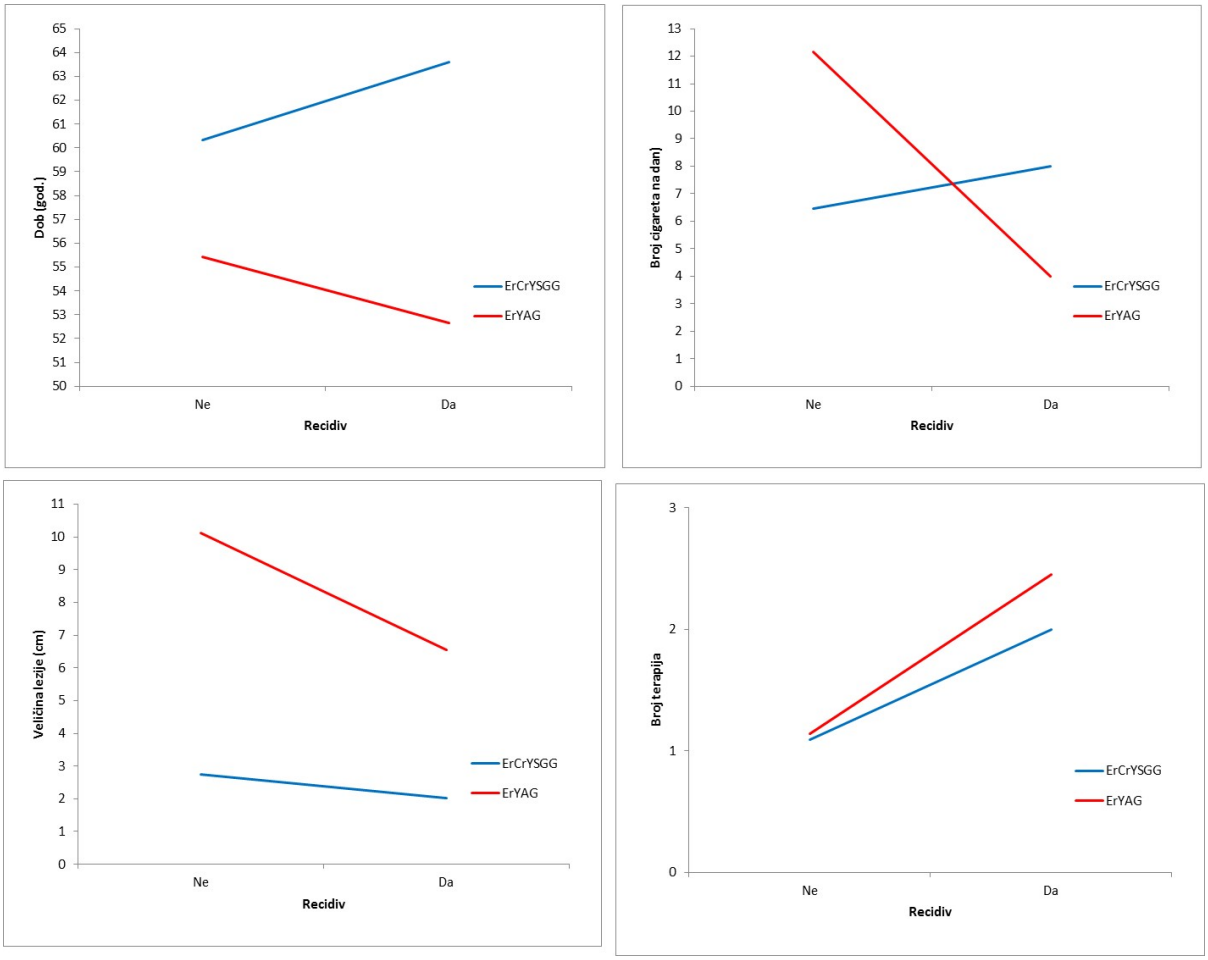
	Ukupno		Spol					Recidiv				
			Muški		Ženski		p*	Ne		Da		p*
	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.		sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	
Dob	60,9	(11,9)	61,3	(8,9)	60,8	(12,9)	0,93	60,3	(13,2)	63,6	(2,5)	0,29
Broj cigareta	6,7	(9,3)	15,8	(8,0)	4,1	(8,0)	**0,004**	6,5	(9,1)	8,0	(11,0)	0,74
Veličina lezije	2,6	(2,5)	2,6	(1,2)	2,6	(2,7)	0,97	2,8	(2,7)	2,0	(1,0)	0,56
Broj terapija	1,3	(0,4)	1,7	(0,5)	1,1	(0,4)	**0,008**	1,1	(0,3)	2,0	(0,0)	**0,0000**
VAS 1 d	2,3	(1,1)	1,7	(0,8)	2,5	(1,1)	0,10	2,4	(1,0)	2,0	(1,7)	0,47
VAS 2 d	1,4	(0,9)	1,2	(0,4)	1,5	(1,0)	0,28	1,5	(0,9)	1,0	(1,2)	0,29
VAS 3 d	0,8	(0,8)	0,5	(0,8)	0,9	(0,7)	0,31	0,8	(0,7)	0,6	(0,9)	0,57
VAS 7 d	0,3	(0,4)	0,3	(0,5)	0,2	(0,4)	0,65	0,3	(0,5)	0,2	(0,4)	0,75
OHIP	5,7	(4,7)	6,7	(4,4)	5,4	(4,9)	0,57	6,0	(4,9)	4,2	(3,9)	0,45
OHIP 14 d	1,4	(1,9)	2,5	(2,5)	1,0	(1,7)	0,10	1,5	(2,0)	1,0	(1,7)	0,64

* p-vrijednost za t-test

**sr.vr.=srednja vrijednost, st.d.=standardna devijacija*

4.1.6. Usporedba s obzirom na vrstu lasera i pojavu recidiva

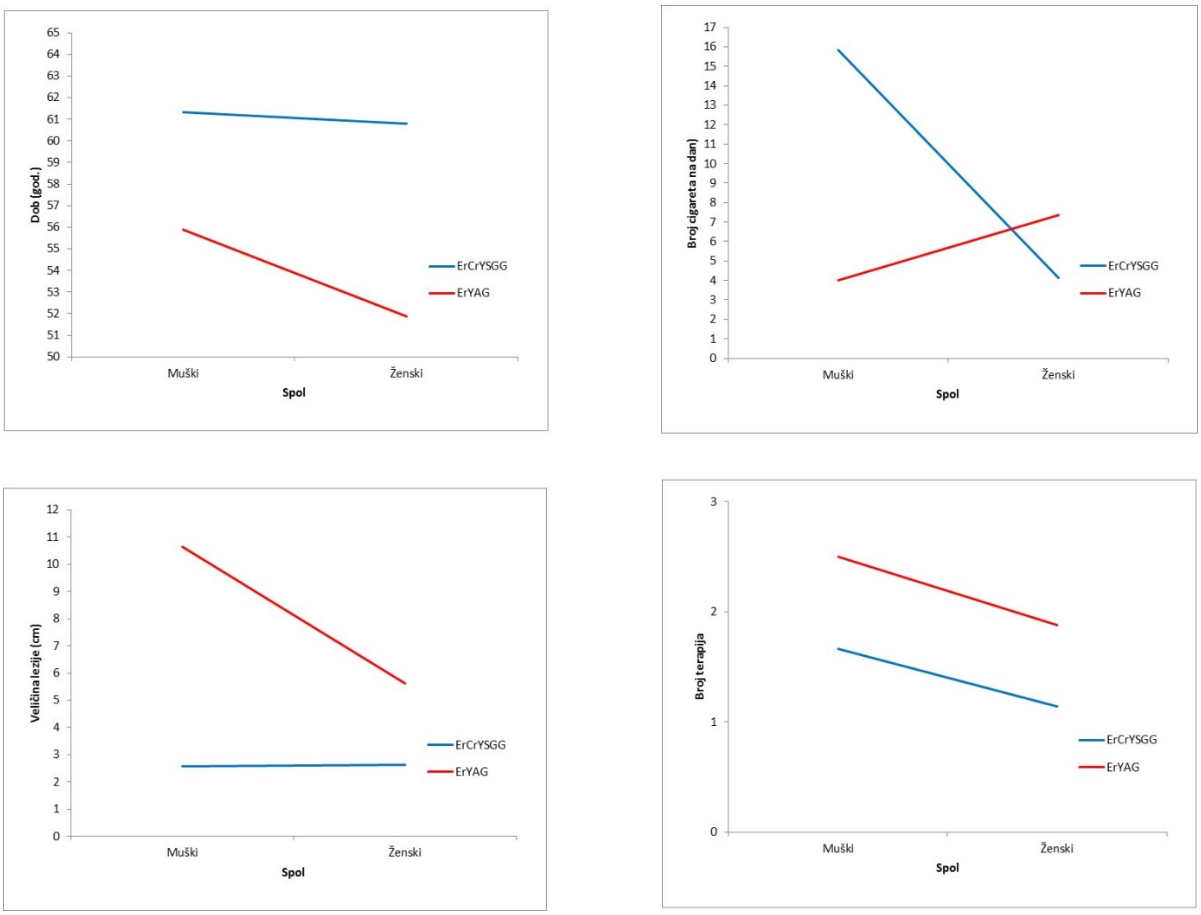
Povezanost između para faktora vrsta lasera i pojave recidiva prikazana je na Slici 12. Za oba lasera broj terapija je bio jednak u slučaju bolesnika kod kojih se nije pojavio recidiv (1,1 u obje skupine). Kod pacijenata s recidivom broj potrebnih terapija bio je veći u slučajevima korištenja Er:YAG lasera (2,5 u odnosu na 2).



Slika 12. Grafički prikaz usporedbe s obzirom na vrstu primijenjenog lasera i pojavu recidiva lezije

4.1.7. Usporedba s obzirom na spol i vrstu lasera

Na Slici 13. prikazana je analiza obzirom na vrstu lasera i spol ispitanika. Dokazano je da nije bilo statistički značajne povezanosti između vrste korištenog lasera i spola ispitanika na učinkovitost uklanjanja oralne leukoplakije.



Slika 13. Usporedba s obzirom na vrstu primijenjenog lasera i spol ispitanika, grafički prikaz

4.2. Korelacija između OHIP-CRO14 upitnika i vizualne analogne skale (VAS)

Rezultati o utvrđivanju intenziteta postoperativne boli dobiveni su uz pomoć vizualne analogne skale. Postoperativna kvaliteta života bolesnika nakon zahvata analizirana je pomoću OHIP-CRO14 upitnika (Prilog 3).

