

# Procjena povezanosti koncentracije kortizola $\alpha$ -amilaza i interleukina-6 u slini s psihološkim profilom bolesnika s oralnim lihenom planusom i sindromom pekućih usta

---

Glavina, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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:127:935165>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





**Sveučilište u Zagrebu**

Stomatološki fakultet

Ana Glavina

**PROCJENA POVEZANOSTI  
KONCENTRACIJE KORTIZOLA,  $\alpha$ -  
AMILAZA I INTERLEUKINA-6 U SLINI S  
PSIHOLOŠKIM PROFILOM BOLESNIKA  
S ORALNIM LIHENOM PLANUSOM I  
SINDROMOM PEKUĆIH USTA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2023.



**Sveučilište u Zagrebu**

Stomatološki fakultet

Ana Glavina

**PROCJENA POVEZANOSTI  
KONCENTRACIJE KORTIZOLA,  $\alpha$ -  
AMILAZA I INTERLEUKINA-6 U SLINI S  
PSIHOLOŠKIM PROFILOM BOLESNIKA  
S ORALNIM LIHENOM PLANUSOM I  
SINDROMOM PEKUĆIH USTA**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof. dr. sc. Liborija Lugović Mihić, dr. med.

prof. dr. sc. Dolores Biočina-Lukenda, dr. med. dent.

Zagreb, 2023.



**University of Zagreb**

School of Dental Medicine

Ana Glavina

**ASSESSMENT OF THE ASSOCIATION  
BETWEEN THE CONCENTRATION OF  
CORTISOL,  $\alpha$ -AMYLASE AND  
INTERLEUKIN-6 IN SALIVA WITH THE  
PSYCHOLOGICAL PROFILE OF  
PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS  
AND BURNING MOUTH SYNDROME**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:

Full Professor Liborija Lugović Mihić DM, PhD

Full Professor Dolores Biočina-Lukenda DMD, PhD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren u: Katedri za dermatovenerologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Odjelu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split

**Lektorica hrvatskog jezika:** Ivana Roguljić, mag. pedagogije i magistra edukacije hrvatskog jezika i književnosti

**Lektorica engleskog jezika:** Ana Topić, prof. engleskog jezika i književnosti i sociologije

**Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:**

1. Izv. prof. dr. sc. Lea Vuletić, Katedra za fiziologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2. Izv. prof. dr.sc. Kristina Peroš, Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
3. Prof. dr. sc. Jasna Lovrić, Katedra za kemiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:**

1. Izv. prof. dr. sc. Lea Vuletić, Katedra za fiziologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2. Izv. prof. dr.sc. Kristina Peroš, Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
3. Prof. dr. sc. Jasna Lovrić, Katedra za kemiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Datum obrane rada:** 21. prosinac 2023. godine

Rad sadrži: 151 stranica

27 tablica

12 slika

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 drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora poslijediplomskog doktorskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje 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, cijenjenoj prof. dr. sc. Liboriji Lugović Mihić, što me pratila na mom putu izrade doktorskog rada, od početka do kraja. Hvala Vam, profesorice, na brizi, savjetima, znanju i strpljenju koje ste utkali u ovu disertaciju. Hvala Vam što ste bili tu uvijek kada sam Vas trebala.*

*Zahvaljujem svojoj komentorici, cijenjenoj prof. dr. sc. Dolores Biočina-Lukenda, koja je prepoznala moju ljubav prema oralnoj medicini. Hvala Vam na ukazanom povjerenju i svakom savjetu kojim ste me oplemenili u stručnom i znanstvenom smislu.*

*Posebnu zahvalu dugujem svojoj prof. dr. sc. Marinki Mravak-Stipetić. Hvala Vam, draga i cijenjena profesorice, što ste uvijek imali vremena za mene i što ste mi prenijeli ljubav prema znanosti. Hvala Vam na svim stručnim, znanstvenim i ljudskim savjetima za vrijeme studija, specijalizacije i poslijediplomskog doktorskog studija. Uvijek ćete zauzimati posebno mjesto u mom srcu.*

*Svojoj majci Kseniji zahvaljujem na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog života.*

*Svom bratu Zvonimiru zahvaljujem na ljubavi i strpljenju tijekom izrade mog doktorskog rada.*

*Zahvaljujem doc. dr. sc. Danieli Šupe-Domić sa Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split na nesebičnoj podršci i savjetima tijekom izrade mog doktorskog rada.*

*Zahvaljujem i mag. med. bichem. Ladi Stanišić koja je uvijek bila tu za analizu mojih uzoraka.*

*Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split na susretljivosti, prijateljskom pristupu i tome što su uvijek bili tu za centrifugiranje mojih uzoraka.*

*Zahvaljujem svojim medicinskim sestrama koje su u tom periodu radile sa mnom, Hedi Zirojević i Aniti Hrboka, na nesebičnoj podršci tijekom prikupljanja uzoraka i izrade mog doktorskog rada.*

*Zahvaljujem svojim prijateljicama na strpljenju, pomoći i savjetima kojima su mi pomogle da ostvarim svoj cilj.*

*Svoj doktorski rad posvećujem svom pokojnom ocu Jošku jer sve što danas imam dugujem njemu. Znam da si ponosan na mene, tata.*

## Sažetak

### PROCJENA POVEZANOSTI KONCENTRACIJE KORTIZOLA, $\alpha$ -AMILAZA I INTERLEUKINA-6 U SLINI S PSIHOLOŠKIM PROFILOM BOLESNIKA S ORALNIM LIHENOM PLANUSOM I SINDROMOM PEKUĆIH USTA

**Uvod:** Oralni lihen planus (OLP) i primarni sindrom pekućih usta (SPU) dvije su oralne psihoneuroimunoendokrinološke bolesti. Stoga smo u ovom istraživanju promatrali koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera stresa (kortizol,  $\alpha$ -amilaza) i upalnog biomarkera (IL-6), psihološki profil, kvalitetu života kod bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om.

**Ispitanici i postupci:** Ispitnu skupinu činilo je 60 bolesnika s dijagnozom OLP-a i 60 bolesnika s dijagnozom primarnog SPU-a. Kontrolnu skupinu činilo je 40 nasumce odabranih pacijenata. Svim ispitanicima uzeti su uzorci sveukupne nestimulirane sline za određivanje koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera. Psihološka evaluacija procjenjivala se Skalom depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21).

**Rezultati:** Koncentracija/aktivnost salivarnog kortizola (0,44 vs. 0,52 vs. 0,44  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ;  $p=0,306$ ),  $\alpha$ -amilaze (145804 vs. 160531 vs. 179107 U/L;  $p=0,535$ ) i IL-6 (4,35 vs. 3,42 vs. 3,81  $\text{pg}/\text{ml}$ ;  $p=0,244$ ) nije pokazivala statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiji psihološki profil (više vrijednosti depresije, anksioznosti, stresa) ( $p < 0,001$ ) i lošiju kvalitetu života ( $p < 0,001$ ) u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike (Kruskal-Wallis test).

**Zaključak:** Bolesnici s primarnim SPU-om pokazuju višu koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera stresa (kortizol,  $\alpha$ -amilaza) i jaču povezanost sa psihičkim poteškoćama u odnosu na bolesnike s OLP-om i njihovu možebitnu uzročnu ulogu. Međutim, bolesnicima s OLP-om i SPU-om potreban je multidisciplinarni terapijski pristup tj. uključivanje specijalista psihijatrije u dijagnozu komorbiditeta psihičkih poremećaja, bez obzira na to jesu li oni uzrok ili posljedica.

**Ključne riječi:**  $\alpha$ -amilaza; interleukin-6; kortizol; oralni lihen planus; sindrom pekućih usta



## Summary

### ASSESSMENT OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE CONCENTRATION OF CORTISOL, $\alpha$ -AMYLASE AND INTERLEUKIN-6 IN SALIVA WITH THE PSYCHOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS AND BURNING MOUTH SYNDROME

**Objectives:** Oral lichen planus (OLP) and primary burning mouth syndrome (BMS) are two oral psychoneuroimmunoendocrinological diseases. The objectives of our study were to determine the concentration/activity of stress (cortisol,  $\alpha$ -amylase) and inflammatory (IL-6) salivary biomarkers, psychological profile, and quality of life (QoL) in patients with OLP and patients with primary BMS. We observed the influence of disease duration and symptom intensity (pain/burning) on the concentration/activity of salivary biomarkers. The hypothesis of this study was that higher concentration of salivary cortisol and IL -6 and higher salivary- $\alpha$ -amylase activity in patients with OLP and primary BMS correlate with poorer mental health (higher levels of depression, anxiety, stress) and lower QoL.

**Subjects and Methods:** A total of 160 subjects, divided into three groups, participated in this case-control study: 60 patients with a clinically and histopathologically confirmed diagnosis of OLP; 60 patients diagnosed with primary BMS; and 40 control subjects. The group of patients with OLP was composed of 40 patients with an erosive form of the disease and 20 patients with a non-erosive form. The control group consisted of randomly selected patients who came to the Department of Diagnostic Radiology, Dental Clinic Split, Split, Croatia. Medical history data, a list of medications, and disease duration (months) were obtained from all subjects. Unstimulated whole saliva (UWS) was collected between 9 and 10 am to avoid diurnal variation. Approximately 2.00 to 2.50 mL of saliva was collected from all subjects in graduated tubes (*Salivette*) using the „spit method.“ Salivary cortisol and IL-6 concentrations were analyzed by the immunochemical method of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Salivary  $\alpha$ -amylase activity was measured by the kinetic colorimetric method. The Visual Analogue Scale (VAS; ranging from 0 to 100 mm) was used to assess the intensity of pain and/or burning in patients with OLP and BMS. The psychological evaluation of each subject was assessed with the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21, Lovibond & Lovibond, 1995a; Croatian adaptation Jokić-Begić, Jakšić, Ivezić and Surányi, 2012). QoL was assessed using the Croatian version of the Oral Health Impact Profile questionnaire (OHIP-CRO14).

**Results:** The concentration/activity of salivary cortisol (0.44 vs. 0.52 vs. 0.44  $\mu\text{g/dl}$ ;  $p=0.306$ ),  $\alpha$ -amylase (145804 vs. 160531 vs. 179107 U/L;  $p=0.535$ ) and IL-6 (4.35 vs. 3.42 vs. 3.81 pg/ml;  $p=0.244$ ) showed no statistically significant difference between patients with OLP, patients with primary SPU and control subjects. The patients with primary BMS had statistically significant higher VAS scores compared to patients with OLP (7.0 vs. 3.5) ( $p < 0.001$ ). The patients with primary BMS had statistically significant worse psychological profile (higher scores for depression, anxiety, stress) ( $p < 0.001$ ) and QoL (total) ( $p < 0.001$ ) compared to patients with OLP and control subjects (Kruskal-Wallis test). Multiple linear regression showed a statistically significant effect of VAS on the level of depression, anxiety, and stress in patients with primary BMS ( $p < 0.001$ ). There was a moderate positive correlation between symptom intensity (pain/burning) and psychological profile (depression, anxiety, stress) in patients with primary BMS ( $r = 0.373$ ,  $p = 0.003$ ;  $r = 0.515$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.365$ ,  $p = 0.004$ ). There was a strong positive correlation between anxiety and depression ( $r = 0.643$ ), stress and depression ( $r = 0.720$ ), and stress and anxiety ( $r = 0.696$ ) in patients with OLP ( $p < 0.001$ ). There was a strong positive correlation between anxiety and depression ( $r = 0.652$ ), stress and depression ( $r = 0.793$ ), and stress and anxiety ( $r = 0.705$ ) in patients with primary BMS ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** This case-control study is the first to compare the psychoimmunoendocrinological profile of patients with OLP and BMS (two oral diseases with different etiopathogenetic mechanisms). The patients with primary BMS had higher concentrations/activities of salivary stress biomarkers (cortisol,  $\alpha$ -amylase) and stronger association with psychological difficulties compared to patients with OLP and their possible causal role. Increased salivary concentrations IL-6 indicate a dominant inflammatory etiopathogenetic mechanism in patients with OLP. There was a strong positive correlation between anxiety and depression, stress and depression, and stress and anxiety in patients with OLP and BMS. This suggests the importance of cortisol and salivary  $\alpha$ -amylase as stress biomarkers, considering the demonstrated strong association between BMS and mental disorders. An interdisciplinary psychoneuroimmunological approach is necessary for chronic diseases such as OLP and BMS because they are related to the patient's psychological state, regardless of whether mental disorders are a cause or a consequence.