Korelacija VAS i OHIP vrijednosti, broj potrebnih terapija i veličine lezija svih bolesnika prikazani su Tablici 9. Značajne korelacije su bile između svi VAS vrijednosti (nakon 1, 2, 3 i 7 dana) te između OHIP vrijednosti (nakon 7 dana i nakon 14 dana) ($p<0,05$). Obje OHIP vrijednosti su korelirane s VAS vrijednostima nakon 1, 2 i 3 dana. U oba slučaja vrijedilo je pravilo; što su vrijednosti VAS skale bile veće bila je manja kvaliteta života u postoperativnom razdoblju

Svi koeficijenti bili su statistički značajno različiti od nule uz p-vrijednost manju od 0,05. Veličina lezija i broj terapija nisu bili korelirani niti s jednom drugom veličinom. Broj potrebnih terapija te veličina lezija nisu utjecale na razinu postoperativne boli i kvalitete života.

Tablica 9. Korelacija između postoperativne boli i kvalitete života (Pearsonov koeficijent korelacije)

	VAS 1 d	VAS 2 d	VAS 3 d	VAS 7 d	OHIP	OHIP 14 d	Broj terapija	Veličina lezije
VAS 1 d	1.00	**0.91**	**0.79**	**0.29**	**0.72**	**0.64**	0.12	0.07
VAS 2 d	**0.91**	1.00	**0.89**	**0.39**	**0.64**	**0.63**	0.21	0.04
VAS 3 d	**0.79**	**0.89**	1.00	**0.48**	**0.55**	**0.56**	0.14	0.04
VAS 7 d	**0.29**	**0.39**	**0.48**	1.00	0.21	0.20	0.17	-0.01
OHIP	**0.72**	**0.64**	**0.55**	0.21	1.00	**0.88**	0.11	0.18
OHIP 14 d	**0.64**	**0.63**	**0.56**	0.20	**0.88**	1.00	0.08	0.28
Broj terapija	0.12	0.21	0.14	0.17	0.11	0.08	1.00	0.08
Veličina lezije	0.07	0.04	0.04	-0.01	0.18	0.28	0.08	1.00

**VAS=vizualna analogna skala, OHIP= upitnik o kvaliteti života (Oral Heath Impact)*

Korelacija je testirana i za svaki laser posebno (Tablice 10. i 11.). Kod Er:YAG lasera iste varijable su bile korelirane kao i u prethodnoj analizi uz izuzetak da nije uočena korelacija između VAS vrijednosti nakon 1 i 7 dana. Kod Er,Cr:YSGG lasera uočena je povezanost OHIP-a nakon 7 i 14 dana ($r=0,82$; $p<0,05$) te povezanost VAS vrijednosti nakon 1, 2 i 3 dana. VAS vrijednost nakon 7 dana povezana je samo s VAS vrijednošću nakon 3 dana.

Iz dobivenih podataka može se zaključiti da što je postoperativna bol bila veća, time je bila i smanjena kvaliteta života pacijenta u postoperativnom razdoblju.

Tablica 10. Korelacija između postoperativne boli i kvalitete života za Er:YAG laser (Pearsonov koeficijent korelacije)

	VAS 1 d	VAS 2 d	VAS 3 d	VAS 7 d	OHIP	OHIP 14 d	Broj terapija	Veličina lezije
VAS 1 d	1.00	**0.96**	**0.89**	0.32	**0.79**	**0.72**	-0.04	-0.08
VAS 2 d	**0.96**	1.00	**0.94**	**0.41**	**0.73**	**0.69**	0.03	-0.18
VAS 3 d	**0.89**	**0.94**	1.00	**0.47**	**0.73**	**0.69**	0.06	-0.13
VAS 7 d	0.32	**0.41**	**0.47**	1.00	0.28	0.24	0.16	-0.16
OHIP	**0.79**	**0.73**	**0.73**	0.28	1.00	**0.89**	-0.03	0.11
OHIP 14 d	**0.72**	**0.69**	**0.69**	0.24	**0.89**	1.00	-0.09	0.25
Broj terapija	-0.04	0.03	0.06	0.16	-0.03	-0.09	1.00	-0.18
Veličina lezije	-0.08	-0.18	-0.13	-0.16	0.11	0.25	-0.18	1.00

**VAS=vizualna analogna skala, OHIP= upitnik o kvaliteti života (Oral Heath Impact)*

Tablica 11. Korelacija između postoperativne boli i kvalitete života za laser Er,Cr:YSGG (Pearsonov koeficijent korelacije)

	VAS 1 d	VAS 2 d	VAS 3 d	VAS 7 d	OHIP	OHIP 14 d	Broj terapija	Veličina lezije
VAS 1 d	1.00	**0.68**	**0.51**	0.05	0.25	-0.01	-0.26	0.22
VAS 2 d	**0.68**	1.00	**0.79**	0.20	0.13	0.19	-0.26	0.24
VAS 3 d	**0.51**	**0.79**	1.00	**0.41**	0.00	0.11	-0.28	0.09
VAS 7 d	0.05	0.20	**0.41**	1.00	-0.10	-0.03	-0.16	0.08
OHIP	0.25	0.13	0.00	-0.10	1.00	**0.82**	-0.09	0.04
OHIP 14 d	-0.01	0.19	0.11	-0.03	**0.82**	1.00	0.06	0.00
Broj terapija	-0.26	-0.26	-0.28	-0.16	-0.09	0.06	1.00	-0.09
Veličina lezije	0.22	0.24	0.09	0.08	0.04	0.00	-0.09	1.00

**VAS=vizualna analogna skala, OHIP= upitnik o kvaliteti života (Oral Heath Impact)*

4.3. Usporedba Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasera

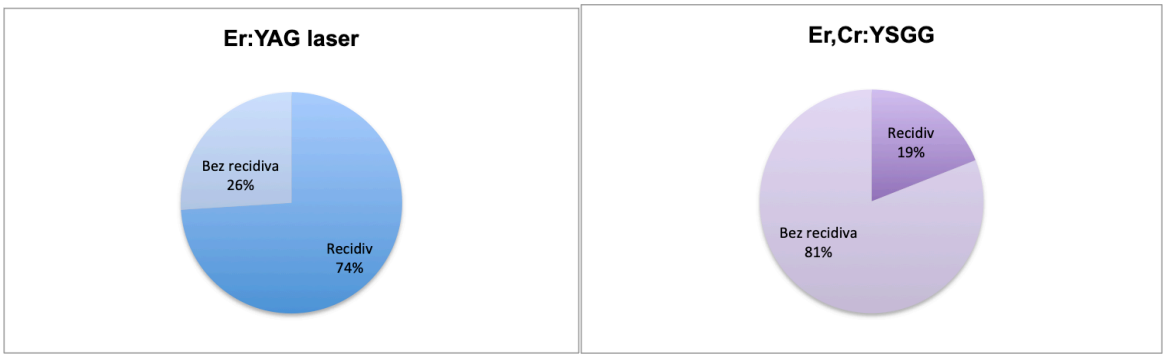
4.3.1. Pojava recidiva nakon prve ablacije

Pojava recidiva nakon prve ablacije statistički je bila značajno rjeđa kod ispitanika iz skupine Er,Cr:YSGG lasera, u usporedbi s ispitanicima skupine Er:YAG lasera (18,5% recidiva kod Er,Cr:YSGG u odnosu na 74,1% kod Er:YAG lasera, p<0,001 za Fisherov egzaktni test, Tablica 12, Slika 14)

Tablica 12. Pojava recidiva i broja ablacija između lasera Er,Cr:YSGG i Er:YAG

	Ukupno		Laser				
			Er,Cr:YSGG		Er:YAG		p*
	N	%	N	%	N	%	
Recidiv							
Ne	29	53,7	22	81,5	7	25,9	0,0001
Da	25	46,3	5	18,5	20	74,1	
Broj ablacija							
do 10	34	63	27	100	7	25,9	0
11 do 20	16	29,6	0	0	16	59,3	
21+	4	7,4	0	0	4	14,8	

**p= vrijednost za Fisherov egzaktni test*



Slika 14. Prikaz usporedbe pojave recidiva između Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasera

Recidiv se češće pojavljivao kod muškaraca (u 68,8 % slučajeva), nego kod žena (36,8 % slučajeva) i ova je razlika bila statistički značajna, obzirom na distribuciju ispitanika prema spolu (p=0,041).

Među bolesnicima kod kojih je nađen recidiv tretirane lezije manji je bio udio pušača, nego u skupini kod koje nije nađena pojava recidiva (28 % u odnosu na 41,4 %), ali ova razlika nije bila statistički značajna (p=0,40). Razlika u lokalizaciji lezije je bila značajna između skupina s recidivom i bez recidiva (p=0,0081). Kod recidiva lezija se najčešće nalazila na obrazu (48,% slučajeva), dok se u skupini bez recidiva lezija najčešće nalazila u skupini 'ostalo' (44,8% slučajeva). Pojava recidiva je nađena podjednako učestalo na lijevoj i desnoj strani (p=0,055), dok je ukupan broj ablacija potrebnih za uklanjanje recidiva bio značajno veći nego kod prvotnog uklanjanja lezija (p=0,024).

4.3.2. Broj ablacija

Broj ablacija potrebnih za potpuno uklanjanje lezija je bio statistički značajno manji kod primjene Er,Cr:YSGG lasera, u odnosu na primjenu Er:YAG laser (p<0,001 za Fisherov egzaktni test). U slučajevima primjene Er,Cr:YSGG lasera svi su bolesnici imali manje od 10 ablacija, dok je kod Er:YAG lasera samo četvrtina svih bolesnika (25,9%) imala 10 ili manje ablacija, 59% ih je imalo 11 do 20 ablacija, a 15% i više od 20 ablacija (Tablica 12).

4.3.4. OHIP-CRO14 nakon 7 i 14 dana i VAS, nakon 1. 2, 3 i 7 dana

Kvaliteta života (skala OHIP) mjerena je 7 i 14 dana, a razina boli (skala VAS) mjerena je1, 2, 3 i 7 dana nakon zahvata kod svih ispitanika. U Tablici 13 uspoređene su vrijednosti svake od četiriju varijabli (OHIP nakon 7 i 14 dana i VAS nakon 1, 2 3 i 7 dana) između dva testirana ablativna lasera.

Prosječna vrijednost OHIP-a nakon sedam dana bila je manja kod lasera Er,Cr:YSGG lasera (5,7), nego li kod Er:YAG lasera (9,6), iako razlika nije bila statistički značajna. Slično je nađeno i za vrijednost OHIP-a nakon 14 dana. Iako je zabilježena vrijednost u prosjeku bila

manja kod ispitanika iz skupine Er,Cr:YSGG lasera (1,4 prema 3,1), razlika nije bila statistički značajna.

Prosječna vrijednost VAS-a nakon 7 dana također je bila manja kod Er,Cr:YSGG lasera (2,3) u odnosu na Er:YAG laser (2,7), ali razlika nije bila statistički značajna.

Tablica 13. Usporedba VAS skale i OHIP-CRO14 upitnika između lasera Er,Cr:YSGG i Er:YAG

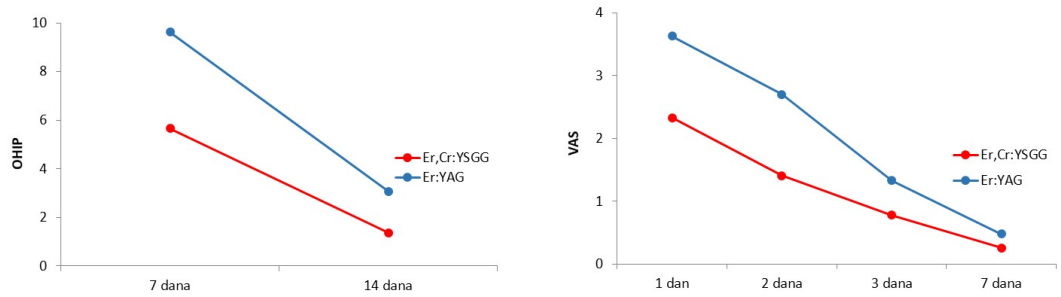
	Ukupno		**Laser**				
			Er,Cr:YSGG		Er:YAG		p*
	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	sr.vr.	st.d.	
VAS 1 d	3,0	2,1	2,3	1,1	3,6	2,5	**0,020**
VAS 2 d	2,1	1,6	1,4	0,9	2,7	1,8	**0,002**
VAS 3 d	1,1	0,9	0,8	0,8	1,3	0,9	**0,019**
VAS 7 d	0,4	0,5	0,3	0,4	0,5	0,5	0,09
OHIP	7,6	7,9	5,7	4,7	9,6	9,8	0,07
OHIP 14 d	2,2	3,9	1,4	1,9	3,1	5,1	0,11

**sr.vr.=srednja vrijednost, st.d.=standardna devijacija, p= vrijednost za t-test*

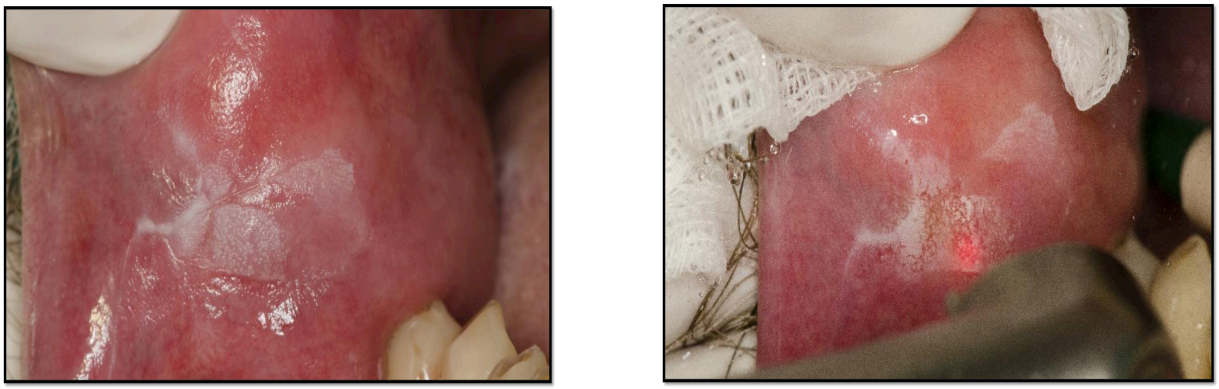
Dodatno su uspoređeni VAS nakon 1, 2, 3 i 7 dana i OHIP nakon 7 i 14 dana, ukupno i za svaki laser posebno (Slika 15).

Prosječna vrijednost VAS-a nakon 1 dana, bez obzira na vrstu lasera, je bila 3,0, nakon 2 dana 2,1, nakon 3 dana 1,1 i nakon 7 dana 0,4. Ove razlike su bile statistički značajne ($p<0,0001$ za t-test za sparene uzorke). Vrijednost OHIP-a je bila statistički značajno manja nakon 14 dana: prosjek nakon 7 dana je 7,6, a nakon 14 dana prosjek je 2,2 ($p<0,0001$ za t-test za sparene uzorke).

Isti su rezultati dobiveni i za svaki laser posebno, odnosno kod jednog i drugog lasera su prosječne vrijednosti VAS-a i OHIP-a bile statistički značajno niže u usporedbi s vrijednostima zabilježenim u prethodnom mjerenju.



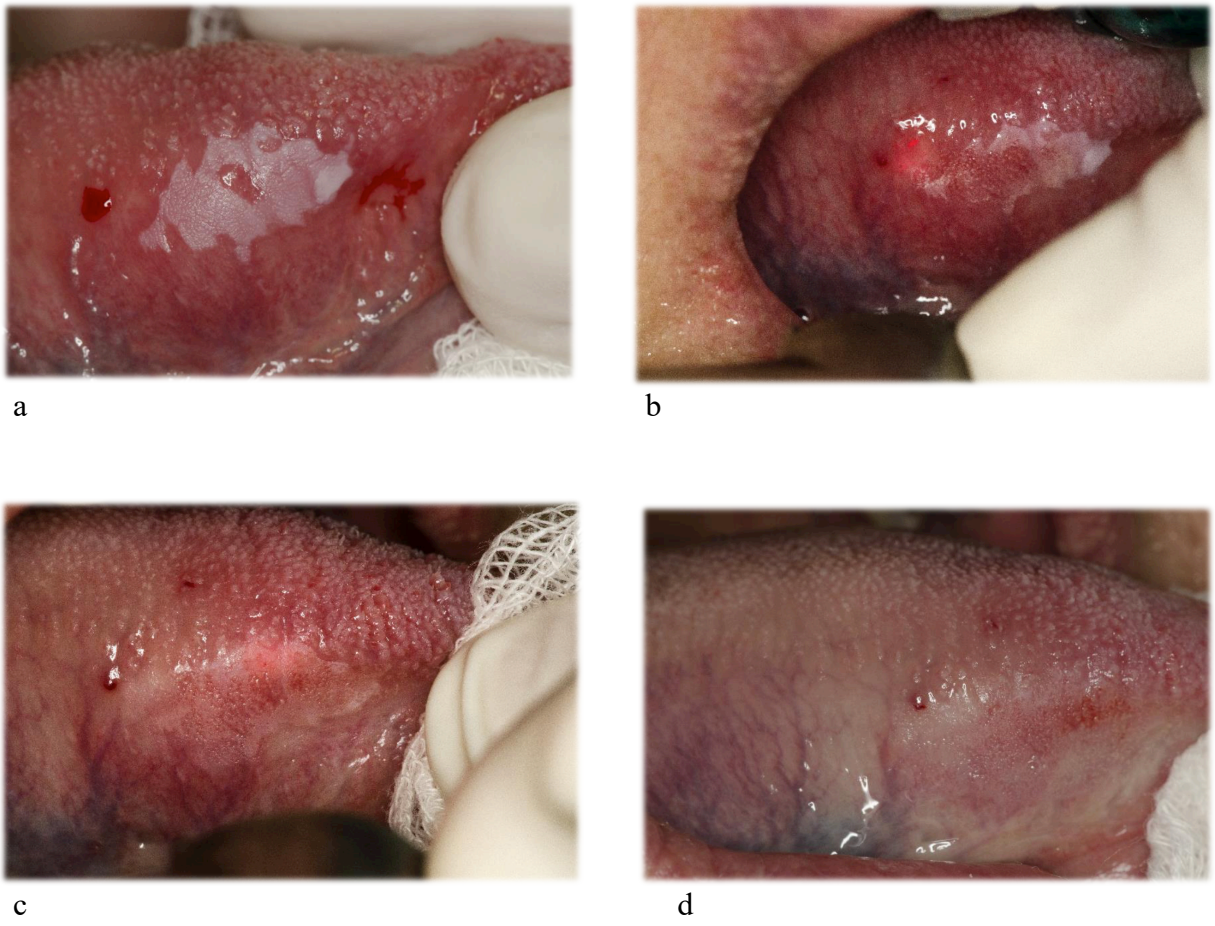
Slika 15. Usporedba VAS vrijednosti nakon 1, 2, 3 i 7 dana i OHIP vrijednosti nakon 7 i 14 dana za Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasere



a b

c d

Slika 16. Primjer ablacije leukoplakične lezije na obrazu Er:YAG laserom, a) izgled lezije prije tretrmana, b) tretiranje lezije laserom, c) izgled lezije neposredno nakon ablacije, d) izgled lezije na kontrolnom pregledu nakon 6 mjeseci



a b c d

Slika 17. Primjer ablacije leukoplakične lezije na jeziku Er,Cr:YSGG laserom, a) izgled lezije prije tretmana, b) tretiranje lezije laserom, c) izgled lezije neposredno nakon tretmana, d) izgled lezije na kontrolnom pregledu nakon 6 mjeseci

5. RASPRAVA

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prekancerozna lezija se definira kao morfološki promijenjeno tkivo u kojem je vjerojatnost razvoja karcinoma veća, nego u evidentno normalnom analognom tkivu (80).

Prekancerozne lezije mogu se podijeliti na prave i histološki verificirane i one potencijalne. Prave prekancerozne lezije značajnije su u nastanku oralnog karcinoma i njih se definira kao lezije koje patohistološkom dijagnozom pokazuju epitelnu displaziju (1,81,82). Kao najznačajnije oralne prekancerozne ističu se leukoplakija i eritroplakija. Eritroplakija ima visoki potencijal maligne transformacije, ali leukoplakija se ističe kao najčešća prekancerozna lezija (38).

Poznato je da su svi karcinomi (neoplastične transformacije) rezultat mutacije gena koji kontroliraju ponašanje stanice. Mutirani geni mogu se nalaziti u stanicama koje nekontrolirano rastu i proliferiraju te ne mogu popraviti DNA oštećenja unutar sebe i iz nekog razloga mehanizam apoptoze je isključen te se one nekontrolirano dijele i stvara se velik broj malignih stanica. Karcinom je stoga posljedica nekontrolirane diobe jedne jedine stanice koja je pretrpjela genetsko oštećenje. Stanice karcinoma ne rastu brže od normalnih stanica, ali je njihov rast nekontroliran (83).