**Keywords:** alpha-amylase; burning mouth syndrome; cortisol; interleukin-6; oral lichen planus

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Oralni lihen planus .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	2
1.1.2. Klinička obilježja.....	2
1.1.3. Etiopatogeneza.....	5
1.1.4. Histopatološka obilježja i nalazi direktne imunofluorescencije .....	6
1.1.5. Dijagnostika OLP-a .....	6
1.1.6. Maligna transformacija OLP-a .....	12
1.1.7. Povezanost s drugim bolestima .....	12
1.1.8. Liječenje .....	13
1.2. Sindrom pekućih usta .....	15
1.2.1. Epidemiologija .....	17
1.2.2. Klinička slika.....	18
1.2.3. Etiopatogeneza.....	20
1.2.4. Neurofiziološka etiologija SPU-a.....	23
1.2.5. Klasifikacija SPU-a .....	24
1.2.6. Dijagnostika SPU-a .....	25
1.2.7. Povezanost lokalnih i sistemskih čimbenika sa SPU-om .....	27
1.2.8. Liječenje SPU-a.....	28
1.2.8.1. Farmakološki načini liječenja SPU-a .....	30
1.2.8.2. Nefarmakološki načini liječenja SPU-a.....	35
1.3. Kortizol.....	37
1.4. $\alpha$ -amilaza .....	40
1.5. Interleukin-6 .....	43
1.6. Psihoneuroimunologija.....	45
<b>2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	47

2.1. Svrha rada .....	48
2.2. Hipoteza.....	48
2.3. Ciljevi istraživanja.....	48
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI .....</b>	<b>49</b>
3.1. Ispitanici .....	50
3.2. Uzorkovanje sline .....	53
3.3. Instrumenti.....	55
3.3.1. Vizualna analogna skala (VAS, eng. Visual Analogue Scale).....	55
3.3.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21, eng. <i>Depression, Anxiety and Stress Scale</i> ).....	55
3.3.3. Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila (OHIP-CRO14, eng. Oral Health Impact Profile) .....	56
3.4. Statistička obrada podataka .....	57
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>58</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>88</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>100</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>104</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS AUTORICE S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA .....</b>	<b>143</b>
<b>PRILOZI</b>	

## Popis skraćenica

11 $\beta$ -HSDH	11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza
AAOP	Američka akademija orofacijalne boli (eng. <i>American Academy of Orofacial Pain</i> )
ACE inhibitori	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> )
ACTH	adrenokortikotropni hormon, adrenokortikotropin, kortikotropin (eng. <i>adrenocorticotropic hormone</i> )
ALA	alfa-lipoična kiselina (eng. <i>Alpha-Lipoic Acid</i> )
AUC	površina ispod ROC krivulje (eng. <i>area under ROC curve</i> )
AŽS	autonomni živčani sustav
BM	bazalna membrana
CBG	transkortin, kortizol-vezujući globulin (eng. <i>cortisol-binding globuline</i> )
cGVHD	kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. <i>chronic Graft-versus-Host disease</i> )
CLIA	kemiluminiscentni imunotest (eng. <i>Chemiluminescence Immunoassay</i> )
CUS	kronični ulcerativni stomatitis (eng. <i>chronic ulcerative stomatitis</i> )
DASS-21	Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (eng. <i>Depression, Anxiety and Stress Scale</i> )
DC	dendritičke stanice
DHLA	dihidrolipoična kiselina (eng. <i>Dihydrolipoic acid</i> )
DIF	direktna imunofluorescencija

DM	šećerna bolest (lat. <i>diabetes mellitus</i> )
ECLIA	elektrokemiluminiscencija (eng. <i>electrochemiluminescence immunoassay</i> )
EEG	elektroencefalografija
ELISA	enzimski povezani imunosorbentni test (eng. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )
EMNG	elektromioneurografija
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
GMV	volumen sive tvari (eng. <i>gray matter volume</i> )
GUK	glukoza u krvi
H2-antagonisti	antagonisti histaminskih H2 receptora
HAM-D	Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (eng. <i>Hamilton rating scale for depression</i> )
HCV	virus hepatitisa C
HLA	humani leukocitni antigen (eng. <i>human leukocyte antigen</i> )
HPA	hipotalamičko-pituitarna-adrenalna os
IASP	Međunarodno udruženje za proučavanje boli (eng. <i>the International Association for the Study of Pain</i> )
IHS	Međunarodno društvo za glavobolje (eng. <i>International Headache Society</i> )
IIF	indirektna imunofluorescencija
IL-6	interleukin-6
IL-12	interleukin 12

IPP	inhibitori protonske pumpe
IQR	interkvartilni raspon
KBT	kognitivno bihevioralna terapija
KKS	kompletna krvna slika
KVB	kardiovaskularne bolesti
LE	eritemski lupus (eng. <i>lupus erythematosus</i> )
LLLT	niskoenergetski laser (eng. <i>Low level laser therapy</i> )
LP	lihen planus
LPP	lichen planus pemphigoides
MMA	metil-metakrilat monomer
MMF	mikofenolat mofetil
MMP	matriksne metaloproteinaze
MMP	ožiljkasti ili cikatrizacijski pemfigoid (eng. <i>mucous membrane pemphigoid</i> )
NK stanice	prirodne stanice ubojice (eng. <i>natural killer cells</i> )
NMDAR	N-metil-D-aspartat receptori
NPV	negativna prediktivna vrijednost
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> )
OHIP-CRO14	hrvatska verzija upitnika Oral Health Impact Profila (eng. <i>Oral Health Impact Profile</i> )
OKP	opsesivno-kompulzivni poremećaj
OLCHR	oralne lihenoidne kontaktne reakcije preosjetljivosti (eng. <i>Oral lichenoid contact hypersensitivity reactions</i> )

OLDR	oralne lihenoidne reakcije na lijekove (eng. <i>oral lichenoid drug reactions</i> )
OLP	oralni lihen planus
OLR	oralna lihenoidna reakcija (eng. <i>oral lichenoid reaction</i> )
OPMD	oralni potencijalno maligni poremećaj (eng. <i>oral potentially malignant disorder</i> )
OSCC	karcinom pločastih stanica usne šupljine (eng. <i>oral squamous cell carcinoma</i> )
pDC	plazmacitoidne dendritičke stanice
PET	pozitronska emisijska tomografija
PPV	pozitivna prediktivna vrijednost
PVL	proliferativna verukozna leukoplakija (eng. <i>proliferative verrucous leukoplakia</i> )
PŽS	periferni živčani sustav
QOL	kvaliteta života (eng. <i>Quality of life</i> )
QST	kvantitativno testiranje osjeta (eng. <i>quantitative sensory testing</i> )
RAS	rekurentni aftozni stomatitis
RCTs	randomizirana klinička istraživanja (eng. <i>randomised clinical trials</i> )
RIA	radioimunotest (eng. <i>Radioimmunoassay</i> )
ROC	krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora
SB	Sjögrenova bolest
SLE	sistemska eritemski lupus
SLS	natrijev lauril-sulfat (eng. <i>sodium lauryl sulfate</i> )



SNRIs	inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (eng. <i>serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors</i> )
SPU	sindrom pekućih usta (eng. <i>burning mouth syndrome</i> )
SSRIs	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> )
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. <i>World Health Organization, WHO</i> )
SŽS	središnji živčani sustav (eng. <i>central nervous system, CNS</i> )
TMP	temporomandibularni poremećaji (eng. <i>temporomandibular disorders</i> )
TN	trigeminalna neuralgija
TNF- $\alpha$	faktor tumorske nekroze-alfa (eng. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
TSST	socijalni stresni test Trier (eng. <i>Trier Social Stress Test</i> )
VAS	Vizualna analogna skala (eng. <i>Visual Analogue Scale</i> )

## **1. UVOD**

## **1.1. Oralni lihen planus**

Početni klinički opis lihena planusa (LP) pripisuje se Ferdinandu Ritter von Hebru, koji je 1860. godine stanje nazvao „lihen ruber planus“ (1). Wilson je dao prvi publicirani opis oralnog lihena planusa (OLP) 1866. godine, a primijetio je bijelu papularnu erupciju na jeziku, sluznici obraza i sluznici donje usne u 56-ogodišnje žene (2). Nakon toga uslijedilo je izvješće 1869. godine o 50 dodatnih bolesnika s OLP-om (3). Karakterizaciju bijelih strija u kožnom LP dao je Louis Wickham 1895. godine (1, 4), a bilateralna lokalizacija Wickhamovih strija na sluznici usne šupljine uvelike olakšava postavljanje dijagnoze OLP-a. Oralni LP 40 se godina dijagnosticirao isključivo kao klinički entitet bez ikakvih histopatoloških obilježja, sve dok mikroskopska obilježja nije opisao William Dubreuilh 1906. godine (3). I danas postavljanje točne dijagnoze OLP-a temeljem kliničkih i histopatoloških kriterija predstavlja izazov iskusnom kliničaru. Oralni LP kronična je autoimuna mukokutana bolest. Lezije na sluznici usne šupljine ponekad mogu biti istodobno praćene kožnim promjenama. Ako su uz sluznicu usne šupljine zahvaćene i sluznica jednjaka, želuca i cerviksa uterusa, tada govorimo o plurimukoznom lihenu.

### **1.1.1. Epidemiologija**

Incidencija OLP-a procjenjuje se širom svijeta do 2,2 % (5). Najčešće se javlja kod osoba od 30. do 80. godine života, s većom prevalencijom kod žena (1, 6-8).

### **1.1.2. Klinička obilježja**

Klinička slika OLP-a šarolika je i više kliničkih oblika može biti prisutno kod jednog bolesnika, zbog čega postavljanje točne dijagnoze može biti otežano. Otprilike dvije trećine bolesnika s OLP-om osjećaju nelagodu (7). Intenzitet simptoma različit je i u nekim slučajevima prisutni su samo prilikom kontakta sa začinjenom i kiselim hranom. Također, opisano je i prisustvo spontanijih simptoma. Zabilježeni su i osjećaj hrapavosti sluznice, reducirana elastičnost sluznice i ograničeno otvaranje usta. Oralni LP ima značajan negativan utjecaj na kvalitetu života (5, 6). Karakteristično kliničko obilježje OLP-a uključuje dobro definirane petlje isprepletenih bijelih linija ili strije – Wickhamove strije (1, 6-9). Grubo simetrična distribucija tipična je, obično zahvaćajući sluznicu obraza, gingivu i jezik. Jedna od podjela OLP-a uključuje šest kliničkih oblika: papularni, retikularni (Wickhamove strije) (Slika 1), atrofični (eritematozni), erozivno-ulcerozni, plakozni (Slika 2) i bulozno-ulcerozni (6, 10). Ako OLP zahvaća gingivu, onda

se najčešće prezentira u obliku imunološki posredovanog deskvamativnog gingivitisa. Atrofični oblik OLP-a najčešće se pojavljuje na sluznici dorzuma jezika. Jezik ima karakterističan izgled, gladak je i bez papila, te ne dolazi do regeneracije papila jezika. Prevalencija retikularnog oblika smanjuje se s duljim trajanjem bolesti. Plakozne lezije OLP-a češće se javljaju kod pušača, s ustrajnošću lezija i nakon prestanka pušenja (11). Bulozni oblik OLP-a izuzetno je rijedak. Kod tamnoputih pojedinaca klinički se može vidjeti retikularni oblik na tamnopigmentiranoj podlozi.



**Slika 1.** Retikularni oblik OLP-a.

Skraćenica: OLP, oralni lihen planus.



**Slika 2.** Plakozni oblik OLP-a.

Skraćenica: OLP, oralni lihen planus.

### 1.1.3. Etiopatogeneza

Danas se OLP smatra kroničnom upalnom autoimunom bolesti nepoznate etiologije koja ima svoje faze remisije i recidiva. Postoji genetska predispozicija za nastanak ove bolesti te se uz nju veže nalaz humanog leukocitnog antigena (HLA): A3, A8, B5, B7, B8. Smatra se da stanična imunost ima ključnu ulogu u nastanku OLP-a. Predloženi su brojni potencijalni trigeri i pridonoseći čimbenici OLP-a, a oni uključuju: 1) lokalne i sistemske induktore stanično posredovane preosjetljivosti; 2) stres; 3) autoimuni odgovor na epitelne antigene; 4) mikroorganizme (12). Uloga psihičkog stresa nije jasna, kao što nije ustanovljena ni uzročno-posljedična veza između stresa i početka OLP-a (13-15). Definitivni dokaz autoimunosti kod OLP-a nije dokazan, iako brojne studije pokazuju disregulirani imunološki odgovor, što otvara mogućnost za autoimunost (16-18). Nekoliko mikrobioloških čimbenika istraživano je u vezi moguće uloge kod OLP-a, od kojih je virus hepatitisa C (HCV) jedini mikroorganizam koji pokazuje uvjerljivu povezanost, i to samo u nekim geografskim područjima (12, 19-23).

Dokazi prikupljeni od bolesnika s OLP-om, primarno s retikularnim ili erozivnim oblikom bolesti, ukazuju uglavnom na tip 1 imunološkog odgovora koji vodi oštećenju epitela sluznice usne šupljine (24-29). Ovaj odgovor uključuje sudjelovanje plazmacitoidnih (pDC) i mijeloidičkih dendritičkih stanica, CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> T-stanica, prirodnih stanica ubojica (NK stanica), masnih stanica, a dominiraju topljivi čimbenici karakteristični za tip 1 imunološkog odgovora [interferoni, interleukin 12 (IL-12), faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ )] (25, 30-37). Važne studije koje istražuju oralnu mikrofloru i receptore koji kontroliraju antimikrobni odgovor trenutno su u ranim stadijima (38-42). Do danas nije utvrđeno nastaje li destrukcija keratinocita u OLP-u zbog autoreaktivnosti ili disreguliranog odgovora na egzogeni antigen.

Kod OLP-a pojavljuju se oba mehanizma, antigen-specifični i antigen-nespecifični. U antigen-specifičnom mehanizmu bazalni keratinociti prezentiraju antigen i CD8<sup>+</sup> citotoksični T-limfociti uništavaju antigen-specifične keratinocite. U nespecifičnom mehanizmu masne stanice degranuliraju i aktiviraju matriksne metaloproteinaze (MMP) u lezijama OLP-a (43). Interakcijom masnih stanica i T-stanica u lezijama OLP-a, masne stanice oslobađaju citokine, kemokine i MMP koje vode aktivaciji, migraciji, proliferaciji i diferencijaciji T-stanica (44).

#### **1.1.4. Histopatološka obilježja i nalazi direktne imunofluorescencije**

Unatoč šarolikoj kliničkoj slici, histopatološka dijagnoza OLP-a jedinstvena je. Mikroskopska obilježja OLP-a uključuju hiperparakeratozu, hiperortokeratozu i njihovu kombinaciju; citoidna (*Civatte*) tjelešca; hidropsku degeneraciju bazalnoga sloja epitela; prvenstveno gusti vrpčasti upalni limfocitni infiltrat u lamini propriji (45, 46). Dodatni nalazi uključuju epitelne produljke koji se zbog svojeg izgleda nazivaju „zupcima pile“, atrofiju, akantozu, homogeni eozinofilni depozit na spoju epitela i vezivnog tkiva i ulceraciju. Biopsijski uzorci OLP-a mogu pokazivati melanozu i inkontinenciju melanina s pridruženim melanofagima, osobito kod pojedinaca s tamnije pigmentiranom kožom.

Direktna imunofluorescencija (DIF) dodatna je dijagnostička metoda koja može pomoći u postavljanju definitivne dijagnoze OLP-a. DIF je često potrebna u razlikovanju OLP-a od autoimunih buloznih bolesti koje se prezentiraju kliničkom slikom deskvamativnog gingivitisa (47, 48). Čupavo odlaganje fibrinogena duž bazalne membrane (BM) u odsutnosti imunoglobulina (osim citoidnih tjelešaca koji su obloženi imunoglobulinima) i komplementa karakterističan je imunofluorescentni uzorak OLP-a (9, 49). Međutim, pokazano je da se fibrinogen u području BM nalazi kod potencijalno malignih i malignih oralnih lezija, ukazujući na to da ovaj nalaz nije specifičan za OLP (50). DIF povećava cijenu dijagnostičkog procesa, ali može biti nužna kada dostupne kliničke i histopatološke informacije nisu dovoljne za postavljanje definitivne dijagnoze OLP-a. Indirektna imunofluorescencija (IIF) negativna je i nije korisna pretraga u postavljanju dijagnoze OLP-a.

#### **1.1.5. Dijagnostika OLP-a**

Postavljanje dijagnoze OLP-a može biti težak i izazovan zadatak i za iskusnog kliničara jer različita stanja klinički i/ili histopatološki mogu nalikovati OLP-u, poput ožiljkastog ili cikatrizacijskog pemfigoida (MMP), lichen planus pemfigoidesa (LPP), kronične bolesti presatka protiv primatelja (cGVHD), kroničnog ulcerativnog stomatitisa (CUS), oralnih lihenoidnih reakcija na lijekove (OLDR), oralnih lihenoidnih kontaktnih reakcija preosjetljivosti (OLCHR), eritemskog lupusa (LE), proliferativne verukozne leukoplakije (PVL) i oralne epitelne displazije.

Centar za prekanceroze Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) objavio je prvi set histopatoloških kriterija za dijagnozu OLP-a 1978. godine (46). Ovi histopatološki

kriteriji za dijagnozu OLP-a uključuju prisustvo ili ortokeratoze ili parakeratoze; debljina epitela može varirati; „zupci pile“ su samo ponekad prisutni. Koloidna tjelešca („*Civatte bodies*“) mogu biti prisutna ili u bazalnom sloju stanica ili u epitelu ili u površinskoj lamini propriji. Uočava se i likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja stanica i uski pojas eozinofilnog materijala u području BM. Dobro definiran vrpčasti gusti infiltrat sastavljen pretežno od limfocita ograničen je na površinsku laminu propriju (46).

Van der Meij EH i van der Waal I predložili su modifikacije postojećih kriterija SZO-a za dijagnozu OLP-a 2003. godine (51). Modificirani histopatološki kriteriji uključuju neke kriterije SZO-a kao što je prisustvo dobro definiranog gustog vrpčastog upalnog infiltrata koji je ograničen na površinsku laminu propriju, a sastoji se uglavnom od limfocita, i likvefakcijsku degeneraciju bazalnog sloja stanica epitela. Potvrda odsutnosti epitelne displazije u postavljanju konačne dijagnoze OLP-a eksplicitno je navedena. Autori su sugerirali da specijalisti patologije koriste izraz „histopatološki kompatibilna s“ kada mikroskopska obilježja nisu očito jasna. Pri interpretaciji nalaza uvijek moramo imati na umu subjektivnost takve procjene.

Postizanje konsenzusa o mikroskopskoj dijagnozi OLP-a otežano je djelomično zbog varijacija histopatoloških obilježja OLP-a. Prisustvo hiperkeratoze kod OLP-a ovisno je o mjestu biopsije i tipu OLP-a. Retikularni, papularni i plakozni oblici tipično pokazuju hiperkeratozu, dok ju atrofični i erozivni oblici neće pokazivati. Mononuklearni, pretežno gusti vrpčasti limfocitni infiltrat u površinskoj lamini propriji jedan je od najkarakterističnijih mikroskopskih obilježja OLP-a. Međutim, makrofazi i podskupine dendritičkih stanica (DC) također mogu biti prisutne (30). Uočena je i značajna varijacija intenziteta upalnog infiltrata koja može biti povezana s aktivnosti bolesti i pod utjecajem terapijske intervencije prije biopsije. Klinički oblik OLP-a, anatomska lokalizacija ili istodobno prisutni upalni proces mogu utjecati na prisustvo različitih podskupina stanica upalnog infiltrata. Superponiranje upale bogate neutrofilima koja je povezana s ulkusom može izmijeniti mikroskopska obilježja u erozivnom obliku OLP-a. Upalni stanični infiltrat u gingivnim lezijama OLP-a obično je pomiješan s plazma stanicama zbog prisutnog gingivitisa ili parodontitisa koji je povezan sa zubnim plakom ili kamencem. Likvefakcijska degeneracija jedno je od karakterističnih obilježja OLP-a i uključena je u obje skupine dijagnostičkih kriterija, kriterije SZO-a (1978) i modificirane kriterije SZO-a (2003) (46, 51). Međutim, ovo obilježje nije specifično za OLP i također se može vidjeti



u biopsijskim uzorcima cGVHD-a, LE-a, OLDR-a i OLCHR-a (52, 55). Prisustvo „*Civatte bodies*“ (koloidnih, hijalinih, citoidnih tjelešaca) obilježje je koje podržava dijagnozu OLP-a, ali se također može vidjeti u LE-u, OLDR-u i cGVHD-u (54, 56). Prisustvo „zubaca pile“ podržava dijagnozu OLP-a, ali se ne smatra dijagnostičkim obilježjem. Eozinofili se mogu naći u MMP-u i često se vide u kontaktnim reakcijama preosjetljivosti. Stoga prisustvo eozinofila sugerira dijagnozu OLCHR-a.

Predložen je novi set dijagnostičkih kriterija koji uključuje kliničke i histopatološke kriterije (Tablica 1). Kliničar donosi odluku o postavljanju konačne dijagnoze OLP-a uzimajući u obzir anamnezu, klinički oralni pregled i histopatološki nalaz specijalista patologa. Ako postoje nejasnoće ili sumnja, uvijek se preporučuje aktivna rasprava specijalista oralne medicine i specijalista patologije. Histopatološki kriteriji, isto kao i kriteriji van der Meij EH i van der Waal I, uključuju odsustvo epitelne displazije u postavljanju dijagnoze OLP-a (51). S obzirom na to da se PVL može prezentirati sličnim kliničkim i histopatološkim obilježjima OLP-a, ovaj set dijagnostičkih kriterija uključuje i odsustvo verukozne epitelne arhitekture za postavljanje konačne dijagnoze OLP-a. Pri interpretaciji histopatološkog nalaza, kliničar mora imati na umu da prisustvo eozinofila ili nalaz perivaskularnog limfoplazmatičnog infiltrata u dubljim dijelovima lamine proprije općenito isključuje dijagnozu OLP-a. Svaki kliničar treba imati na umu da je postavljanje dijagnoze OLP-a vrlo izazovno i da dijagnostički proces ne završava početnom biopsijom. Jako su važni kontinuirani kontrolni pregledi zbog praćenja terapijskog odgovora i svake promjene u kliničkom izgledu lezija. Ponovljena biopsija sluznice usne šupljine za PHD i/ili DIF pomoći će kliničaru u postavljanju točne i konačne dijagnoze. Ako klinički izgled lezija (npr. verukozne promjene) počinje odstupati od tipičnih kliničkih obilježja OLP-a, tada postoji opravdanost uzimanja više biopsijskih uzoraka za PHD. U sklopu ovih dijagnostičkih kriterija preporučuje se uporaba liste (Tablica 2) koja će kliničaru pomoći u identifikaciji i prikupljanju podataka koji su potrebni u postavljanju dijagnoze OLP-a. Popunjenu listu trebalo bi poslati specijalistu patologije uz biopsijski uzorak.

**Tablica 1.** Usporedba kriterija SZO-a, modificiranih kriterija SZO-a i predloženih kriterija za dijagnozu OLP-a. Preuzeto iz (46, 51, 57).

	<b>Kriteriji SZO-a</b>	<b>Modificirani kriteriji SZO-a</b>	<b>Predloženi kriteriji</b>
<b>Klinički kriteriji</b>	<p>Obično multiple i često simetrične distribucije</p> <p>- bijele papularne, retikularne (čipkasta mreža blago uzdignutih sivo-bijelih linija), prstenaste ili plakozne lezije</p> <p>- bijele linije koje se zrakasto šire iz papula</p> <p>- atrofične lezije sa ili bez erozije</p> <p>- bule su rijetkost</p>	<p>Bilateralne, više ili manje simetrične lezije</p> <p>- erozivne, atrofične, bulozne i plakozne lezije prihvaćaju se kao podtip samo u prisutnosti retikularnih lezija na drugim mjestima na oralnoj sluznici</p> <p>- čipkasta mreža blago uzdignutih sivo-bijelih linija (retikularni oblik)</p>	<p>Multifokalna simetrična distribucija</p> <p>Bijele ili crvene lezije pokazuju jedan ili više sljedećih oblika:</p> <p>- retikularni/papularni</p> <p>- atrofični (eritematozni)</p> <p>- erozivni (ulcerozni)</p> <p>- plakozni</p> <p>- bulozni</p> <p>*Lezije nisu lokalizirane isključivo na mjestima stavljanja bezdimnog duhana</p> <p>*Lezije nisu lokalizirane isključivo u susjedstvu ili u kontaktu sa zubnim ispunima</p> <p>*Početak pojave lezije ne korelira s početkom uzimanja lijeka</p>

			*Početak pojave lezije ne korelira s početkom uzimanja proizvoda koji sadržavaju cimet
<b>Histopatološki kriteriji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ortokeratoza ili parakeratoza</li> <li>-debljina epitela varira, „zupci pile“ se ponekad vide</li> <li>- „<i>Civatte bodies</i>“ u bazalnom sloju epitela ili površinskoj lamini proprijii</li> <li>- uski pojas eozinofilnog materijala u području BM</li> <li>- dobro definiran gusti vrpčasti celularni infiltrat koji je ograničen na površinsku laminu proprijii, a sastoji se uglavnom od limfocita</li> <li>- likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja stanica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dobro definiran gusti vrpčasti celularni infiltrat koji se sastoji uglavnom od limfocita i koji je ograničen na površinsku laminu proprijii</li> <li>- likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja stanica</li> <li>- odsustvo epitelne displazije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gusti vrpčasti ili krpičasti, pretežno limfocitni infiltrat u lamini proprijii koji je ograničen na prostor epitel-lamina proprijii</li> <li>- likvefakcijska (hidropska) degeneracija bazalnih stanica</li> <li>- limfocitna egzocitoza</li> <li>- odsustvo epitelne displazije</li> <li>- odsustvo verukoznih epitelnih arhitektonskih promjena</li> </ul>

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

**Tablica 2.** Predložena lista za prikupljanje kliničkih informacija o oralnim lihenoidnim lezijama. Preuzeto iz (57).

<b>Osobna anamneza</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Povijest transplantacije organa ili cGVHD</li> <li>- Povijest eritemskog lupusa (sistemske ili diskoidne)</li> <li>- Povijest HCV-a i/ili drugih bolesti jetre</li> <li>- Je li pacijent koristio bilo koju hranu ili proizvode koji sadržavaju cimet, kao što su žvakaće gume, metvicu ili zubne paste za kontrolu zubnog kamenca u vrijeme koje korelira s početkom oralnih lezija?</li> <li>- Povijest uporabe duhana (bilo koji oblik)</li> <li>- Korelira li početak pojave oralnih lezija s početkom uzimanja lijeka</li> </ul>		
<b>Klinička slika</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ima li pacijent višestruke oralne lezije? Ako da, navedite zahvaćena mjesta.</li> <li>- Ima li pacijent samo jednu izoliranu oralnu leziju? Ako da, opišite mjesto.</li> <li>- Jesu li lezije ograničene na područja koja su u direktnom kontaktu s dentalnim materijalima?</li> <li>- Guli li se klinički normalna oralna sluznica na trljanje (pozitivan Nikolskijev znak)?</li> <li>- Kakav je izgled lezija? (Provjerite za svaku leziju i unesite dodatna obilježja.)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bijele strije i/ili papule</li> <li>- Difuzno crvenilo</li> <li>- Ulceracija okružena bijelim plakovima</li> <li>- Ulceracija okružena bijelim strijama</li> <li>- Bijeli plakovi s crvenilom</li> <li>- Bijeli plakovi bez crvenila</li> <li>- Druga obilježja: _____</li> </ul> </li> </ul>		

Skraćenice: cGVHD, kronična bolest presatka protiv primatelja; HCV, virus hepatitisa C.

### **1.1.6. Maligna transformacija OLP-a**

F. Willinger opisao je i objavio prvi poznati klinički izvještaj o malignoj transformaciji OLP-a u medicinskoj literaturi 1924. godine (58). Zabilježene stope maligne transformacije OLP-a variraju od 0,4 % do 12,5 %, sa sveukupnom prosječnom stopom od 1,1 % koja je citirana u nedavnoj meta-analizi i sustavnom pregledu od 7 806 bolesnika u 16 studija (12, 59-64). SZO u svom „Globalnom programu oralnog zdravlja“ 2005. godine odredila je OLP premalignim stanjem (65). OLP se smatra oralnim potencijalno malignim oralnim poremećajem (OPMD), stoga se takvi bolesnici moraju redovito kontrolirati (66). Dokazani čimbenici rizika za malignu transformaciju lezija OLP-a u karcinom pločastih stanica usne šupljine (OSCC) su loše navike (pušenje, alkohol), klinički izgled lezija (eritematozne i heterogene lezije) i topografija lezija (rubovi jezika) (67-69). Na OSCC otpada 90,0 % zloćudnih tumora regije glave i vrata. Najčešće se dijagnosticira u dobi od 60 do 70 godina. To je multifaktorijalna bolest u koju su uključeni genetički i okolišni čimbenici. Glavni predloženi čimbenici uključeni u patogenezu OSCC su pušenje, imunosupresivi, kronična upala, određeni virusi, akumulacija genetskih mutacija i prehrana siromašna svježim povrćem i voćem (70-74). Maligni proces temelji se na povećanoj proliferaciji bazalnog sloja stanica koja je pod utjecajem medijatora oslobođenih iz upalnog infiltrata koji aktiviraju različite puteve i mogu dovesti do razvoja tumora (75).