Literatura navodi podatak kako će se u prosječno 13,8% od 240 bolesnika s oralnom epitelnom displazijom razviti oralni karcinom u razdoblju od 20 godina (84). Prepoznavanje prekanceroznih promjena izrazito je važno jer je liječenje u ranoj fazi razvoja bolesti ključ za uspješnije liječenje, bolju prognozu i dulje preživljavanje bolesnika.

Molekularni biološki markeri mogli bi imati veliku ulogu u dijagnozi i prognozi oralne leukoplakije. Markeri tipični za epitelnu displaziju, kao i genomski markeri imaju danas značajan potencijal u sigurnijoj prognostičkoj evaluaciji premalignih lezija usne šupljine. Ipak, mora se naglasiti da danas još uvijek ne postoje točno određeni markeri koji sa sigurnošću omogućuju predviđanja tijeka bolesti. Za razliku od drugih tumorskih markera, promjene u "tumor supressor genu p53", u smislu njegove ekspresivnosti, ne samo u primarnom karcinomu, već i u recidivirajućem obliku, potvrđene su u mnogim kliničkim studijama (85,86). Otkrivanjem cirkulirajućih p53 antitijela u pacijenata s prekanceroznim promjenama i time potvrđen smanjeni imunosni odgovor organizma može poslužiti u ranom otkrivanju oralnih prekanceroza (25,26,28).

Procjenjuje se da je prevalencija leukoplakije u svijetu između 0,5% i 3,46%, a stopa maligne transformacije između 0,7% i 2,9%. Oko 10% svih leukoplakija je idiopatsko, dok je preostalih 90% povezano sa konzumacijom duhana (87,88). Prevalencija displazije u leukoplakiji iznosi između 5% i 28%. Iako je displazija marker za maligni potencijal leukoplakije, neke leukoplakije s znakovima oralne displazije nikada neće maligno alterirati, dok će se nemali broj oralnih leukoplakija bez znakova displazije razviti u oralni karcinom. Literatura pokazuje da veći rizik za malignu transformaciju imaju idiopatske, nehomogene, generalizirane leukoplakije koje se nalaze na visokorizičnim lokalizacijama kao što su jezik, dno usne šupljine, retromolarno područje i meko nepce (4,11,12,86).

U literaturi najčešće nalazimo podatke da je konzumacija duhana jedan od najčešćih razloga nastanka leukoplakije (13,90–92). Takve podatke potvrdila je i ova studija, gdje od ukupno 54 ispitanika udio pušača u uzorku iznosi 64.8%.

U dosadašnjim istraživanjima potvrđena je razlika u učestalosti pojave leukoplakičnih lezija kod muškaraca i žena. Literatura navodi kako veći broj muškaraca, naspram žena, obolijeva od leukoplakije (88,93,94). U uzorku ispitanika ove studije postojao je veći broj ženskih ispitanika, 70,4% naspram 29,6% muškaraca. U nešto novijim istraživanjima također se pojavljuje puno veći broj ženskih bolesnika s dijagnozom leukoplakije, što može upućivati na sve veću raširenost te bolesti u ženskoj populaciji (95).

Najčešća mjesta pojave leukoplakije su obraz, jezik i sublingvalno područje (80). Prema ovim podacima rezultati ovog istraživanja djelomično se poklapaju s rezultatima iz drugih istraživanja (33,61,94). Većina literature navodi kako je sluznica obraza najčešće mjesto pojave leukoplakije, dok u ovom istraživanju je ta lokalizacija na drugom mjestu, s 33,3%. Izuzev obraza, na jeziku je zabilježeno 14,8% lezija, u sublingvalnom području 16,7%, a na svim ostalim mogućim mjestima oralne sluznice čak 35,2% (28).

Još se uvijek sa sigurnošću ne može reći postoji li i kolika je povezanost lokalizacije lezije s pojavom recidiva. Jerjes i suradnici zaključili su da recidivi nemaju značajnu povezanost sa samom lokalizacijom lezije (60). Međutim, rezultati ovog istraživanja poklapaju se s njihovim rezultatima povezanosti lokalizacije lezija i pojave recidiva. U ovom istraživanju čak 48% lezija koje su se nalazile na sluznici obraza su recidivirale, a kod Jerjesa i suradnika ta lokalizacija također je pokazala najveći broj recidiva, 17,6%. Uspoređujući ove rezultate, ipak nema dovoljno podataka da bi se zaključilo kako je obraz najrizičnije mjesto za nastanak recidiva jer

pregledavajući diskretna obilježja na samom početku istraživanja, oba istraživanja imali su upravo najveći postotak lekuoplakija na obrazu, zbog čega je i očekivano kako će najveći broj recidiva nastati upravo na toj lokalizaciji. Ono što se u literaturi najčešće dovodi u usku povezanost s pojavom recidiva je ipak sami izbor terapije kojom se pristupa liječenju ovih lezija (31,94).

Za razliku od nekada, danas postoji velik izbor metoda za liječenje leukoplakije. Konzervativne metode, kao različite pripravke derivata vitamina A, skalpel i veliki izbor lasera: CO_2, Nd:YAG, Er:YAG, KTP, diodni laseri, Er,Cr:YSGG laser.

Terapija retinoidima, bilo u sustavnoj ili lokalnoj primjeni i danas je aktualna. Retinoidi se u terapiji oralnih prekanceroza koriste već više od 50 godina, ali rezultati ove terapije su uglavnom privremeni (36,37,40). Funkcija retinoida je reguliranje stanične proliferacije i diferencijacije i aktivacija tumor supresorskih gena. Iako do kraja nije razjašnjen mehanizam djelovanja retionida, ne može se zanemariti njihova uloga u terapiji oralnih prekanceroznih lezija. Premda postoji veliki broj dostupnih istraživanja u liječenju leukoplakije retinoidima s zadovoljavajućim rezultatima, preko 50% izliječenih lezija, u svim istraživanjima postoperativno vrijeme praćenja nije dovoljno dugo kako bi potvrdili retinoide kao učinkovitu metodu (35,36,39,40). Upravo zato, danas se pristupa terapiji retinoidima u slučaju kad je kontraindicirana kirurška terapija, kod opsežnih i kirurški teško dostupnih lezija te kod imunokompromitiranih bolesnika (42).

Kod kirurškog pristupa leukoplakiji, koju god metodu odabrali, najvažnije je u potpunosti ukloniti patološki promijenjeno tkivo. Uvijek je potrebno pristupiti dubljem sloju subepitelnog tkiva kako bi se procijenila razina invazivnosti bolesti (81,97,98).

Prije suvremenog razvoja lasera, kao najčešći izbor kirurške metode za uklanjanje leukoplakičnih lezija, koristio se skalpel. Skalpel je osnovno sredstvo u svakodnevnoj kirurškoj upotrebi zbog izuzetno lagane primjene i dostupnosti cijenom. Upotreba skalpela kao osnovnog kirurškog sredstva zahtijeva napredne kliničke vještine terapeuta i o tome uglavnom ovisi ishod terapije. Prilikom liječenja prekanceroznih lezija upotreba skalpela u literaturi je najčešće uspoređivana s upotrebom različitih lasera (46,47,98). Kao najvažniji nedostatak u upotrebi skalpela svakako se ističe obilnije krvarenje za vrijeme zahvata, potreba za postavljanjem šavova za zatvaranje rane, čime se omogućuje ulazak mikroorganizama u ranu, što rezultira evidentnim upalnim odgovorom te boli i oticanjem (98). Kod primjene standardnih kirurških

tehnika česte su komplikacije poput pojačanog krvarenja, sporijeg cijeljenja rane te održavanja kirurškog polja sterilnim tijekom zahvata. Nemogućnost postizanja dobre hemostaze za vrijeme trajanja zahvata, što se smatra izuzetno važnim čimbenikom, posebno kod dobro prokrvljenog tkiva, kao što je tkivo usne šupljine, razlozi su sve češće upotrebe lasera za oralno-kirurške zahvate (47,98).

Bez obzira na vrstu korištenog lasera, u mnogim istraživanjima potvrđena je učinkovitost laserske terapije u liječenju oralnih prekanceroznih lezija. Sva istraživanja ističu prednosti lasera, kao što su odlično uspostavljanje hemostaze, precizno uklanjanje lezija, lako rukovanje laserom i nedostatak postoperativnih komplikacija te vrlo malu razinu postoperativne boli koja je rijetko praćena oteklinama (52,59,77,99,100). Mogućnost nastanka postoperativne bakterijemije znatno je reducirana primjenom lasera, upravo zbog zatvaranja malih krvnih i limfnih žila tijekom zahvata i to daje prednost metodi upotrebe lasera nad konvencionalnim metodama ekscizije (66,98).

Istraživanje Van der Heema i suradnika pokazuje visoku stopu izlječenja od 90% te navode laser kao primarni izbor za liječenje leukoplakije. U razdoblju od 25 godina tretirane su bile 282 lezije oralne leukoplakije laserom. U periodu naknadnog praćenja, u vremenu unutar 219 mjeseci, čak 251 lezija nije imala recidiv (59).

Još jedno istaknuto istraživanje, s razdobljem od 12 godina postoperativnog praćenja je ono Roodenberga i suradnika, koji su tretirali ukupno 103 lezije na uzorku od 70 bolesnika. Budući da je leukoplakija bila ograničena na područje epitela, površinsko uklanjanje laserom dalo je odlične rezultate cijeljenja bez ožiljka. U postoperativnom praćenju od 12 godina, stopa potpunog izlječenja iznosila je 90% (100).

Gaspar i Szabo objavili su rezultate liječenja laserom 126 leukoplakičnih lezija različitog stupnja keratinizacije. Postotak pacijenata kod kojih je potpuno uklonjena lezija bez ikakvih simptoma u razdoblju postoperativnog praćenja iznosio je čak 93,6%. Postoperativna bol i nelagoda bila je minimalna, u pravilu su svi tretirani pacijenti drugog dana nakon zahvata normalno obavljati svoje obaveze bez poteškoća (101).

Uspoređujući ovo istraživanje s većinom dosadašnjim istraživanja, učestalost pojave recidiva vrlo je slična. U ovom istraživanju, postotak recidiva nakon prve i druge kontrole (7 i 14 dana)

iznosio je 46,3%, a nakon eventualne potrebe za reablacijom i završenog razdoblja postoperativnog praćenja od 18 mjeseci, nije bilo znakova pojave niti jednog recidiva.