### **1.1.7. Povezanost s drugim bolestima**

OLP imunološki je posredovana bolest, stoga može biti povezana s pojavom drugih bolesti. *Diabetes mellitus* (DM) i hepatitis smatraju se potencijalnim bolestima koje mogu povećati rizik pojave OLP-a. Provedena istraživanja o povezanosti DM-a i OLP-a pokazuju oprečne rezultate. Istraživanja pokazuju raznoliku prevalenciju DM-a među OLP bolesnicima u različitim populacijama koja varira od 14,0 % do 85,0 % (76, 77), kao i značajnu povezanost inzulinske neovisnog DM-a i OLP-a u usporedbi s normalnom populacijom (78). S druge strane, istraživanja Saini R i sur., Ansar A i sur., Bagewadi i A sur. ne pokazuju povezanost DM-a i OLP-a (79-81). Iako su obje bolesti autoimuni poremećaji, istraživanja nisu pokazala njihovu značajnu povezanost.

Poznata je povezanost OLP-a i kroničnih bolesti jetre, iako je povezanost s HCV infekcijom još uvijek sporno pitanje, ali čini se da je dokazana u nekim geografskim područjima uključujući Japan i Južnu Europu (82). To se može objasniti većom

incidencijom HCV infekcije kod japanske populacije i populacije mediteranske regije (83). Studije u drugim regijama svijeta nisu pokazale nikakvu povezanost HCV-a i OLP-a (84, 85). Povezanost infekcije HCV-om i OLP-a temelji se na sljedećim činjenicama: 1. kod HCV pozitivnih osoba pronađena su cirkulirajuća antitijela protiv stanica oralnog epitela; 2. HCV infekcija može aktivirati citokine uključene u patogenezu OLP-a (86, 87). Podaci iz literature ne ukazuju na etiopatogenetsku ulogu HCV-a prilikom prijelaza OLP-a u OSCC.

### **1.1.8. Liječenje**

Prije započinjanja i planiranja liječenja, iznimno je važna bolesnikova edukacija. Bolesnicima je potrebno pružiti detaljne informacije o etiologiji bolesti, kliničkim karakteristikama i specifičnostima liječenja OLP-a. Potrebno im je objasniti o postojanju individualnog terapijskog odgovora, potrebi produljenih razdoblja liječenja i primjeni nekoliko uzastopnih različitih režima liječenja do postizanja adekvatne kontrole bolesti. Terapijski pristup usmjeren je na kontrolu upale i pridruženih simptoma (bol, pečenje). Bolesnike je potrebno upozoriti na važnost redovitih kontrolnih pregleda, kao i povezanost OLP-a i oralnog karcinoma. Postavljanje dijagnoze može biti vrlo izazovno i za iskusnog kliničara, a potvrđuje se histopatološkom dijagnostikom. To je važno radi ispravnog terapijskog pristupa. Liječenje OLP-a ovisi o obliku bolesti i prisutnim simptomima. Neerozivni oblici OLP-a (papularni, retikularni i plakozni) najčešće nemaju simptoma te stoga ne zahtijevaju liječenje. Simptomatske lezije erozivnih oblika OLP-a zahtijevaju liječenje, no bolesnike je potrebno upozoriti da će nakon smirivanja simptoma nesumnjivo doći do opetovanog pogoršanja kliničke slike i simptoma OLP-a te potrebe za opetovanim liječenjem.

U literaturi su opisani različiti terapijski pristupi u kontroli OLP-a koji uključuju lokalnu, perilezijsku i sistemnu kortikosteroidnu terapiju; doksiciklin; lokalne retinoide; lokalne inhibitore kalcineurina; hidroksiklorokin; azatioprin; mikofenolat mofetil (MMF); metotreksat; dapson; levamisol; talidomid; fototerapiju; biološke lijekove (npr. efalizumab, etanercept, alefacept i rituksimab); lokalnu primjenu aloe vere i oralno primijenjene kurkuminoide (1, 5, 7-9, 88-91). Ipak, terapija OLP-a najčešće započinje i liječi se kortikosteroidima. Ovisno o terapijskom odgovoru, uvode se i drugi lijekovi. Kako bi se postigao terapijski uspjeh, potrebno je održavanje besprijekorne oralne

higijene, detekcija i kontrola oralne kandidijaze, kao i procjena i liječenje hipofunkcije žlijezda slinovnica (92-94).

Rezultati nekih istraživanja sugeriraju da oksidativni stres može biti glavni pokretač za razvoj OLP-a (95, 96). Antioksidansi poput vitamina imaju široku uporabu, jer vitamini A i E inhibiraju lipidnu peroksidaciju stanične membrane, dok je vitamin C kofaktor mnogih enzima koji imaju ulogu u stabilizaciji strukture kolagena i također pomaže u regeneraciji vitamina E (97). Kurkumin je također antioksidans koji podiže salivarnu i serumsku razinu vitamina A, E i C kroz aktivaciju mitohondrijskih enzima (98-100). Njihova uporaba uz kortikosteroidnu terapiju može pomoći u postizanju adekvatnog terapijskog odgovora.

## 1.2. Sindrom pekućih usta

Sindrom pekućih usta (SPU) kompleksno je kronično bolno stanje karakterizirano spontanim neugodnim senzacijama (boli, pečenjem) klinički zdrave oralne sluznice uz isključenje svih lokalnih i sistemskih uzroka (101). Karakterizira ga striktna oralna lokalizacija simptoma. Prvi opisi pekućih usta vežu se uz sredinu 19. stoljeća, dok se u literaturi SPU prvi put opisuje 1935. godine. Naziv *glossodynia* dali su Butlin i Oppenheim. Etiologija je multifaktorijalna te se kao mogući etiološki čimbenici navode: lokalni, sistemski, psihološki, neurološki i idiopatski (102). Lokalni čimbenici su parafunkcijske navike (griženje sluznice i guranje jezika na zube), oralni galvanizam, mehaničke i kemijske iritacije, alergijske reakcije, hiposalivacija, pušenje duhana, konzumacija alkohola, oralne infekcije (bakterijske, virusne i gljivične), migrirajući glositis, fisurirani jezik i OLP (103, 104). Sistemski čimbenici mogu biti nutritivni deficiti (nedostatak vitamina B1, B2, B6, B12, folne kiseline, serumskog željeza (Fe) ili cinka), bolest štitnjače, hormonski disbalans, autoimune bolesti [DM, Sjögrenova bolest (SB)], gastrointestinalne bolesti, lijekovi (kemoterapeutici, antibiotici, antihistaminici, antiretrovirusni, benzodiazepini) (102, 104-106) (Tablica 3). Psihološki čimbenici su depresija, anksioznost, kancerofobija, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP), poremećaji osobnosti, aleksitimija, somatizacija, psihoticizam, socijalna izolacija i psihosocijalne stresne traumatske situacije. To su dijagnoze koje su učestalije opisane kod bolesnika sa SPU-om i mogu potaknuti njegov nastanak, iako istraživanja nisu potvrdila njihovu uzročno-posljedičnu vezu (104, 111-114). Ostaje nejasno jesu li psihološki čimbenici u podlozi SPU-a ili su njegova posljedica. SPU je dijagnostički i terapijski izazov i za iskusnog kliničara. To je dijagnoza po isključenju tj. kod bolesnika sa SPU-om potrebno je uzeti detaljnu anamnezu, napraviti klinički pregled te određene dijagnostičke postupke i laboratorijske pretrage.



**Tablica 3.** Lokalni i sistemski čimbenici pečenja oralne sluznice. Preuzeto iz (101, 105, 107-110).

1. Promjene na oralnoj sluznici
a) Eritem/erozija bilo kojeg uzroka b) Atrofični glositis c) Oralna kandidijaza d) Geografski jezik e) OLP f) Pemfigoid, pemfigus
2. Parafunkcijske navike
a) Sisanje sluznice obraza b) Griženje oralne sluznice c) Guranje jezika na zube
3. Trauma
a) Mehanička b) Kemijska c) Termička
4. Kserostomija i promijenjena kvaliteta sline
a) Radioterapija b) Kemoterapija c) Ostali lijekovi d) SB
5. Sistemski čimbenici
a) DM b) Nedostatak vitamina B1, B2, B12, folne kiseline, Fe, cinka c) Poremećena funkcija štitnjače d) Alergijska reakcija na hranu ili stomatološke materijale e) Oralne lihenoidne reakcije (OLR) f) Autoimune bolesti g) Hormonski disbalans h) Parkinsonova bolest

6. Lijekovi
a) Paroksetin
b) Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)
7. Lokalno oštećenje živca
a) Neuropatija povezana s kemoterapijom
b) Lokalno oštećenje živca
8. Razne periferne ili centralne neuropatije

Skraćenice: ACE inhibitori, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; DM, šećerna bolest; OLP, oralni lihen planus; OLR, oralna lihenoidna reakcija; SB, Sjögrenova bolest.

### **1.2.1. Epidemiologija**

Incidencija i prevalencija SPU-a variraju, stoga je epidemiološke podatke potrebno tumačiti s oprezom. Realne epidemiološke podatke teško je dobiti zbog nepostojanja univerzalno prihvaćenih dijagnostičkih kriterija, razlika u dobi ispitane populacije i velikog broja lokalnih i sistemskih čimbenika koji potencijalno uzrokuju pečenje oralne sluznice, što može dovesti do precjenjivanja prevalencije te niske svijesti o ovom sindromu među doktorima dentalne medicine i liječnicima obiteljske medicine. Prevalencija SPU-a u svijetu je nepoznata jer su skoro sva istraživanja provedena među europskom i sjevernoameričkom populacijom te su u različitim istraživanjima korišteni različiti dijagnostički kriteriji (115). Procjenjuje se da SPU zahvaća 4,0 % opće populacije, 18,0 % do 33,0 % postmenopausalnih žena, 10,0 % dijabetičara i 2,6 % opće stomatološke populacije (116-120). Javlja se kod osoba između 27 i 87 godina. U dobnoj skupini ispod 30 godina izuzetno je rijedak te nije zabilježena njegova pojavnost u dječjoj i adolescentnoj dobi. Frekvencija SPU-a raste s dobi podjednako kod muškaraca i žena te je najviša u žena između 60 i 69 godina (121). Sindrom je izrazito zastupljen u ženskoj populaciji, što se objašnjava biološkim (hormonski disbalans), sociokulturološkim i psihološkim čimbenicima (122). Žene su češće zahvaćene u odnosu na muškarce s različitim omjerima u literaturi koji variraju od 3:1 do 33:1. Prvi simptomi kod žena javljaju se tri godine prije ili 12 godina nakon perimenopauze, što se povezuje s hormonskim disbalansom u razdoblju peri- i postmenopauze (105). Ostali čimbenici s kojima se povezuje nastanak bolesti su nezaposlene osobe, niže educirane osobe, bolesnici s Parkinsonovom bolesti, depresija i anksioznost te kronična stanja i bolesti poput urogenitalnih i/ili gastrointestinalnih (105, 123).

### 1.2.2. Klinička slika

Bolesnici sa SPU-om različito doživljavaju i opisuju neugodne oralne senzacije, od slabe iritacije do najgore moguće boli/pečenja. Najčešća je pojava senzoričkih simptoma poput pečenja, boli, hiperalgezije, dizestezije i kserostomije (106). Bol/pečenje se javlja spontano, a pacijenti ga opisuju kao gorenje, žarenje ili utrnulost (111). Pečenje ipak predstavlja najčešći simptom kod bolesnika sa SPU-om (123, 124). Lokalizacija pečenja nije patognomonična, iako su prednje 2/3 jezika, lateralne strane jezika, tvrdo nepce i donja usna najčešće zahvaćeni. Sluznica obraza, dno usne šupljine, gornja usna i mandibularni alveolarni greben rjeđe su zahvaćeni (105, 111). Pečenjem može biti zahvaćena cijela sluznica usne šupljine. Ono je spontano, neovisno o anatomskoj distribuciji živaca, bilateralno simetrično, umjerenog do jakog intenziteta, svakodnevno s postupnim pogoršanjem prema večeri te traje godinama s periodima remisije. Rijetko su simptomi pečenja prisutni tijekom noći. Tipično i dijagnostički značajno obilježje je smanjenje/prestanak simptoma konzumacijom hrane i pića te prilikom žvakanja žvakaćih guma i konzumacije slatkiša. Neki bolesnici navode da se pečenje javlja, pogoršava i intenzivira konzumacijom određene vrste hrane (ljuta, začinjena). Nastanak simptoma pečenja mogu potaknuti stomatološki zahvati (protetski nadomjestak ili ekstrakcija zuba i oralno-kirurški zahvati), stres, umor, infekcije gornjeg respiratornog sustava, lijekovi (antibiotska terapija), začinjena hrana, topli napitci (103, 111). Više od 70,0 % bolesnika sa SPU-om ima smanjen (hipogeuzija) i poremećen osjet okusa (disgeuzija), najčešće gorak i/ili metalan (125). Približno 2/3 bolesnika sa SPU-om imaju kserostomiju, a spominju i osjećaj postojanja pijeska u ustima (111, 126). Simptom pečenja može se javiti izolirano ili u kombinaciji s disgeuzijom i/ili kserostomijom. Braud A i sur. zabilježili su kako se kod 77,8 % bolesnika sa SPU-om uz pečenje javlja i kserostomija, taktilni poremećaj u 66,7 %, termalni u 44,5 % i okusni u 38,9 % slučajeva (112). Spontana remisija zabilježena je kod približno 3,0 % bolesnika nakon pet godina i 20,0 % nakon sedam godina od početka pojave simptoma (127). Studije iz literature ističu nespecifične zdravstvene probleme bolesnika sa SPU-om, poput glavobolje, sindroma iritabilnog crijeva, temporomandibularne poremećaje (TMP), mišićno-koštane, dermatološke i psihijatrijske bolesti (118). Glavni komorbiditeti SPU-a su poremećaji spavanja, anksioznost, depresija, Parkinsonova bolest i poremećaji štitnjače (128-134).

Hipohondrija i kancerofobija također su povezani sa SPU-om, posebno kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom karcinoma glave i vrata (111).

Bolesnici sa SPU-om često se žale na subjektivnu suhoću usne šupljine koju ne prati hiposalivacija (objektivno kvantitativno dokazana testom sijalometrije). Kserostomija kod bolesnika sa SPU-om povezuje se sa anksioznošću, depresijom, lijekovima (psihotropni, antikolinergici i diuretici) (111). Nedavne studije Ponn R i sur. i Lee YC i sur. pokazale su da bolesnici sa SPU-om imaju statistički značajno niže vrijednosti sveukupne nestimulirane sline u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, dok sveukupna stimulirana slina nije pokazivala statistički značajnu razliku (135, 136). Nagler RM i sur. nisu pronašli statistički značajnu razliku sveukupne nestimulirane sline između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika (137). Nalazi scintigrafije žlijezda slinovnica nisu pokazali razlike između bolesnika sa SPU koji imaju normosijaliju i hiposalivaciju. Imura H i sur. pokazali su hiposalivaciju, povećanu viskoznost sline i snižene vrijednosti salivarnog IgA kod bolesnika sa SPU-om (138).