S obzirom na stupanj postoperativne boli, koja je mjerena VAS skalom, dokazana je, kako je prethodno navedeno u rezultatima, razlika kod muškaraca i žena. Stupanj postoperativne boli nakon 1, 2, 3 i nakon 7 dana bio je nešto viši kod žena. Ovakav rezultat može se objasniti činjenicom da žene nešto teže podnose bol nakon kirurškog zahvata uklanjanja oralne leukoplakije te da je kod muškaraca prag tolerancije na bol bio nešto veći.

U dostupnim istraživanjima nema podataka o usporedbi postoperativne boli kod muškaraca i žena, ali rezultati ovog istraživanja slični su rezultatima koje su prikazali Lopez i suradnici. Oni su u svom istraživanju uspoređivali kiruršku terapiju skalpelom i laserom te su također mišljenja kako je terapija laserom uspješnija metoda liječenja zbog već spomenutih pozitivnih učinaka lasera (102).

Er:YAG i Er,Cr:YSGG laser dostupni su ablativni laseri za liječenje oralne leukoplakije.

U pretraženoj literaturi postoje istraživanja o učinkovitosti Er:YAG lasera u liječenju lezija oralne leukoplakije, no za sada su dostupna samo dva istraživanja (72,73). Er:YAG laser učinkovit je u ablaciji lezija mekog tkiva na relativno niskoj fluenci od 0.5 do 1.5J/cm^2 i uzrokuje minimalna termalna oštećenja (103). Ovaj laser najučinkovitiji je kod uklanjanja površinskih lezija, gdje se postiže dobar stupanj hemostaze. Djeluje na principu uzastopno ponavljajućih impulsa, što dovodi do znatnog stupnja ablacije, a kako se impulsi ponavljaju jedan za drugim zatvaraju se male krvne žile i postiže se istodobno zaustavljanje krvarenja (104).

Naspram CO_2 lasera, Er:YAG laser ima deset puta veći stupanj apsorpcije u vodi koji je sastavni dio mekih tkiva usne šupljine (103,104).

Ova studija istraživala je učinkovitost Er:YAG lasera u bezkontaktnom načinu rada, koristeći X-Runner nastavak, koji ima automatski digitalno navođenu lasersku zraku. Velika prednost ovog uređaja je što se relativno opsežne lezije mogu tretirani vrlo precizno. QSP način rada, koji je prikazan u ovom istraživanju, daje jedan dugi impuls koji je pri radu podijeljen na nekoliko kratkih uzastopnih impulsa postavljenih na optimalnoj brzini (55). Kod uklanjanja lezija s mekog tkiva, ablacija ovim laserom je vrlo precizna i cijeljenje je dosta brže nego kod

načina rada gdje se koristi jedan dugi impuls. Razlog tome je što više uzastopnih kraćih impulsa djeluju manje invazivno na samo meko tkivo (104).

U grupi od 24 ispitanika, koji su bili tretirani Er:YAG laserom pokazala se statistički značajna razlika između muškaraca i žena s obzirom na lokalizaciju lezija. Sve lezije u sublingvalnom području zabilježene su kod žena. Zanimljiv je i podataka da samo lezije zabilježene na tom području nisu recidivirale. Moguće objašnjenje za ovakav nalaz je velika prokrvljenost u sublingvalnom području, koja uslijed veće i brže oksigenacije tog područja rezultira boljim obnavljanjem tkiva, a samim time i do rjeđe pojave recidiva. Poznata je i zaštitna uloga submandibularnih i sublingvalnih žlijezda, jer lučenjem sline dodatno se štiti sublingvalno područje. Sve su to mogući razlozi bržeg cijeljenja, manje postoperativne boli i smanjene pojave recidiva na tom području.

Jerjes i suradnici u analizi svojeg istraživanja nisu uočili povezanost pojave recidiva s lokalizacijom leukoplakije. Ukupno su imali 74% recidiviranih lezija nakon prve kontrole, no nakon 6 mjeseci postoperativnog praćenja nije zabilježen niti jedan recidiv (57).

Er:YAG laser minimalno oštećuje epitelno tkivo, što rezultira minimalnom upalnom reakcijom, pruža kratko vrijeme cijeljenja rane i smanjeni rizik od nastanka ožiljka (107). Rezultati ovog istraživanja idu u prilog navedenim podacima. Pacijenti liječeni Er:YAG laserom uglavnom su prijavljivali nizak stupanj postoperativne boli nakon 7 dana, a nakon 14 dana nije više bila prisutna postoperativna bol te su prema podacima iz OHIP testa pacijenti normalno obavljali svakodnevne zadatke i sami zahvat nije značajno utjecao na kvalitetu života.

Bez obzira na pojavu recidiva koja je za Er:YAG laser u ovom istraživanju u postotku iznosila 74.1% nakon prve ablacije, nakon eventualne reablacije i na kontrolnom pregledu nakon 18 mjeseci postignuto je 100%-tno izlječenje svih lezija. Visoki postotak pojave recidiva nakon prve ablacije povezuje se s upotrebom nedovoljno precizne kirurške tehnike, tj. nedovoljnog uklanjanja epitelnog tkiva u dubini lezije, što se ispravilo prilikom druge ablacije, odnosno reablacije. Tijekom prve ablacije izazvano je minimalno krvarenje epitelnog tkiva, a pokazala se ispravnom kirurška tehnika koja uklanja leukoplakičnu leziju do potpunog točkastog krvarenja podležeće sluznice. Ukoliko je došlo do pojave recidiva na kontrolnom pregledu, ablacija je ponovljena do veće dubine, čime je u cijelosti odstranjen patološki promijenjen sloj sluznice. Odabir ove kirurške tehnike, ablacije tkiva do veće dubine rezultirao je potpunom remisijom svih recidivirajućih lezija već nakon šest mjeseci. Vrlo je važno utvrditi granice

lezije, imajući na umu margine i dubinu lezije. Ukoliko dubina ablacije tkiva nije dovoljna, preostali sloj bazalnih stanica koji sadrži veliki broj proliferativnih stanica, može biti odgovoran za nastanak recidiva (55). Vjerojatno je upravo ta količina proliferativnih stanica, koja nije bila uklonjena tijekom prve ablacije zbog neadekvatne dubine ablacije, bila odgovorna za veliki postotak recidiva na kontrolom pregledu tijekom ovog istraživanja u skupini Er:YAG lasera. Nadalje, važno je naglasiti kako rukovanje i odabir digitalno navođene laserske zrake ne dozvoljava segmentalne korekcije ablacije, ovisno o rubovima i debljine lezije. I drugi autori, također opisuju pojavu recidiva nakon ablacije lezija laserom (55,73,74).

Uspoređujući rezultate ovog istraživanja s rezultatima Meistera i suradnika, koji su u jednogodišnjem postoperativnom praćenju, nakon tretiranja leukoplakičnih lezija Er:YAG laserom imali također potpuni uspjeh, upućuje na činjenicu da je ablativna terapija Er:YAG laserom vrlo učinkovita u liječenju oralne leukoplakije (73).

Schwartz i suradnici (72) tijekom testnog perioda, Er:YAG laserom potpuno su uklonili tri, a djelomično pet leukoplakičnih lezija. Thomson i Wylie (97) opisali su pojavu recidiva u 24% tretiranih lezija, slično kao i Ishii i suradnici, koji prijavljuju recidive u 29% lezija tretiranih ablativnim Er:YAG laserom. Razlika u dobivenim rezultatima između ove studije i drugih objavljenih studija može se očitovati u upotrebi lasera različitih proizvođača, odabranih parametara za ablaciju te iskustvu liječnika koji je provodio liječenje. Također je važna razlika u tome što je ovo jedina do sada objavljena studija u kojoj je korištena digitalno navođena laserska zraka Er:YAG dentalnog lasera.

Sugerira se da bi postoperativno praćenje pacijenata ipak trebalo biti doživotno zbog velikog rizika od pojave recidiva, pojave novih lezija i mogućih malignih transformacija (80,81).

Drugi ablativni laser Er,Cr:YSGG trenutno je najpopularniji laser na tržištu, također je terapeutsko sredstvo koje nalazi svoju primjenu i u liječenju oralnih prekanceroza. Iako je Er,Cr:YSGG laser prvotno zamišljen kao laser za tvrda zubna tkiva i kost, njegove postavke i mogućnosti također su omogućile i tretiranje mekih tkiva usne šupljine. Er,Cr:YSGG laser emitira svjetlost valne duljine 2780nm, a laserske zrake se jako dobro upijaju u vodi koja je većinski sastavni dio mekih tkiva usne šupljine (105,106).

Er,Cr:YSGG laser može se koristiti u kontaktnom i bezkontakntom načinu rada, a prednosti su mu visoka razina kontrole izvođenja zahvata i veliki izbor dodatne opreme. Iako je relativno

novi laser na tržištu svojim performansama postavio je nove standarde za kliničku primjenu (103,105).

Do danas, nema dovoljno objavljenih istraživanja koji bi potvrdili ili negirali učinkovitost Er,Cr:YSGG lasera u liječenju oralnih prekanceroznih lezija. Nijedno istraživanje do sada nije napravljeno uzimajući u obzir pojavu recidiva, razinu postoperativne boli, razlike pojave recidiva kod muškaraca i žena, pojave recidiva s obzirom na lokalizaciju leziju, tako da zapravo nema konkretnog istraživanja čije bi se kompletni rezultati mogli usporediti s rezultatima ovog istraživanja. Usporedivi su samo određeni promatrani parametri.

Seone i suradnici upotrebljavali su ovaj laser u liječenju oralnih leukoplakija, međutim samo u svrhu utvrđivanja stupnja oštećenja epitelnog tkiva (77). Zaključili su da ovaj laser uzrokuje minimalna termalna oštećenja okolnog i tretiranog mekog tkiva, što bi išlo u prilog dobivenim rezultatima VAS i OHIP upitnika. Nakon 3 dana postoperativna bol bila je nešto izraženija, nego 7 dana nakon zahvata, što ide u prilog zaključku da ovaj laser izaziva minimalna termalna oštećenja, jer bi u suprotnom postoperativna bol bila znatno jača.

Slične rezultate postigli su i Sarkari i suradnici u svojem istraživanju uspoređujući postoperativnu bol kod pacijenata kod kojih su leukoplakične lezije tretirane Er,Cr:YSGG i diodnim laserom (99). Kod svih 5 tretiranih pacijenata razina postoperativno boli promatrana je kroz vizualnu analognu skalu te kroz BPR skalu (Behavioral Pain Rating), koja daje podatke o ekspresiji lica, izgledu lica, usnica i jezika imedijatno postoperativno. Po izgledu, ekspresiji i funkciji analiziraju se podaci o boli. Prilikom upotrebe oba lasera postignuto je potpuno izlječenje lezija, odlično cijeljenje tretiranog područja, osim kod jednog pacijenta koji je odustao od daljnjih kontrola i procjena. Svi pacijenti, liječeni s oba lasera, prijavili su minimalnu postoperativnu bol i nelagodu, osim jednog pacijenta koji je prijavio jaku bol, međutim s obzirom da većina pacijenata nije tako reagirala, autori su to pripisali tome da je bol ipak subjektivan doživljaj pojedinca.