Podaci iz literature govore o većoj incidenciji i prevalenciji promjena raspoloženja i osobnosti u bolesnika sa SPU-om. Studije Lamb AB i sur., Browning S i sur., Ship JA i sur. pokazali su zastupljenost različitih psihijatrijskih poremećaja (anksioznost, depresija) kod približno 50,0 % bolesnika sa SPU-om (139-141). Međutim, ostaje nejasno jesu li psihički poremećaji u podlozi SPU-a ili su posljedica ovog kroničnog bolnog stanja. Kronični stres, anksioznost i depresija mogu dovesti do poremećene sekrecije kortizola koja posljedično uzrokuje uništenje živčanih stanica (142). Amenábar JM i sur. pokazali su da bolesnici sa SPU-om imaju više razine anksioznosti u psihometrijskim testovima i više koncentracije salivarnog kortizola u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (143). Studija Scala A i sur. pokazala je povezanost parafunkcijskih navika i anksioznosti kod bolesnika sa SPU. Parafunkcijske navike mogu ukazati na stresne životne situacije, zlouporabu alkohola, određene tipove osobnosti te psihijatrijske i neurološke poremećaje. To može biti posljedica interakcije limbičkog i motoričkog sustava s mogućom uključenosti dopaminergičkog sustava (111). Dvije studije Fumiano F i sur. pokazale su da hipotireoza može biti odgovorna za pekuće oralne senzacije i poremećaje okusa kod bolesnika sa SPU-om koji imaju jaka osjetila okusa (144, 145). Studija Bergdahl M i sur. pokazuje da bolesnici sa SPU-om češće imaju DM (146). Podaci iz literature koji govore

o povezanosti SPU-a i DM-a ukazuju na metaboličke promjene u usnoj šupljini zbog periferne neuropatije (147, 148).

### **1.2.3. Etiopatogeneza**

Etiologija SPU-a multifaktorijska je, ali je još uvijek enigma. Podaci iz literature govore o povezanosti s lokalnim, sistemskim, neurološkim, psihijatrijskim, endokrinim, imunološkim, nutritivnim, infektivnim i jatrogenim uzrocima. U lokalne predisponirajuće čimbenike spadaju različite oralne bolesti i stanja (infekcije, geografski jezik, erozivni oblik OLP-a, mehaničke iritacije, parafunkcijske navike, pušenje duhana, oralni galvanizam, loše prilagođeni protetski nadomjesci), kontaktne alergije na dentalne materijale (metil-metakrilat (MMA) monomer, nikal sulfat, kobalt klorid, živa, krom, zlato, paladij), prehrambeni ili kozmetički konzervansi (askorbinska kiselina, cinamaldehyd, nikotinska kiselina, propilen glikol, benzojeva kiselina) (149-151). Natrijev lauril-sulfat (SLS) dodatak je zubnim pastama koji se povezuje sa SPU-om i suhoćom usta. Najčešći sistemski predisponirajući čimbenici su DM-a, nutritivni deficiti (nedostatak vitamina B1, B2, B6, B12, folne kiseline, Fe, cinka), hormonski disbalans, menopauza, gastrointestinalne bolesti, psihijatrijski i neurološki poremećaji, lijekovi (151-153). Iako se pretpostavlja da je hormonski disbalans u perimenopauzi, menopauzi i postmenopauzi uzrok česte pojave SPU-a kod žena srednje dobi, istraživanja to nisu potvrdila. U menopauzi dolazi do smanjenja razine estrogena i progesterona, a pojava SPU-a može se pripisati atrofiji i suhoći oralne sluznice te kroničnim bolestima i psihičkim tegobama kod žena srednje dobi. SPU se povezuje s različitim psihogenim uzrocima od kojih su najčešći depresija i anksioznost. Ostali su uzroci poremećaji ličnosti, aleksitimija, kancerofobija, katastrofiziranje, somatizacija, OKP, česte promjene raspoloženja, nedostatak samopouzdanja, impulzivnost, neurotičnost, neprijateljstvo, psihotičizam, socijalna izolacija (154). Veća prevalencija SPU-a zabilježena je kod osoba koje su pretrpjele neki oblik teškog emocionalnog stresa (smrt člana obitelji, razvod braka, djeca s invaliditetom) (155). Bolesnici sa SPU-om često anamnestički navode pogoršanje oralnih pekućih senzacija u stanjima stresa. Ostaje nejasno jesu li psihički poremećaji uzrok kroničnog bolnog stanja ili su njegova posljedica. Danas se smatra da je SPU neuropatske etiologije, što potvrđuje slična moždana aktivnost bolesnika sa SPU-om i oboljelih od drugih neuropatskih bolnih stanja (156).

Neke sistemske autoimune bolesti također mogu biti u podlozi pekućih usta poput SB-a i sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Lijekovi koji mogu pridonijeti nastanku SPU-a su ACE inhibitori (kaptopril, enarenal) i blokatori receptora angitenzina II vjerojatno zbog povećanja razine kalikreina u slini. Ostali lijekovi koji mogu trigerirati nastanak ovog sindroma su antiretrovirusni lijekovi (nevirapin, efavirenz), levodopa, antiepileptici (topiramet) (152, 153, 157-160).

Dvije su glavne hipoteze nastanka SPU-a: 1. SPU je posljedica osjetne neuropatije u središnjem (SŽS) ili perifernom živčanom sustavu (PŽS); 2. SPU je posljedica neravnoteže okusnoga i osjetnoga živčanog sustava. Obje hipoteze podupiru rezultati istraživanja koji pokazuju promijenjene osjetne pragove na jeziku i hipofunkciju korde timpani. Prva hipoteza pretpostavlja da je hormonski disbalans odgovoran za nastanak SPU-a na sljedeći način. Kronična anksioznost i stres kod žena srednje dobi mogu dovesti do poremećaja regulacije hipotalamičko-pituitarne-adrenalne (HPA) osi i posljedičnog poremećaja proizvodnje adrenalnih steroida. Smanjenje gonadnih i adrenalnih steroida tijekom menopauze istodobno smanjuje neuroaktivne steroide koji su specifični za određeno područje tijela. To rezultira degeneracijom perifernih živčanih vlakana u oralnoj sluznici i područjima mozga koji su uključeni u oralne somatičke senzacije. Neurodegenerativne promjene uočene su na histološkim preparatima jezika trigeminalnog živca kod bolesnika sa SPU-om. Promjene su ireverzibilne i očituju se ustrajnim žarećim bolovima (161). Druga hipoteza fokusirana je na disfunkciju korde timpani, a s obzirom na učestalu zajedničku prezentaciju SPU-a i disgeuzije. Bolesnici sa SPU-om navode smanjenje/eliminaciju simptoma pečenja tijekom jela, što upućuje na to da stimulacija okusnog sustava smanjuje bolne senzacije. Neuropatske promjene okusnoga živčanog sustava potiču osjećaj pečenja mehanizmom uklanjanja inhibitorne kontrole somatičkih malih aferentnih vlakana (odgovorna za osjet pečenja). Rezultati istraživanja pokazuju kako parestezija korde timpani može pojačati bol na kontralateralnoj prednjoj strani jezika. To sugerira na istodobnu prisutnost centralnih inhibitornih interakcija između okusa i boli. SPU je klinička manifestacija oštećenja okusa na kordi timpani s posljedičnim oslobađanjem inhibicije glosofaringealnog (fantomski okus, osjet dodira i boli) i trigeminalnog živca (dodir, bol). Mnogi bolesnici sa SPU-om pokazuju oštećenje osjeta okusa (161). Pretpostavlja se da obje hipoteze dolaze u međusobnu interakciju.

U patofiziologiji SPU-a sudjeluje somatosenzorička inervacija usne šupljine koju provodi trigeminalni živac (druga i treća grana inerviraju prednje 2/3 jezika) i glosofaringealni živac (inervira stražnju 1/3 jezika). Biopsije sluznice prednje 2/3 jezika kod bolesnika sa SPU-om pokazuju smanjenu gustoću živčanih vlakana u vezivu i subepitelno, a morfološke promjene konzistentne su degeneraciji aksona. Bolesnici sa SPU-om često se žale na subjektivne smetnje osjeta okusa što sugerira na oštećenja korde timpani koja prenosi okus aferentnim vlaknima iz oralne sluznice. Druga teorija govori da je SPU fantomska bol uzrokovana nepostojanjem inhibicijske kontrole okusnih vlakana oralnog somatosenoričkog sustava (162). Osjet okusa analiziran je senzorskom analizom i elektrogustatometrijom. Rezultati studija pokazali su povećane detekcijske pragove za okus sluznice jezika (električna stimulacija) kod bolesnika s primarnim SPU-om. To indicira hipofunkciju A-delta vlakana u kordi timpani koja prenose osjet okusa (163). Studije izvješćuju i o promjenama nigrostrijatalnog dopaminergičkog sustava što rezultira reduciranoj centralnoj supresiji boli, kao i o poremećajima autoimune inervacije i protoku krvi u jeziku (164, 165). Također, proučavana je povezanost pekućih simptoma SPU-a i sastava sline (138, 166). Prema ovoj teoriji, pretpostavka je da kvantitativne i kvalitativne promjene sline mogu promijeniti funkciju sline kao lubrikanta i percepciju oralne sluznice (166). Rezultati istraživanja na životinjama i ljudima pokazali su kako bol uzrokuje funkcijsku reorganizaciju i strukturne promjene dijelova mozga, posebice medijalnog prefrontalnog korteksa i hipokampusa. Medijalni prefrontalni korteks uključen je u brojne kognitivne i emocionalne procese, usmjeravanje socijalnog ponašanja, pamćenje, odlučivanje, vrednovanje, samopoštovanje, uzbuđenje i motivaciju. Hipokampus je uključen u prostornu i kontekstualnu memoriju te je povezan s učenjem i emocijama. Medijalni prefrontalni korteks i hipokampus poremećeni su u mnogim bolnim stanjima. Stres posebno utječe na prefrontalni korteks, hipokampus i amigdale, a njegovi dugotrajni učinci dovode do poremećaja u regulaciji HPA osi. Hipokampus podiže razine hormona stresa. Kronična, stalna bol dovodi do dugotrajne vulnerabilnosti i plastičnosti osjetnih i motornih neuralnih putova kod bolesnika sa SPU-om. Studija Khan SA i sur. izvijestila je o značajno većem volumenu sive moždane tvari (engl. GMV, gray matter volume) u desnom hipokampusu i sniženom GMV-u u lijevom prefrontalnom korteksu kod bolesnika sa SPU-om (156). Prijašnja istraživanja pokazala su slične rezultate što sugerira da su ovi dijelovi mozga uključeni u afektivne aspekte kronične boli, kao i regulaciju

stresa. Anksiozni bolesnici pokazuju snižen GMV medijalnog prefrontalnog korteksa. Također, studija Khan SA i sur. pokazala je povezanost promijenjene strukture medijalnog prefrontalnog korteksa i hipokampusa s depresijom. Promjene medijalnoga prefrontalnog korteksa su konzistentne kognitivnim i somatskim manifestacijama anksioznosti i depresije. To sugerira kako su strukturne promjene tih dijelova mozga uzrokovane barem djelomično anksioznošću i depresijom (koje su povezane s pečenjem i boli) kod bolesnika sa SPU-om (156). Pretjerana pobuđenost kod bolesnika sa SPU-om može se objasniti aktivnošću medijalnoga prefrontalnog korteksa koji je povezan s budnošću. Studija Khan SA i sur. pokazala je povišene vrijednosti psihometrijskih testova anksioznosti i depresije kod bolesnika sa SPU-om (156). Fedele S i sur. pretpostavljaju da je SPU manifestacija somatizacije (167).

#### **1.2.4. Neurofiziološka etiologija SPU-a**

Dijagnoza SPU-a kao periferne neuropatije i neuropatske boli može biti izazovna i teška samo na temelju kliničkog pregleda. Dijagnostičke mogućnosti mogu se značajno povećati upotrebom kliničkih neurofizioloških testiranja poput testiranja osjeta. Elektromioneurografija (EMNG) trigeminalnog živca i njegove tri grane, te facijalnog živca i njegovih grana u moždanom deblu predstavljaju rutinsku dijagnostiku. Snimke refleksa moždanog debla (m. masseter, tihi period m. massetera, refleks treptaja) moguće je provesti unutar orofacijalnog područja kao dodatne dijagnostičke metode. Snimanjem refleksa treptaja ispitujemo njegovu podražljivost tj. testiramo priviknutost refleksa koja je pod inhibitornom kontrolnom nigrostrijatalnog sustava. Bolesnike s primarnim SPU-om možemo podijeliti u dvije podgrupe: 1. 20,0 % bolesnika pripada podgrupi koja ima subkliničke, neurofiziološki evidentne lezije trigeminalnog sustava, locirane unutar perifernih živaca (lingvalni, mandibularni, cijeli trigeminalni živac) ili unutar moždanog debla (lezije su obično unilateralne, ali se šire bilateralno prezentirajući se simptomima pečenja); 2. druga podgrupa čini 25,0 % do 30,0 % bolesnika s primarnim SPU-om te pokazuje znakove smanjene inhibicije refleksa treptaja (nedostatne ili odsutne). To može ukazivati na defekt unutar descendnog dopaminergičkog sustava što se događa i u Parkinsonovoj bolesti (168).