Uspoređujući rezultate vizualne analogne skale, pacijenti tretirani diodnim laserom imali su ipak nešto manju razinu boli, a razlog tome je povezanost valnih duljina lasera. Diodni laser korišten u istraživanju imao je valnu duljinu 940nm, naspram Er,Cr:YSGG lasera valne duljine 2780nm pa je i prodor laserske zrake bio dublji te uzrokovao nešto veća termalna oštećenja.

U ovom istraživanju, uspoređujući rezultate Er:YAG i Er,Cr:YSGG lasera, pacijenti tretirani Er,Cr:YSGG laserom nakon 7 i nakon 14 dana pokazali su manju razinu postoperativne boli i veće kvalitete života. Razlika nije bila statistički značajna, ali ipak postoji. Iz ovih rezultata ipak je nemoguće zaključiti utječe li na to izbor kontaktne ili bezkontaktne metode upotrebe lasera.

Na temelju objavljenih i dostupnih radova može se zaključiti da su potrebna dodatna klinička istraživanja kako bi se utvrdilo koja je najučinkovitija metoda liječenja oralnih prekanceroza, posebice leukoplakije. Trenutno dostupna klinička istraživanja i rezultati tih istraživanja pokazuju da je laser vrlo učinkovita metoda u liječenju oralnih leukoplakija. Međutim, sva do sada objavljena istraživanja uzimala su kao parametar uspjeha izričito pojavu recidiva. Postoperativna bol i kvaliteta života, životne navike (pušenje, alkohol, obiteljska i osobna anamneza, uzimanje lijekova i dr.), dob, spol, mjesto pojave samih lezija, kao i lokalizacija najčešćih recidiva u nijednom objavljenom istraživanju nisu detaljno analizirana i uspoređivana. Dostupna objavljena istraživanja također ne navode parametre i postavke lasera koji su se koristili prilikom ablacije. Potrebna su dodatna istraživanja uzimajući u obzir puno više parametara praćenja, od same pojave recidiva kako bi se odredila najučinkovitija metoda koja bi predstavljala prvi izbor terapije za uspješno liječenje oralne leukoplakije.

6. ZAKLJUČCI

1. Postoji razlika u pojavi recidiva nakon tretiranja lezija s Er:YAG i Er,Cr:YSGG laserom. Nakon tretmana Er:YAG laserom zabilježen je veći broj recidiva kroz prvih šest mjeseci praćenja bolesti.
2. Er,Cr:YSGG laser je učinkovitiji u liječenju oralne leukoplakije od Er:YAG lasera, jer nakon prve terapije, na kontrolnom pregledu nakon mjesec dana dokazano bio manji broj recidiva te je bio potreban manji broj ablacija za uklanjanje pojedinačne lezije.
3. Tretiranje pacijenata Er;Cr:YSGG laserom uzrokovalo je nižu stopu postoperativne boli, nego kod pacijenata tretiranih Er:YAG laserom.
4. Također, pacijenti tretirani Er,Cr:YSGG laserom, sukladno nižoj stopi postoperativne boli, imaju veću kvalitetu života u postoperativnom razdoblju na temelju rezultata VAS skale.
5. Postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji pojava lezija između muškaraca i žena. Kod muškaraca lezija se najčešće javlja na obrazu, dok se kod žena javlja u retromolarnom području i području mekog nepca.
6. Recidiv se češće pojavljuje kod muškaraca, nego kod žena.
7. U ukupnom uzorku zabilježena je korelacija između pojave recidiva i lokalizacije lezija. Najveći postotak lezija koje su recidivirale nalazile su se na obrazu.
8. Dokazana je odsutnost svih recidiva nakon godinu dana i šest mjeseci neovisno o tipu korištenog lasera, tehnici uklanjanja lezija i broju ablacija.

7. LITERATURA

1. Vidas I. Therapeutical Approach to Oral Precancerosis. Acta Stomatol Croat. 26:6: 133-137

2. Neville B, Damm D.D, Allen C, Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology - 4th Edition [Internet]. [cited 2018 Dec 30]. Available from: https://www.elsevier.com/books/oral-and-maxillofacial-pathology/neville/978-1-4557-7052-6

3. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658p.

4. Macan D. Uloga alkohola u nastanku karcinoma usne šupljine [dissertation]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1999. 164p.

5. Hecht SS, Szabo E. Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer. J Cancer Prev Res. 2014;7(1):1–8.

6. Hakim SA. Sanguinarine-a carcinogenic contaminant in indian edible oils. Indian J Cancer. 1968;5(2):183–97

7. Neville B, Damm DD, Allen C, Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition. Saunders; 2015. 320 p.

8. Knežević G. Oralna kirurgija 2. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. 300p.

9. Van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. Oral Oncol. 1997;33(5):291–301.

10. Shanbhag VKL. New definition proposed for oral leukoplakia. Dent Res J. 2017;14(4):297–8.

11. Liu W, Shi L-J, Wu L, Feng J-Q, Yang X, Li J, et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. PloS One. 2012;7(4):e34773.

12. Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. J Maxillofac Su{Citation}rg. 1977;5(1):69-75.

13. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. Int Dent J. 2010;60(1):7–30.

14. Tanwar R, Iyengar AR, Nagesh KS, Patil S, Subhash BV. GSTM1 null polymorphism prevalence in tobacco users, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma patients in South Indian population: A polymerase chain reaction study. Indian J Dent Res. 2016;27(4):353-8.

15. Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. Acta Derm Venereol. 1982;62(2):164–7.

16. Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. Cancer. 1993;72(4):1369–75.

17. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Cianfriglia C, Marandino F, Perrone Donnorso R, Vocaturo A. Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia. Indications for a viral aetiology. J Exp Clin Cancer Res CR. 2006;25(1):21–8.

18. Shiu MN, Chen THH, Chang SH, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. Br J Cancer. 2000;82(11):1871–4.

19. McCoy GD, Wynder EL. Etiological and preventive implications in alcohol carcinogenesis. Cancer research 1979;39(7 Pt 2):2844-50.

20. Alcohol and Cancer Risk [Internet]. National Cancer Institute. 2018 [cited 2018 Dec 30]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet

21. Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. Oral cancer: Premalignant conditions and screening--an update. J Cancer Res Ther. 2012;8 Suppl 1:S57-66.

22. Warnakulasuriya K, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScanR touluidine blue mouthrinse in detection of oral cancer and precancer. J Oral Pathol Med. 1996;25(3):97-103

23. Feng J-Q, Mi J-G, Wu L, Ma L-W, Shi L-J, Yang X, et al. Expression of podoplanin and ABCG2 in oral erythroplakia correlate with oral cancer development. Oral Oncol. 2012;48(9):848–52.

24. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt MLB, Mohammad S. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. J Maxillofac Oral Surg. 2011;10(2):132–7.

25. Qin GZ, Park JY, Chen SY, Lazarus P. A high prevalence of p53 mutations in pre-malignant oral erythroplakia. Int J Cancer Suppl. 1999;80(3):345–8.

26. Punyani SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig. 2013;17(2):517–24.

27. Cekić Arambašin A. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 350 p.

28. Shirani S, Kargahi N, Razavi SM, Homayoni S. Epithelial Dysplasia in Oral Cavity. Iran J Med Sci. 2014;39(5):406–17.

29. Arifhodži F. Protokol za dijagnozu i terapiju oralne leukoplakije i eritroplakije. Interdisciplinarsnost u dijagnozi terapiji premaligmalignih lezija oralnih luznica. AnuBiH [Internet]. 2016. Available from: http://anibih.ba/images/publikacije/posebna_izdanja/OMN/35_posebna_izdanja-CLIX_47/032.pdf

30. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. Cancer. 1975;36(4):1386–92.

31. Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, TOovaru S. Oral Leukoplakia – an Update. Mædica (Buchar). 2014;9(1):88–93.

32. Bokor-Bratić M. Prevalence of oral leukoplakia. Med Pregl. 2003;56(11–12):552–5.

33. Natekar M, Raghuveer H-P, Rayapati D-K, Shobha E-S, Prashanth N-T, Rangan V, et al. A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. J Clin Exp Dent. 2017;9(6):e779–84.

34. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. J Natl Cancer Inst. 1993;85(1):44–7.

35. Garewal HS, Meyskens FL, Killen D, Reeves D, Kiersch TA, Elletson H, et al. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1990;8(10):1715–20.

36. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, et al. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(12):1305–10.

37. Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. Cancer. 2002;95(6):1258–64.

38. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. Am J Clin Nutr. 2006;83(2):191–201.

39. Stich HF, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. Cancer Lett. 1988;40(1):93–101.

40. Epstein JB, Gorsky M. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. Cancer. 1999;86(6):921–7.

41. Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. Dermatol Nurs. 2003;15(5):447–50, 459–65.

42. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study. Oral Oncol. 1999;35(3):314–20.

43. D'Arcangelo C, Di Nardo Di Maio F, Prosperi GD, Conte E, Baldi M, Caputi S. A preliminary study of healing of diode laser versus scalpel incisions in rat oral tissue: a comparison of clinical, histological, and immunohistochemical results. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103(6):764–73.

44. Parker S. Lasers and soft tissue: "loose" soft tissue surgery. Br Dent J. 2007;202(4):185–91.

45. Sylvester PJ, Jackson SE. A Brief History of Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (LA–ICP–MS). Elements. 2016;12(5):307–10.

46. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000. 2004;36:59–97.

47. Mohammed M. Jawad, Sarah T., Abdul Qader, A.A. Zaidan, B.B. Zaidan, A.W. Naji, Ibraheem T. Abdul Qader. An Overview of Laser Principle, Laer Tissue Interaction Mechanisms and Laser Safety Precautions for Medical Laser Users. Int J Pharmacol. 2011;7(2):149-60

48. Gabrić Pandurić D. Fizikalna i ultrastrukturna usporedba utjecaja lasera i kirurškog svrdla na koštano tkivo. [dissertation]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2009. 169 p.

49. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Schauer P, Doertbudak O, Wernisch J, et al. Treatment of periodontal pockets with a diode laser. Lasers Surg Med. 1998;22(5):302–11.

50. Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. Dent Clin North Am. 2000;44(4):753–65.