Bolesnici s primarnim SPU-om imaju promijenjene pragove za termičke podražaje na sluznici jezika kada se mjere malim elektrodama. Neke studije pokazale su negativne osjetne znakove tj. termičku hipoesteziju. Druge studije pokazuju pozitivne osjetne



znakove kod bolesnika s primarnim SPU-om: smanjene pragove na toplo, alodinija (toplo). Primarni SPU može pokazivati različite vrste toplinskih poremećaja prilikom kvantitativnog testiranja osjeta (QST) tj. hipoesteziju, hiperesteziju, ili hipoesteziju kombiniranu s drugim fenomenima. Profiliranje QST poremećaja kod svakog bolesnika sa SPU-om možda može pomoći u objašnjenju oprečnih rezultata ranijih studija te pružiti sveobuhvatan pristup istraživanjima patologije malih vlakana (162). Postoji nekoliko podgrupa bolesnika sa SPU-om temeljem istraživanja refleksa treptaja i QST-a. Trigeminalna neuropatija ili patologija moždanoga debla ustanovljena je kod jedne petine bolesnika. Povećana podražljivost refleksa treptaja ustanovljena je u drugoj petini bolesnika sa SPU-om. Poremećaj jednog (najčešće hipoestezija) ili više pragova za osjetne podražaje ustanovljen je kod tri četvrtine bolesnika. Promijenjeni refleks treptaja i/ili toplinska hipoestezija istodobno su ustanovljeni kod 89,0 % bolesnika sa SPU-om. Također, kod bolesnika sa SPU-om uočena je heterogenost odgovora pri blokadi lingvalnog živca lidokainom. Taj odgovor može rezultirati smanjenjem ili povećanjem senzacija pečenja ili ostaje nepromijenjen (169). Istraživanja pokazuju hipofunkciju dopaminergičkog sustava unutar bazalnih ganglija (posebno putamen) temeljem pozitronske emisijske tomografije (PET) (168). Možemo zaključiti kako je patofiziologija SPU-a jako složena, a obuhvaća PŽS i/ili SŽS na različitim razinama, kao i njihove kombinacije.

### **1.2.5. Klasifikacija SPU-a**

Univerzalno prihvaćena definicija SPU-a još uvijek nije formirana u potpunosti, a u literaturi nalazimo nekoliko njih. Prema klasifikaciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (eng. The International Association for the Study of Pain, IASP), upotpunjeno podacima Međunarodnog društva za glavobolje (eng. International Headache Society, IHS) i Američke akademije orofacijalne boli (eng. American Academy of Orofacial Pain, AAOP), termin „sindrom pekućih usta“ definiraju kao kategoriju neuropatske intraoralne boli u području orofacijalne regije, koja je karakterizirana spontanom osjećajem pečenja klinički intaktne oralne sluznice u odsutnosti lokalnih ili sistemskih uzroka (119). U literaturi sindrom se može naći pod različitim nazivima poput stomatodinija, stomatopiroza, glosodinija, glosopiroza, bolna usta, bolan jezik i oralna dizestezija. Ovakva podjela konfuzna je i takva klasifikacija ima smisla ako se želi naglasiti lokalizacija i jačina bola (102, 105). Scala A i sur. sugeriraju

etiološku podjelu SPU-a na primarni i sekundarni. Primarni, idiopatski, „pravi“ SPU definira se kao simptom pečenja usne šupljine bez prisustva lokalnih ili sistemskih uzroka, a koji uključuje centralne i/ili periferne neuropatološke mehanizme. Sekundarni SPU rezultat je lokalnih i sistemskih uzroka i psihičkih poremećaja (111). Također, SPU može biti posljedica brojnih bolesti i stanja s preklapajućim simptomima. Lamey PJ i sur. predložili su klasifikaciju koja se temelji na kliničkim simptomima, tj. na temelju varijacija u intenzitetu boli tijekom 24-satnog perioda. U prvoj podgrupi bolesnika sa SPU-om (35,0 %) simptomi se pojavljuju odmah nakon buđenja i postepeno se pojačavaju prema kraju dana. Druga podgrupa obuhvaća bolesnike sa SPU-om (55,0 %) kod kojih je bol stalno prisutna tijekom dana i noći. U trećoj podgrupi (10,0 %) bol/pečenje je intermitentno (170). Jääskeläinen SK klasificira bolesnike sa SPU-om na temelju patofizioloških mehanizama u tri podgrupe, s preklapajućim obilježjima u nekih bolesnika. Prva podgrupa (50,0-65,0 %) karakterizirana je neuropatijom perifernih malih vlakana oralne sluznice. Druga podgrupa (20,0-25,0 %) obuhvaća patologiju lingvalnog, mandibularnog i/ili trigeminalnog živca. Treća podgrupa (20,0-40,0 %) odnosi se na hipofunkciju dopaminergičkih neurona (168). Novije studije upućuju da je SPU jedan oblik neuropatske boli (171). Možemo zaključiti kako ne postoji univerzalno prihvaćen klasifikacijski sustav i definitivni dijagnostički kriteriji SPU-a što otežava postavljanje dijagnoze, kao i terapijski pristup zbog nepoznavanja jasnih patofizioloških mehanizama bolesti.

### **1.2.6. Dijagnostika SPU-a**

Postavljanje konačne dijagnoze SPU-a otežano je zbog nepostojanja univerzalno prihvaćenih dijagnostičkih kriterija, stoga predstavlja dijagnostički izazov i za iskusnog kliničara. Ne postoji dijagnostički test za procjenu ovog stanja, kao ni karakteristične morfološke lezije. SPU dijagnoza je po isključenju kod pacijenata s klinički intaktnom oralnom sluznicom. Dijagnoza se postavlja eliminacijom lokalnih i sistemskih stanja/bolesti koja mogu biti praćena simptomima pečenja klinički zdrave oralne sluznice (111). Danas, većina istraživača inzistira na upotrebi termina „sindrom pekućih usta“ samo u slučaju isključenja lokalnih i sistemskih uzroka. Osjećaj pečenja u ustima može se javiti u sklopu različitih bolesti i stanja te tada predstavlja simptom kao dio ukupne simptomatologije koji je povezan s osnovnom bolesti (npr. anemija). Predloženo je nekoliko dijagnostičkih kriterija za primarni SPU, a Scala A i sur. navode: difuzni i

obično bilateralni osjećaj pečenja oralne sluznice, konstantni i obično bilateralni osjećaj pečenja koji se pogoršava tijekom dana, anamnestički prisutan osjećaj pečenja oralne sluznice najmanje posljednjih četiri do šest mjeseci, osjećaj pečenja koji ne interferira s bolesnikovim spavanjem, osjećaj pečenja koji se ne pogoršava za vrijeme jela i pića i moguće olakšanje tegoba za vrijeme jela i pića (111). IHS navodi kako se sindrom može dijagnosticirati ako su pekuće intraoralne senzacije prisutne svakodnevno, minimalno dva sata, u periodu duljem od tri mjeseca, bez klinički prisutnih uzročnih lezija (103, 172, 173). Subjektivno se bolesnici sa SPU-om često žale na disgeuziju i/ili suhoću usne šupljine, različite senzoričke i/ili kemosenzoričke alteracije i psihičke poremećaje. Steele JC navodi akronim SOCRATES kao jednostavnu i brzo pamtljivu mnemotehničku metodu. Svako početno slovo služi kao algoritam i podsjetnik pri uzimanju anamneze: S (eng. *site* – mjesto) – označava lokalizaciju bolnih mjesta na oralnoj sluznici; O (eng. *onset* – početak) – postoji li postepena ili nagla pojava boli; C (eng. *character* – karakter boli) – kakav je karakter boli i mijenja li se; R (eng. *radiation* – širenje) – širi li se bol na drugi dio usta/lica ili je lokalizirana; A (eng. *association* – povezanost) – može li pacijent povezati postojeći osjećaj pečenja s nekim drugim simptomom; T (eng. *timing* – vrijeme) – koliko su dugo prisutni simptomi; E (eng. *exacerbating factors* – pogoršavajući čimbenici) – koji su čimbenici povezani sa smanjenjem odnosno pojačavanjem boli; S (eng. *severity* – težina) – označuje se pomoću vizualno analogne skale (VAS; 0-10) pomoću koje pacijent označava intenzitet bola (173).

U dijagnostičkom procesu potrebno je uzeti detaljnu medicinsku i stomatološku anamnezu, popis lijekova i podatke o navikama (pušenje, alkohol, prehrambene navike). Potreban je i detaljan klinički oralni pregled. Od laboratorijskih pretraga traže se nalazi kompletne krvne slike (KKS), Fe, šećera u krvi (GUK), folne kiseline i vitamina B12 (174, 175). Provodi se i test sijalometrije. Zabilježene su i promjene u kvalitativnom sastavu sline. Utvrđene su snižene koncentracije magnezija i hondroitin sulfata te povišene koncentracije glandularnog kalikreina, kalija, kalcija, klora, natrija, albumina, IgG, IgM, sekretornog IgA, lizosoma i amilaze (176). Lauria G i sur. smatraju da boljem otkrivanju dijagnoze može pomoći incizijska biopsija uzeta s područja prednje dvije trećine jezika. Bioptati oralne sluznice s mjesta gdje je izražen osjećaj pečenja pokazuju smanjenu gustoću živčanih vlakana s difuznim morfološkim promjenama (177). Ipak,

biopsija sluznice usne šupljine kod bolesnika sa SPU-om ne provodi se ako je sluznica intaktna tj. klinički oralni nalaz uredan.

### **1.2.7. Povezanost lokalnih i sistemskih čimbenika sa SPU-om**

Diferencijalna dijagnoza SPU-a obimna je te je potrebno isključiti brojna lokalna i/ili sistemska stanja/bolesti kako bismo govorili o „pravom“, primarnom, idiopatskom SPU-u. Pritom, sluznica usne šupljine mora biti intaktna, tj. bez vidljivih patoloških promjena. Ching V i sur. navode veću učestalost geografskog jezika kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (178). Gao J i sur. navode kako su parafunkcijske navike (guranje jezika na zube, sisanje usana), parodontitis, pušenje, depresija i polifarmacija osnovni čimbenici za nastanak SPU-a (150). Neto FO i sur. pokazali su značajnu povezanost gastrointestinalnih i urogenitalnih bolesti te lijekova poput antagonista histaminskih H<sub>2</sub> receptora (H<sub>2</sub>-antagonisti) i inhibitora protonske pumpe (IPP) sa SPU-om (179). Rezultati te studije u skladu su s rezultatima Lamey PJ i Brailo V i sur. koji su pokazali veću prevalenciju gastrointestinalnih bolesti kod bolesnika sa SPU-om (180, 181). Lamey PJ pokazao je kako bolesnici sa SPU-om imaju 3,2 puta veću sklonost gastrointestinalnim bolestima u odnosu na kontrolne ispitanike (180). Brailo V i sur. ustanovili su prevalenciju gastrointestinalnih bolesti kod 51,3 % bolesnika sa SPU-om, od čega je 12,7 % imalo infekciju *Helicobacter pylori* (181). U istoj studiji ustanovljena je prisutnost kserostomije i kandidijaze (38,6 %), DM-a (13,3 %), anemije (12,7 %), oralnog galvanizama (4,7 %) i parafunkcijskih navika (2,0 %) kod ispitanika sa simptomima pečenja usne šupljine. Također, statistički značajno više uzimali su anksiolitike u odnosu na kontrolne ispitanike. Od ukupno 150 ispitanika sa simptomima pečenja, nakon korekcije lokalnih i sistemskih čimbenika, ostalo je 76 ispitanika s „pravim“ SPU-om (181).

Psihološka komponenta SPU-a jasno je identificirana te bolesnici sa SPU-om često navode neželjene životne događaje (teško djetinjstvo, problemi s roditeljima, loša adaptacija u školi, bračni problemi, financijske poteškoće). Palacios-Sánchez MF i sur. pokazali su da je depresija, maskirana depresija i kancerofobija statistički značajno češće zastupljena kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (151). Komiyama O i sur. uspoređivali su bolesnike sa SPU-om i trigeminalnom neuralgijom (TN) te su ustanovili jači intenzitet boli kod bolesnika s TN-om (mjereno VAS-om), dok su bolesnici sa SPU-om imali više razine somatizacije (182). Rezultati pokazuju kako se negativna

emotivna stanja mogu reflektirati SPU-om. Intenzitet boli i rezultati psihosocijalnog profila bili su povišeni kod bolesnika sa SPU-om kako je bolest dulje trajala, što nije pokazano kod bolesnika sa TN-om. Bolesnici sa SPU-om i TN-om pokazuju različite psihosocijalne profile (182). To možemo objasniti karakterom boli kod TN-a koja nije kontinuirana i mnogo učinkovitijim načinima liječenja nego kod bolesnika sa SPU-om. SPU kronično je bolno stanje koje se zbog nedovoljno poznatih neuro-/patofizioloških mehanizama neuspješno liječi. Bezuspješni pokušaji liječenja SPU-a dovode do anksioznosti i depresije te posljedično dolazi do pogoršanja i povećanja intenziteta boli/pečenja oralne sluznice. To može dovesti do promjena osobnosti i raspoloženja čime bolesnici sa SPU-om ulaze u začarani krug.

### **1.2.8. Liječenje SPU-a**

Liječenje SPU-a predstavlja ozbiljan klinički problem. Većina dosadašnjih terapijskih pristupa nije se pokazala uspješnim. To je potvrđeno Cochrane sustavnim pregledom koji je uključivao 23 kontrolirana randomizirana klinička istraživanja (RCTs) s 1121 ispitanikom (83,0 % žena). Autori su zaključili da nema dovoljno dokaza koji podupiru ili odobravaju uporabu bilo kojeg terapijskog pristupa (175). SPU etiopatogenetski je kompleksno kronično bolno stanje za koje ne postoji univerzalan lijek ili terapijska metoda. Simptomi pečenja/boli dugotrajni su, dovode do različitih psihičkih poremećaja i promjena osobnosti te bolesnici obično posjete više različitih specijalista prije postavljanja točne dijagnoze. Prilikom postavljanja konačne dijagnoze veoma je važan informativni razgovor s bolesnikom kako bi se otklonila kancerofobija. Terapijski pristup treba biti suosjećajan i empatičan, pružajući informacije o simptomima SPU-a i ograničenjima liječenja. Bolesniku je važno objasniti da se ne radi o životno ugrožavajućem stanju/bolesti. To smanjuje strah i dovodi do psihološkog olakšanja, a posljedično i smanjenja intenziteta simptoma pečenja/boli (183-185). Liječenju se pristupa simptomatski i empirijski tj. ublažavanjem simptoma pečenja otapanjem usitnjenih kockica leda (ovisno o karakteru simptoma moguće je ukapati nekoliko kapi limunovog soka), upotrebom bombona i žvakaćih guma bez šećera te hladnih napitaka. Potrebno je provoditi i terapiju suhoće usta koja uključuje vlaženje usne šupljine tijekom dana malim gutljajima tekućine, povremeno blagi kiselkasti napitci bez šećera (npr. limunada) i čaj od korijena bijelog sljeza za ispiranje usne šupljine. Terapijski pristup individualan je, ovisno o karakteru simptoma i komorbiditetima. Može uključivati

različite specijaliste (npr. neurolog, psihijatar, psiholog), tj. tada govorimo o multidisciplinarnom terapijskom pristupu. Sekundarni SPU uspješnije se liječi od primarnog, idiopatskog, „pravog“ SPU-a. Sekundarni SPU uzrokovan je nekim lokalnim i/ili sistemskim čimbenikom te je isti potrebno liječiti/isključiti. Na taj način postiže se uspješan terapijski učinak. Primarni SPU teško se liječi zbog složenih perifernih i/ili centralnih patofizioloških mehanizama neuropatske boli. Liječi se kao kronična neuropatija primjenom farmakoloških (antidepresivi, antipsihotici, anestetici, analgetici, protuupalni lijekovi, benzodiazepini, alfa-lipoična kiselina, fitoterapijski agensi, vitamini, suplementi) i nefarmakoloških terapijskih pristupa (akupunktura, laserska terapija, kongitivno-bihevioralna terapija (KBT), biofeedback terapija) (Tablica 4). Provedena istraživanja o učinkovitosti različitih terapijskih pristupa daju različite rezultate i niske su kvalitete dokaza. Potrebna su kontrolirana RCTs na većem broju ispitanika kako bismo uspješnije liječili primarni SPU.