51. Wigdor H. Basic physics of laser interaction with vital tissue. Alpha Omegan. 2008;101(3):127–32.

52. Fisher JC. Photons, physiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. J Clin Laser Med Surg. 1992;10(6):419–26.

53. Reinisch L. Laser physics and tissue interactions. Otolaryngol Clin North Am. 1996;29(6):893–914.

54. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. Oral Oncol. 2003;39(8):759–69.

55. Wang L, Hu L, Grygorczyk R, Shen X, Schwarz W. Modulation of Extracellular ATP Content of Mast Cells and DRG Neurons by Irradiation: Studies on Underlying Mechanism of Low-Level-Laser Therapy. Mediators Inflamm. 2015;2015:1-9

56. Jerjes W, Hamdoon Z, Hopper C. CO2 lasers in the management of potentially malignant and malignant oral disorders. Head Neck Oncol. 2012;30(4):17.

57. Asnaashari M, Zadsirjan S. Application of Laser in Oral Surgery. J Lasers Med Sci. 2014;5(3):97–107.

58. Van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JLN. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. Oral Oncol. 2005;41(1):31–7.

59. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Mosse CA, et al. CO2 laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. Lasers Med Sci. 2012;27(1):169–79.

60. Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid J-A, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective study of 65 patients. J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg. 2015;43(5):677–81.

61. Robati RM, Asadi E, Shafiee A, Namazi N, Talebi A. Efficacy of long pulse Nd:YAG laser versus fractional Er:YAG laser in the treatment of hand wrinkles. Lasers Med Sci. 2018;33(3):461–7.

62. Myers TD, McDaniel JD. The pulsed Nd:YAG dental laser: review of clinical applications. J Calif Dent Assoc. 1991;19(11):25–30.

63. Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK. Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser surgery. Lasers Med Sci. 2008;23(4):375–9.

64. Das S, Mohammad S, Singh V, Gupta S. Neodymium:Yttrium aluminum garnet laser in the management of oral leukoplakia: A case series. Contemp Clin Dent. 2015 Mar;6(Suppl 1):S32-5.

65. Vescovi P, Corcione L, Meleti M, Merigo E, Fornaini C, Manfredi M, et al. Nd:YAG laser versus traditional scalpel. A preliminary histological analysis of specimens from the human oral mucosa. Lasers Med Sci. 2010;25(5):685–91.

66. Bhatnagar, Akash i Agrawa, Raghu i Khan, Farah. (2016). Diode laser applications in pediatric dentistry. 2016;4(3):129-32

67. Mathur E, Sareen M, Dhaka P, Baghla P. Diode Laser Excision of Oral Benign Lesions. J Lasers Med Sci. 2015;6(3):129–32.

68. Reddy Kundoor VK, Patimeedi A, Roohi S, Maloth KN, Kesidi S, Masabattula GK. Efficacy of Diode Laser for the Management of Potentially Malignant Disorders. J Lasers Med Sci. 2015;6(3):120–3.

69. Kharadi UAR, Onkar S, Birangane R, Chaudhari S, Kulkarni A, Chaudhari R. Treatment of Oral Leukoplakia with Diode Laser: a Pilot Study on Indian Subjects. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2015;16(18):8383–6.

70. Angiero F, Parma L, Crippa R, Benedicenti S. Diode laser (808 nm) applied to oral soft tissue lesions: a retrospective study to assess histopathological diagnosis and evaluate physical damage. Lasers Med Sci. 2012;27(2):383–8.

71. Schwarz F, Maraki D, Yalcinkaya S, Bieling K, Böcking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO2- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. Lasers Surg Med. 2005;37(1):29–36.

72. Meister J, Franzen R, Eyrich G, Bongartz J, Gutknecht N, Hering P. First clinical application of a liquid-core light guide connected to an Er:YAG laser for oral treatment of leukoplakia. Lasers Med Sci. 2010;25(5):669–73.

73. Arduino PG, Cafaro A, Cabras M, Gambino A, Broccoletti R. Treatment Outcome of Oral Leukoplakia with Er:YAG Laser: A 5-Year Follow-Up Prospective Comparative Study. Photomed Laser Surg. 2018;36(12):631-3

74. Kumar G, Rehman F, Chaturvedy V. Soft Tissue Applications of Er,Cr:YSGG Laser in Pediatric Dentistry. Int J Clin Pediatr Dent. 2017;10(2):188–92.

75. Comparison of Er:YAG and Er,Cr:YSGG lasers used in dentistry [Internet]. [cited 2019 Sep8]. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/fdf8/6cce9e9a15845c181b3e607cbd02dec93cb7.pdf

76. Seoane J, González-Mosquera A, López-Niño J, García-Caballero L, Aliste C, Seoane-Romero JM, et al. Er,Cr:YSGG laser therapy for oral leukoplakia minimizes thermal artifacts on surgical margins: a pilot study. Lasers Med Sci. 2013;28(6):1591–7.

77. Sarkar S, Kailsman S, Iyer VH (2015) Effectivness of Diode Laser and Er,Cr:YSGG Laser in the Treatment of Oral Leukoplakia- A comparative Study. Dentistry 5:274. doi: 10.4172/2161-1122.1000274

78. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncol. 2009;45(4–5):317–23.

79. Sarode SC, Sarode GS, Tupkari JV. Oral potentially malignant disorders: A proposal for terminology and definition with review of literature. J Oral Maxillofac Pathol. 2014;18(Suppl 1):S77–80.

80. Fernandes JV, Cobucci RNO, Jatobá CAN, Fernandes TAA de M, de Azevedo JWV, de Araújo JMG. The role of the mediators of inflammation in cancer development. Pathol Oncol Res. 2015;21(3):527–34.

81. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;79(3):321–9.

82. Cuevas Gonzalez JC, Gaitan Cepeda LA, Borges Yanez SA, Cornejo AD, Mori Estevez AD, Huerta ERL. p53 and p16 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A study of 208 cases. Indian J Pathol Microbiol. 2016;59(2):153–8.

83. Lakshminarayana S, Augustine D, Rao RS, Patil S, Awan KH, Venkatesiah SS, et al. Molecular pathways of oral cancer that predict prognosis and survival: A systematic review. J Carcinog. 2018;17:7.

84. Feller L, Lemmer J. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. Int J Dent Oral Health. 2012;2012:1-7.

85. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Effect of smoking on the development of oral leukoplakia. Fogorv Sz. 2001;94(3):91–6.

86. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. J Dent Educ. 2001;65(4):322–7.

87. Gupta PC. A study of dose-response relationship between tobacco habits and oral leukoplakia. Br J Cancer. 1984;50(4):527–31.

88. Gopinath D, Thannikunnath BV, Neermunda SF. Prevalence of Carcinomatous Foci in Oral Leukoplakia: A Clinicopathologic Study of 546 Indian Samples. J Clin Diagn Res. 2016;10(8):ZC78–83.

89. Lapthanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. Quintessence Int Berl Ger 1985. 2007;38(8):e448-455.

90. Aggarwal N. Leukoplakia- Potentially Malignant Disorder of Oral Cavity -a Review. Biomed J Sci Tech Res. 2018;4(5):4219-26.

91. Starzyńska A, Pawłowska A, Renkielska D, Michajłowski I, Sobjanek M, Błażewicz I, et al. Estimation of oral leukoplakia treatment records in the research of the Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Medical University of Gdansk. Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol. 2015;32(2):114–22.

92. Ishii J, Fujita K, Munemoto S, Komori T. Management of Oral Leukoplakia by Laser Surgery: Relation between Recurrence and Malignant Transformation and Clinicopathological Features. J Clin Laser Med Surg. 2004;22(1):27–33.

93. Tambuwala A, Sangle A, Khan A, Sayed A. Excision of Oral Leukoplakia by CO2 Lasers Versus Traditional Scalpel: A Comparative Study. J Maxillofac Oral Surg. 2014;13(3):320–7.

94. Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;71(6):670–4.

95. Gáspár L, Szabó G. [Use of the carbon dioxide laser in the treatment of leukoplakia]. Fogorv Sz. 1990;83(3):65–9.

96. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO2 laser and cold knife: A randomized clinical trial. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):e38–44.

97. Zachary CB. Modulating the Er:YAG laser. Lasers Surg Med. 2000;26(2):223–6.

98. Hale GM, Querry MR. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. Appl Opt. 1973;12(3):555–63.

99. Robertson CW, Williams D. Lambert Absorption Coefficients of Water in the Infrared. J Opt Soc Am. 1971;61(10):1316–20.

100. Panduric DG, Katanec D, Zore IF. Clinical Cases of Soft-Tissue Surgery with X-Runner in QSP Mode. LA&HA. 2013;2013(2):34-7

101. McDaniel DH, Lord J, Ash K, Newman J. Combined CO2/erbium:YAG laser resurfacing of peri-oral rhytides and side-by-side comparison with carbon dioxide laser alone. Dermatol Surg. 1999;25(4):285–93.

102. Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002;31(2):145–53.

103. Effectiveness of Diode Laser and Er, Cr:YSGG Laser in the Treatment of Oral Leukoplakia-A Comparative Study | OMICS International [Internet]. [cited 2019 Feb 21]. Available from: https://www.omicsonline.org/open-access/effectiveness-of-diode-laser-and-er-crysgg-laser-in-the-treatment-of-oral-leukoplakiaa-comparative-study-2161-1122.1000274.php?aid=36621

104. Kadakia S, Badhey A, Milam M, Lee T, Ducic Y. Topical oral cavity chemoprophylaxis using isotretinoin rinse: A 15-year experience. The Laryngoscope. 2017;127(7):1595–9

105. Kailasam S SS. Effectiveness of Diode Laser and Er, Cr:YSGG Laser in the Treatment of Oral Leukoplakia-A Comparative Study. Dentistry [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 21];05(01). Available from: https://www.omicsonline.org/open-access/effectiveness-of-diode-laser-and-er-crysgg-laser-in-the-treatment-of-oral-leukoplakiaa-comparative-study-2161-1122.1000274.php?aid=36621

106. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol. 2003;14(1):47–62.

8. ŽIVOTOPIS AUTORA S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA

Nena Matulić rođena je 7. svibnja 1987. godine u Splitu. Osnovnu školu i I. Gimnaziju (jezični smjer) završila je u Splitu. Diplomski studij stomatologije, na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2006. godine a na istom je diplomirala 2012. godine. Diplomski rad iz područja maksilofacijalne kirurgije obranila je 2012. godine s odličnim uspjehom. Od te godine radi u privatnoj stomatološkoj poliklinici u Zagrebu.

U listopadu 2013. godine upisuje poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U kolovozu 2019. godine započinje specijalizaciju iz oralne kirurgije na Klinici za stomatologiju, u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Član je Hrvatske komore dentalne medicine i Hrvatskog društva za dentalnu implantologiju. Autorica je nekoliko znanstvenih i stručnih radova. Aktivno je sudjelovala na više domaćih i međunarodnih znanstvenih i stručnih skupova.

Popis objavljenih radova:

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u Current Contents

1. **Matulić N**, Bago I, Sušić M, Gjorgievska E, Kotarac Knežević A, Gabrić D. Comparison of Er:YAG and Er,Cr:YSGG laser in the treatment of oral leukoplakia lesions refractory to the local retinoid therapy. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(6):362-8.

Radovi u Web of Science Core Collection bazi prihvaćen za objavljivanje

1. Gabrić D, Brailo V, Ivek A, Krpan K, **Matulić N**, Vrdoljak DV, Baraba A, Boras VV. Evaluation of innovative digitally controlled Er:YAG laser in the surgical treatment of oral leukoplakia – a preliminary study. Acta Clin Croat. 2018.

Ostali radovi

1. Gabrić D, Barić J, Zadravec D, **Matulić N**. Eaglov sindrom ili sindrom stiloidnog nastavka. Medix. 2015;21(117):228-31.
2. Barić J, **Matulić N**, Sušić M, Gabrić D. Trigeminalna neuralgija – dijagnostika i terapija. Vjesnik Dentalne Medicine. 2015;23(1):17-21.
3. **Matulić N**, Tafra Đ, Barić J, Gabrić D. Regeneracija koštanog i mekog tkiva primjenom PRGF-Endoret tehnologije – prikaz slučaja. Medix. 2016;21(119):310-3.

Sažeci kongresnih priopćenja objavljeni u CC časopisima

1. Gabrić D, Mihaljević D, Komšić S, **Matulić N**, Smojver I, Radica G, Katanec D. Different dental lasers vs conventional technique for second stage surgery. Clin Oral Implants Res. 2015;26(Suppl 12):153.

Sažeci kongresnih priopćenja u časopisima indeksiranim u Indeks Medicus - Medline, Scopus, Biological Abstracts/BIOSIS i ostalim međunarodnim indeksima

1. **Matulić N**, Tafra Đ, Kadić S, Gabrić D. Regeneracija koštanog i mekog tkiva upotrebom PRGF Endoret tehnologije. Acta Stomatol Croat. 2015;49(4):363.

2. **Matulić N**, Boras VV, Brailo V, Azizi B, Gabrić D. Usporedba učinkovitosti digitalno navođenog Er:YAG lasera i izotretionina u liječenju prekanceroznih lezija usne šupljine. Acta Stomatol Croat. 2017;51(1):83.
3. **Matulić Medak N**, Katanec D, Gabrić D. Imedijatno postavljanje implantata u kroničnu periapikalnu leziju korištenjem faktora rasta – prikaz 2 slučaja. Acta Stomatol Croat. 2017;51(4):354.
4. Bival S, Katanec D, **Matulić N**, Gabrić D. Implanto-protetska rehabilitacija nakon traume zuba u fronti – prezervacija alveole primjenom faktora rasta i biološkom osteotomijom – prikaz slučaja. Acta Stomatol Croat. 2017;51(4):357-8.
5. Azizi B, Mehmeti B, **Matulić N**, Gabrić D. Odstranjivanje frakturiranih vijaka implantata pomoću ultrazvučne sonde – prikaz slučaja. Acta Stomatol Croat. 2017;51(1):83.

PRILOZI

PRILOG 1.

IME I PREZIME:

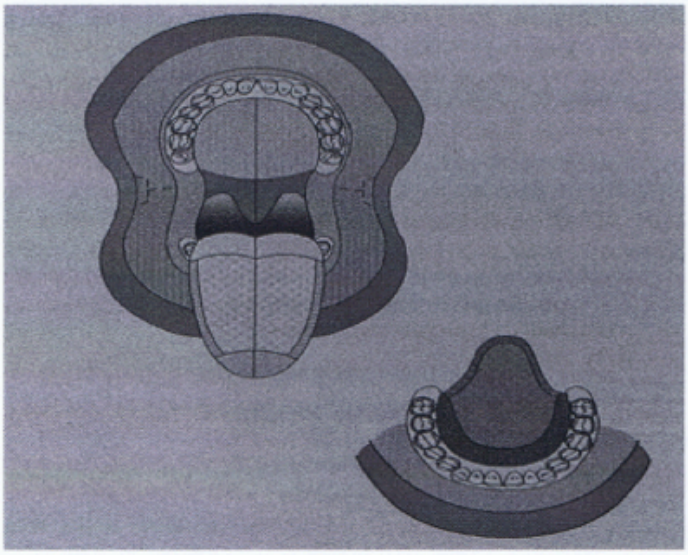
GODINA ROĐENJA:

SPOL: M/Ž

SISTEMSKE BOLESTI:

ALKOHOL/na dan:

CIGARETE/na dan:



VELIČINA LEZIJE:

LOKALIZACIJA LEZIJE: 1 - obraz, 2 - jezik, 3 - sublingvalno, 4 - ostalo.....

1 - desno, 2 - lijevo, 3 - obostrano

STUPANJ HIPERKERATOZE: 1-, 2-, 3-

POJAVA RECIDIVA:

VIZUALNA ANALOGNA SKALA:

TERAPIJA RETINOIDIMA: doza....., trajanje.....

PARAMETRI LASERA:

BROJ ABLACIJA:

BROJ TERAPIJA: 1, 2, 3, više.....

PRILOG 2.

Informirani pristanak

Istraživači:

Nena Matulić, dr.med.dent
Mail: nenamatulic@gmail.com

Mentor:

Izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić Pandurić, Zavod za oralnu kirurgiju
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10000Zagreb
Mail: dgabric@sfzg.hr
Telefon:01/4802–138

Naziv istraživanja:

USPOREDBA UČINKOVITOSTI DVAJU VISOKOENERGETSKIH ABLATIVNIH LASERA U LIJEČENJU ORALNE LEUKOPLAKIJE

Svrha istraživanja:

Svrha ovog istraživanja je usporediti utjecaj ablativnih lasera na učinkovitost u liječenju oralnih leukoplakija. Postoperativnim redovitim pregledima procijenit ćemo postoje li razlike u cijeljenju među pacijentima koji su bili podvrgnuti terapiji Er:YAG laserom i onih koji su bili podvrgnuti terapiji Er,Cr:YSGG ablativnim laserom.
Svi kirurški postupci i kontrolni pregledi biti će obavljeni na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.
Vašim uključenjem u istraživanje i pristankom da ispunite upitnike (prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana te nakon dva tjedna i nakon 6 mjeseci od operativnog zahvata putem telefonskog poziva/mail-a, te zadnjom kontrolom nakon 12 mjeseci od operativnog zahvata) pomoći ćete nam da dobijemo zadovoljavajući uvid u tegobe koje prate prethodno navedeni

zahvat. Na taj način testirat ćemo utjecaj novog iPlus Er,Cr:YSGG lasera na postoperativnu bol, cijeljenje i kvalitetu života. Pozitivan utjecaj prijašnjih lasera na cijeljenje rane, smanjenje boli nakon operativnog zahvata, smanjenje količine i vremena korištenja medikamenata nakon zahvata, te brži oporavak i povratak kvalitete života na preoperativnu razinu, već je poznat.

Informacije za ispitanike:

Sve će se raditi prema propisanim uputama od strane proizvođača lasera. Nisu dokazane nuspojave ili štetnost postupka na zdravlje pacijenata, te tretman laserom može samo koristiti, a sam postupak laserskog tretiranja rane je bezbolan.

_____

Potpis:

_____

Ime i prezime (štampano):

_____

Kontakt(telefon i/ili e-mail)_____

U Zagrebu,_____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač:

_____

Potpis: _____

Ime i prezime (štampano):

_____

U Zagrebu, _____

SUGLASNOST ISPITANIKA ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

1. Potvrđujem da sam pročitao/pročitala ovu obavijest za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja i dobio/dobila zadovoljavajuće, jasne i potpune odgovore.

2. Dobro sam razumio/razumjela postupke i svrhu istraživanja. Suglasan/suglasna sam sudjelovati u terapiji laserom.

3. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te da se iz istraživanja mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po moje zdravlje ili nastavak liječenja u ovoj Ustanovi.

4. Pristajem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici. Suglasan/suglasna sam da će podaci zabilježeni u upitniku biti poznati samo liječniku/glavnom istraživaču i meni, biti povjerljivi, a moj identitet zaštićen od javnosti.

5. Suglasan/suglasna sam da se rezultati istraživanja koriste u znanstvene svrhe i objavljuju u znanstvenim časopisima.

6. Pristajem u ovome istraživanju sudjelovati dobrovoljno i ne potražujem nikakvu novčanu naknadu.

7. Pristajem da član moje obitelji/skrbnik bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.

8. Potvrđujem da sam sve navedeno dobro razumio/razumjela te da pri punoj svijesti i svojevoljno potpisujem svoju suglasnost za sudjelovanjem u ovome istraživanju.Za maloljetne osobe suglasnost potpisuje zakonski zastupnik, roditelj ili skrbnik.

Ime i prezime ispitanika/staratelja:

PRILOG 3.

Upitnik o zadovoljstvu pacijenta OHIP - CRO14

Molimo Vas da slijedeća pitanja odgovorite tako da u kućicu pokraj upišete ocjenu od 0 do 4; 0 = nema problema, 4 = najveći mogući problem

1. Jeste li imali ili imate **poteškoća pri izgovaranju riječi** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ?	☐
2. Jeste li osjetili ili **osjećate neugodan okus** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ?	☐
3. Jeste li imali ili imate **jake bolove u ustima**?	☐
4. Je li vam bilo ili vam je **nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
5. Jeste li bili svjesni da vaši zubi, usta, čeljust "postoje" (Jeste li razmišljali o njima?)?	☐
6. **Osjećate li tjeskobu** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
7. Smatrate li da vam je **prehrana nezadovoljavajuća** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
8. Jeste li morali **prekidati obrok** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
9. Je li vam **se teže opustiti** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
10. Jeste li se **osjetili imalo neugodno** zbog problema sa zubima, ustima?	☐
11. Jeste li bili **razdražljivi prema drugima** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
12. Jeste li imali **problema u obavljanju svakodnevnih poslova** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
13. Smatrate li da vam **život pruža manje zadovoljstva** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐
14. Je li vam se dogodilo da **uopće ne funkcionirate** zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	☐