**Tablica 4.** Farmakološki i nefarmakološki terapijski pristup SPU-u. Preuzeto i prilagođeno iz (115).

<b>Farmakološka terapija</b>	
1) lokalna - klonazepam - kapsaicin - doksepin - lidokain, bupivakain	2) sistemska - triciklički antidepresivi - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs) - inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs) - agonisti GABA receptora - antagonisti NMDAR - antikonvulzivi (npr. gabapentin) - opioidi - benzodiazepini - alfa-lipoična kiselina - H2-antagonist (lafutidin)
<b>Nefarmakološka terapija</b>	
1) KBT 2) biofeedback terapija 3) akupunktura 4) laser terapija 5) štitić za jezik	

Skraćenice: GABA, gama-aminomaslačna kiselina; H2-antagonisti, antagonisti histaminskih H2 receptora; KBT, kognitivno bihevioralna terapija; NMDAR, N-metil-D-aspartat receptori; SNRIs, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; SPU, sindrom pekućih usta; SSRIs, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina.

#### **1.2.8.1. Farmakološki načini liječenja SPU-a**

Antidepresivi koriste se u liječenju SPU-a zbog dokazanog smanjenja simptoma neuropatske boli. Primjenjuju se kod bolesnika sa SPU-om koji imaju komorbiditete poput anksioznosti i/ili depresije (186-188). Prvi lijekovi ove skupine za liječenje SPU-a bili su triciklički antidepresivi, točnije amitriptilin. Amitriptilin u dozi od 10 mg dnevno, ili u kombinaciji s gabapentinom, pokazao se učinkovitim (101). Primjena tricikličkih antidepresiva (amitriptilin, dezipramin, imipramin, klomipramin, nortriptilin) korisna je

u liječenju SPU-a (početna doza 5-10 mg/dan s postupnim povećavanjem do 50 mg/dan). Kontraindicirani su kod bolesnika sa SPU-om koji imaju izrazitu suhoću usne šupljine (189). Paroksetin, sertralin i trazodon pripadaju skupini SSRIs. Paroksetin (20 mg/dan) i sertralin (50 mg/dan) tijekom osam tjedana, i duloksetin (30-60 mg/dan) značajno smanjuju simptome pečenja (190). Duloksetin (SNRI) može se ordinirati samostalno u dozi od 60 mg dnevno ili u kombinaciji s pregabalinom. U liječenju SPU-a pokazali su se uspješnima bez zapaženih nuspojava (186). Milnacipram pripada skupini SNRIs. U istraživanju Sugimota K sudjelovalo je 12 bolesnika s glosodinijom. Koristila se početna doza milnaciprama 15 mg/dan koja se postupno povećavala do 60 mg/dan tijekom četiri tjedna. Ta doza zadržana je do kraja istraživanja koje je trajalo ukupno 12 tjedana. Rezultati istraživanja depresije bili su poboljšani, a mjereni su Hamiltonovom ocjenskom ljestvicom za depresiju (HAM-D). Međutim, nije bilo promjena u simptomima boli (mjereni VAS-om) i kvaliteti života bolesnika sa SPU-om (191). Kato Y i sur. proveli su istraživanje o učinkovitosti milnaciprama kod 56 bolesnika sa SPU-om tijekom 12 tjedana. Koristili su početnu dozu od 30 mg/dan koju su povećavali na 60 mg/dan i 90 mg/dan svaka četiri tjedna. Stopa kumulativnog poboljšanja za dnevnu dozu od 30 mg iznosila je 28,6 %, a stopa je rasla (50,8 %-67,9 %) kako se dnevna doza povećavala (od 60 do 90 mg). Rezultati pokazali su kako je prosječna  $\pm$  standardna devijacija (SD) učinkovita dnevna doza milnaciprama bila  $63,9 \pm 16,7$  mg. Autori sugeriraju kako povećanje doze milnaciprama može biti korisno kod bolesnika sa SPU-om koji dobro podnose niske dnevne doze (30 mg) jer tada nastaje većina nuspojava (192). Moklobemid reverzibilni je inhibitor monoamino oksidaze. Terapijska doza od 150 mg dva puta dnevno dovela je do značajnog poboljšanja stupnja depresije i anksioznosti (193). Propisivanje antidepresiva treba biti pod nadzorom iskusnog kliničara, specijalista psihijatrije. On je jedini kvalificiran ispravno procijeniti koristi i rizike antidepresiva (171).

Antipsihotici koji se mogu ordinirati za liječenje SPU-a su olanzapin i amisulprid (155). Njihova primjena u liječenju SPU-a objavljena je uglavnom kroz prikaze slučajeva, a moguće nuspojave su kardiotsičnost i ekstrapiramidni simptomi (parkinsonizam, tardivna diskinezija) (194). Amisulprid i levosulpirid u dozi od 50 mg/dan pokazali su se učinkovitim kod bolesnika sa SPU-om tijekom 24-tjednog istraživanja (193).



Antikonvulziv gabapentin pokazao se donekle efikasnim u liječenju SPU-a. Istraživanje Meiss F i sur. pokazalo je smanjenje simptoma glosodinije kod četiri bolesnice koje su uzimale gabapentin u dozi 900-2400 mg/dan (195). Restrospektivno pilot istraživanje Heo JY i sur. nije pokazalo učinkovitost gabapentina (300-1800 mg/dan) kod deset bolesnika sa SPU-om (osam žena i dva muškarca) (196). Istraživanje Ito M i sur. pokazalo je učinkovitost pregabalina u pet bolesnika sa SPU-om kod kojih nije bilo odgovora na liječenje SNRIs ili su razvili nuspojave (197). Çinar SL i sur. pokazali su učinkovitost pregabalina u liječenju SPU-a (198).

Anestetici poput lokalno primjenjenog bupivakaina i lidokaina pokazali su se učinkovitim u ublažavanju simptoma SPU-a (155).

Benzidamin hidroklorid protuupalni je lijek koji se koristi u liječenju SPU-a. To je nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) koji ima antiseptički i analgetički učinak. U literaturi spominje se 0,15 % otopina koja se koristi u smanjenju intenziteta simptoma pečenja (155). Nedostatak ovog terapijskog pristupa kratkotrajno je djelovanje i ograničen učinak koji izazivaju osjećaj utrnulosti jezika (171).

Lafutidin jedinstveni je H<sub>2</sub>-antagonist koji ima senzibilizirajući učinak na aferentne neurone koji su osjetljivi na kapsaicin. RCT Toida M i sur. pokazao je učinkovitost lafutidina u dozi 10 mg dva puta dnevno tijekom 12 tjedana u smanjenju intenziteta simptoma oralnog pečenja. Bolesnici sa SPU-om dobro su podnosili terapiju, samo što je njen učinak bio reverzibilan (199).

Pramipeksol pokazao se učinkovitim u liječenju SPU-a koji reagira na agoniste dopamina. To je posebna podvrsta SPU-a koji karakterizira olakšanje simptoma pečenja nakon oralnih aktivnosti (npr. žvakanje). U ovom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je osam bolesnika sa SPU-om (tri muškarca i pet žena) kod kojih je početna doza iznosila 0,125 mg/dan te se postupno povećavala (0,25 mg/dan, 0,375 mg/dan, 0,5 mg/dan) do kontrole simptoma tijekom dva do osam tjedana (200).

Benzodiazepini s obzirom na farmakološka svojstva smatraju se najkorisnijom skupinom lijekova s djelovanjem na SŽS. Najznačajnija nuspojava razvoj je ovisnosti zbog dugotrajne primjene. Klonazepam propisuje se kao antiepileptik iz skupine benzodiazepina. Koristi se u liječenju epilepsije, anksioznog poremećaja, bipolarnog

poremećaja, poremećaja spavanja, ali i kod liječenja SPU-a. Ima antiepileptičke, anksiolitičke i sedativne učinke, te djeluje kao mišićni relaksans i stabilizator raspoloženja. Vrlo male doze klonazepama vezuju se za periferna i centralna receptorska mjesta, te inhibiraju spontanu centralnu neuralnu aktivnost. Njegove moguće nuspojave su pospanost, mučnina, vrtoglavica. Možemo ga ordinirati lokalno i sistemski. Istraživanja pokazuju da bolesnici dobro podnose lokalni klonazepam, bez razvoja štetnih nuspojava. Lokalni klonazepam učinkovito eliminira simptom pečenja kod bolesnika sa SPU-om. Tada djeluje preko GABA receptora i inhibira bol (201, 202). Retrospektivno istraživanje Rossella I i sur. pokazalo je da je lokalni klonazepam učinkovit kod bolesnika sa SPU-om bez obzira na prisutne komorbiditete (anksioznost, depresija) i korištenje psihogenih lijekova (203). Dvostruko slijepi RCT pokazao je manje učinkovito liječenje sistemskim klonazepamom (0,5 mg/dan) te dolazi do razvoja nuspojave smanjenog lučenja slin. Iako istraživanja pokazuju učinkovito liječenje bolesnika sa SPU-om, još uvijek postoje nedoumice oko ordiniranja klonazepama zbog mogućeg razvoja ovisnosti i drugih nuspojava (204). Dugotrajnije ordiniranje ovog lijeka ne preporučuje se starijoj populaciji (205). Barker KE i sur. uspoređivali su učinkovitost liječenja klonazepamom i diazepamom kod bolesnika sa SPU-om. Rezultati su pokazali da je veći broj bolesnika pokazao djelomičan ili potpun prestanak simptoma pečenja na klonazepam u odnosu na diazepam (71,4 % vs. 55,1 %), ali ta razlika nije pokazivala statističku značajnost (206).

Alfa-lipoična kiselina (ALA) „hvatač“ je slobodnih radikala, a njen metabolit - dihidrolipoična kiselina (DHLLA) ima antioksidativna svojstva i može regenerirati endogene antioksidanse (vitamin E i C, glutation) (207). U terapiji SPU-a ordinira se sistemski u dozi od 400 mg do 800 mg dva do tri puta dnevno (208-210). Možemo ju ordinirati samu ili u kombinaciji s drugim farmakološkim i nefarmakološkim oblicima terapije (npr. antikonvulzivi, KBT) (208, 209). Pojedina istraživanja pokazala su da ALA nije djelotvornija od placeba i da je učinkovita samo kod trećine bolesnika sa SPU-om (171, 211). U RCTs zabilježene su blage nuspojave ALA poput želučanih tegoba i glavobolje (171). Rezultati sustavnog pregleda Alqahtani SS pokazali su da je ALA učinkovita u liječenju SPU-a u nekoliko istraživanja. Međutim, potrebna su nova poboljšana istraživanja kako bi se utvrdila stvarna učinkovitost ALA (212).

Kapsaicin aktivna je supstanca ljutih paprika, čilija i drugih biljaka iz roda *Capsicum*. Može se ordinirati lokalno i sistemski kod bolesnika sa SPU-om (155, 171). Lokalna

primjena kapsaicina na oralnu sluznicu dovodi do prvobitne stimulacije neurona otpuštanjem supstance P i drugih neuropeptida. To uzrokuje hiperesteziju, nakon čega slijedi refraktorna faza u kojoj je neuron neosjetljiv na novu stimulaciju kapsaicinom, ali i na ostale uzročnike boli. Time se stvara dugotrajnija neosjetljivost na bolne podražaje. Lokalna primjena otopine kapsaicina ima kratkotrajan učinak i izaziva jaku neugodu kod jedne trećine bolesnika sa SPU-om (213). Istraživanje Azzi L i sur. pokazalo je kako primjena lokalnog kapsaicina može poboljšati oralnu nelagodu kod bolesnika sa SPU-om, osobito tijekom prvog mjeseca terapije. Terapija je učinkovitija kod bolesnika kod kojih prevladava neuropatska komponenta sindroma (214). Lokalna primjena 0,025 % kapsaicinskog gela pokazala se učinkovitom u remisiji simptoma deset bolesnika sa SPU-om. Također, smanjenje/prestanak simptoma SPU-a doveo je do poboljšanja kvalitete života (QOL) (215). Petruzzi M i sur. pokazali su učinkovitost liječenja 0,25 % kapsulama kapsaicina tri puta dnevno tijekom 14 dana u odnosu na placebo skupinu. Sistemska primjena kapsaicina izaziva nuspojave (gastrointestinalne tegobe) kod jedne trećine bolesnika. Nema razlike između lokalne i sistemske učinkovitosti kapsaicina u liječenju SPU-a (216).

Vitamini B kompleksa mogu se koristiti u liječenju SPU-a. Pelivan I i sur. koristili su injekcije B1, B6 i B12 kod 91 bolesnika sa SPU-om. Bolesnici su ukupno primili devet injekcija svaki drugi dan u glutealni mišić intramuskularno. Svaka injekcija sadržavala je po 100 mg vitamina B1 i B6 te 1 mg vitamina B12. Rezultati govore o potpunom povlačenju simptoma u 82,4 % bolesnika sa SPU-om. Autori snažno podržavaju njihovu uporabu zbog pristupačne cijene i bez prijavljenih nuspojava (217). S druge strane, Hugoson A i sur. pokazali su da nema koristi od primjene vitamina B kod bolesnika sa SPU-om (218). Također, suplementi cinka koristili su se u liječenju SPU-a. Rezultati istraživanja oprečni su. Cho GS i sur. pokazali su kako 25,0 % bolesnika sa SPU-om ima deficijenciju cinka. Oni su propisali 14,1 mg nadomjesne terapije cinkom dnevno kod 276 bolesnika što je značajno smanjilo simptome SPU-a (219). Međutim, Boopathi V i sur., na temelju pregleda literature, nisu potvrdili učinkovitost nadomjesne terapije cinkom u liječenju SPU-a (220).

Provedena su istraživanja o učinkovitosti liječenja SPU-a s ekstra djevičanskim maslinovim uljem s likopenom, 10 % urejom, melatoninom, kamilicom i Aloe verom.

Međutim, niti jedan lokalni terapijski pristup nije se pokazao učinkovitim u usporedbi s placebo skupinom (s obzirom na VAS) (127, 130, 221-224).

#### **1.2.8.2. Nefarmakološki načini liječenja SPU-a**

KBT jedna je od najzastupljenijih vrsta psihoterapije koja kombinacijom kognitivnih i bihevioralnih terapijskih tehnika uspješno mijenja kognitivne procese i naučeno ponašanje (225). To je psihološka intervencija koja se koristi za upravljanje psihijatrijskim bolestima (npr. depresija, anksioznost), kao i fizičkim manifestacijama boli (226). To je relativno kratkotrajna psihoterapija koja je usmjerena na konkretne i vrlo određene probleme. Temelji se na aktivnoj suradnji između liječnika/terapeuta i bolesnika pri čemu se napredak prema ciljevima stalno mjeri i vrednuje. Ovaj oblik psihoterapije može biti koristan u liječenju SPU-a (227). Naglasak ovog terapijskog pristupa je na upoznavanju bolesnika s dijagnozom i pružanju detaljnih informacija o sindromu. Bolesniku se mora objasniti da se radi o patofiziološki vrlo kompleksnoj interakciji perifernih i/ili centralnih neuralnih mehanizama, kao i moguće neizvjesnim rezultatima liječenja. Potrebno je naglasiti kako SPU nema maligni potencijal kako bi se otklonila kancerofobija, a time i psihološka komponenta. Bolesniku je potrebno razjasniti sve nedoumice i pitanja te pružiti kontinuiranu psihološku podršku. KBT može se provoditi individualno ili grupno. Obično se provodi u 5 do 20 posjeta (jednom tjedno ili jednom svaka dva tjedna), a trajanje jedne terapije varira od 30 do 60 minuta (225). Bergdahl J i sur. pokazali su da KBT smanjuje intenzitet simptoma SPU-a kod 30 bolesnika s rezistentnim oblikom sindroma. Intenzitet simptoma bio je statistički značajno niži nakon KBT, kao i u razdoblju praćenja bolesnika od šest mjeseci (228). Istraživanja su pokazala uspješno liječenje SPU-a kombinacijom KBT-a i farmakološke terapije poput ALA (229). Milani AM i sur. pokazali su povoljne učinke liječenja SPU-a kombinacijom KBT-a i fitoterapije (230). KBT ima prednosti poput jednostavnosti, neinvazivnosti, izostanka nuspojava i mogućnosti kombiniranja s ostalim oblicima liječenja SPU-a.

SZO priznala je akupunkturu kao vrijednu metodu liječenja različitih bolesti i bolnih stanja 1997. godine. Istraživanja su pokazala uspješnost ove metode u liječenju SPU-a (231). Postoji više tumačenja mehanizama njenog djelovanja. Akupunktura dovodi do stimulacije aferentnih A-delta i C-vlakana što rezultira inhibicijom transmisije boli u SŽS-u i redukcijom percepcije boli. Također, akupunktura dovodi do oslobađanja opioidnih peptida (enkefalina, endorfina) i serotonina u mozgu i kralježničnoj moždini.

Posljedično otpuštanje opioidnih peptida dovodi do povećanog protoka krvi i neuromodulacije. Mehanizam djelovanja akupunkturnih tehnika temelji se na povećanju gustoće i zavojitosti kapilara, tj. djelovanjem na oralnu mikrocirkulaciju dolazi do smanjenja intenziteta simptoma pečenja. Sustavni pregled literature Yan Z i sur. pokazao je da je akupunktura uspješna u liječenju 547 bolesnika sa SPU-om (231). Rezultati pilot studije Zavoreo I i sur. pokazuju kako je akupunktura učinkovitija u liječenju SPU-a u odnosu na peroralnu primjenu 1 g vitamina C (232). Istraživanje Jurisic Kvesic A i sur. pokazalo je sličnu učinkovitost akupunkture i klonazepama u liječenju bolesnika sa SPU-om (233).

Jedna od obećavajućih metoda nefarmakološkog liječenja SPU-a terapija je niskoenergetskim laserom (LLLT). Laser ima analgetski, protuupalni i biostimulirajući učinak. Njegovo djelovanje može dovesti do pojave dugotrajne nociceptorske promjene, a ponavljana upotreba može ubrzati reorganizaciju sinaptičkih veza koje sudjeluju u nastanku boli u SŽS-u (234, 235). Istraživanja pokazuju učinkovitost LLLT-a u liječenju SPU-a, sa i bez utjecaja na poboljšanje QOL-a (234, 236). Meta-analiza Al-Maweri SA i sur. pokazala je učinkovitost LLLT-a u ublažavanju simptoma pečenja i/ili boli. Međutim, rezultate meta-analize potrebno je tumačiti s oprezom zbog prisutne heterogenosti među istraživanjima (237). Sikora M i sur. i Škrinjar I i sur. pokazali su kako LLLT, s upaljenom ili ugašenom sondom, dovodi do smanjenja simptoma pečenja i koncentracije kortizola u slini, ali bez utjecaja na QOL (238, 239). Pezelj-Ribarić S i sur. određivali su salivarnu koncentraciju TNF- $\alpha$  i interleukina-6 (IL-6) kod 40 bolesnika sa SPU-om, prije i nakon LLLT-a tijekom četiri tjedna. Rezultati su pokazali statistički značajno snižene salivarne koncentracije TNF- $\alpha$  i IL-6 kod bolesnika sa SPU-om ( $p < 0,001$ ). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u simptomima pečenja između ispitne i kontrolne skupine (240). Potrebna su daljnja uniformirana i RCT istraživanja kako bi se utvrdila učinkovitost LLLT-a u liječenju SPU-a.

Istraživanja sugeriraju uporabu EEG biofeedback ili neurofeedback terapijske metode u kombinaciji s psihoterapijom u smanjenju simptoma SPU-a (241). López-Jornet P i sur. pokazali su kako kontrola parafunkcijske navike guranja jezika na zube zajedno s lokalnim lubrikantom značajno smanjuje simptome pečenja kod bolesnika sa SPU-u (242).

### 1.3. Kortizol

Kortizol je glavni glukokortikoid koji luči kora nadbubrežne žlijezde. Ima mnogobrojne funkcije poput regulacije metabolizma ugljikohidrata, lipida i proteina, poremećaja elektrolita, očuvanja vaskularne aktivnosti, modulacije imunskog sustava, prevencije upale, homeostaze tijekom fizičkog i emocionalnog stresa. Kortizol funkcionira kao antagonist inzulina. Koncentracije kortizola u krvi povišene su u epizodama akutnog i kroničnog stresa. U stanjima kroničnog stresa kortizol oblikuje i regulira brojne psihološke procese, odgovor imunskog sustava te utječe na aktivaciju SŽS-a. To su dugoročne adaptivne promjene povezane sa stresom u koje je uključen kortizol. Naziva se „hormonom stresa“ i indeks je za određivanje razina stresa (243). Koncentracija kortizola može se odrediti u plazmi, urinu i slini. Izmjerena koncentracija salivarnog kortizola pokazatelj je razina slobodnog kortizola ili biološki aktivnog kortizola u ljudskom serumu (244). Iako koncentracija salivarnog kortizola predstavlja samo 50 % do 60 % slobodnog kortizola u plazmi, brojna istraživanja pokazala su da je utvrđena koncentracija salivarnog kortizola točna mjera adrenokortikalne funkcije kao indeksa stresa. Salivarni kortizol pokazuje odličnu korelaciju s plazmatskim kortizolom. Korelacija iznosi oko 0,75 kod odraslih (245, 246). Većina cirkulirajućeg kortizola (90 %) vezana je za plazmatske proteine, posebno transkortin (CBG, eng. Cortisol-binding globuline). Prednosti određivanja koncentracija salivarnog kortizola brojne su jer je to jednostavna, jeftina i neinvazivna metoda te analiza i mjerenje ne predstavljaju složen proces koji bi bio dodatan stres za bolesnike (247). Mogući nedostatak niska je koncentracija kortizola u slini, ali ipak je dovoljna za osjetljivost na ELISA (eng. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) tehniku. Koncentracija kortizola u slini niska je (1-10 µg/L) zbog prisutnosti 11β-hidroksisteroid dehidrogenaze (11β-HSDH) koja enzimski oksidira 30 % slobodnog kortizola u kortizon. To treba uzeti u obzir kada se promatraju referentne vrijednosti za kortizol koje se mogu razlikovati u literaturi. Napretkom analitičkih metoda koncentracija kortizola i kortizona u slini može se mjeriti s velikom pouzdanošću. Referentne vrijednosti određuje proizvođač komercijalnog kita. Korelacija koncentracije salivarnog kortizola i slobodnog kortizola u plazmi ostaje visoka tijekom cirkadijalnog ritma te kod dinamičkih ispitivanja poput deksametazonskog supresijskog testa i ACTH stimulacijskog testa (245, 246, 248). Uzimajući u obzir cirkadijalni ritam lučenja kortizola, najveće koncentracije očekuju se ujutro (između 7 i 10 sati), a najmanje

fluktuacije kasno poslijepodne. Koncentracija slobodnog kortizola poraste od 50 % do 75 % unutar 30 minuta nakon buđenja. Vrijeme buđenja nema veći utjecaj na jutarnji odgovor kortizola (249). Na odgovor salivarnog kortizola na stres utječu brojni čimbenici: dob, spol, endogeni ili egzogeni spolni hormoni (npr. menstrualni ciklus, oralni kontraceptivi, hormonska nadomjesna terapija, trudnoća, dojenje), lijekovi (psihofarmaci, kortikosteroidi), pušenje, energetski bogata prehrana, kava, alkohol, tjelovježba, osobine ličnosti, karakterne osobine. Razlike u sposobnosti nošenja sa stresnim situacijama, socijalnoj sredini i položaju u društvenoj hijerarhiji mogu utjecati na odgovor kortizola na stres (250). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo reagira li HPA os hiper- ili hipoaktivno na akutni stres kada je pojedinac izložen kroničnom stresu. Istraživanja pokazuju poremećenu regulaciju HPA osi koja je povezana s psihopatologijom i manifestira se reduciranom salivarnom fluktuacijom proizvodnje kortizola (251). Rezultati istraživanja su heterogeni. Pretpostavlja se da kroničan stres prvo dovodi do hiperaktivnosti HPA osi koja postaje hipoaktivna u stanjima kronične izloženosti stresu. Heterogenost rezultata može se pripisati metodološkim aspektima (npr. korištenje različitih dijagnostičkih kriterija, različite metode uzorkovanja, mali uzorak) kao i prethodno navedenim brojnim čimbenicima koji su uključeni u regulaciju HPA osi (250, 252). Isključivanje iz uzorka određenih izvora varijanci (npr. spol) poremetilo bi generabilnost uzorka i dovelo do lažnih rezultata. Broj kovarijanci ovisi o veličini uzorka, tj. što je veći uzorak, to se više varijabli može dodati u odgovarajući model (250, 253).

Istraživanja koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om i SPU-om pokazuju oprečne rezultate. Rezultati istraživanja Koray M i sur., Shah B i sur., Nadendla LK i sur., Lopez-Jornet P i sur., Karthikeyan P i sur., Gaur A i sur. pokazali su statistički značajno više srednje koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike (244, 247, 254-257). Istraživanje Gaur A i sur. nije pokazalo statistički značajnu razliku srednje koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a ( $p=0,16$ ) (244). S druge strane, rezultati istraživanja Rödström PO i sur., Girardi C i sur., Nosratzahi T i sur., Pippi R i sur., Skrinjar I i sur. nisu utvrdili razlike u koncentracijama salivarnog kortizola između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika (258-262). Nedostatak navedenih istraživanja korištenje je različitih tehnika za određivanje koncentracije salivarnog kortizola: ELISA, CLIA (eng. *chemiluminescent microparticle immunoassay*), RIA (eng.

*radioimmunoassay*). Iako postoje kontroverze o korelaciji kortizola i OLP-a, poznato je da kortizol dovodi do redukcije broja limfocita i drugih stanica imunološkog sustava, stoga disfunkcija HPA osi kod bolesnika s anksioznošću i depresijom vodi redukciji koncentracije kortizola u krvi i slini te uzrokuje bolesti koje zahvaćaju imunološki sustav poput LP-a (260). Rezultati istraživanja Amenábar JM i sur. i Kim H-I i sur. pokazali su statistički značajno više koncentracije salivarnog kortizola i lošije psihičko zdravlje (više vrijednosti anksioznosti) kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (143, 263). Međutim, rezultati istraživanja López-Jornet P i sur., Nakagawa A i sur., Nosratzehl T i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika (264-266).



#### 1.4. $\alpha$ -amilaza

Salivarna amilaza ili ptijalin ima višestruke funkcije u organizmu: predstavlja pomoćni probavni enzim, čimbenik je patogeneze zubnog karijesa, čuva oralno zdravlje, pokazatelj je stupnja adrenergične aktivnosti i povezana je s oralnim i kroničnim sistemnim bolestima. Ima probavnu i zaštitnu funkciju, ali je i obećavajuć biomarker stupnja stresa. Salivarna amilaza pomoćni je probavni enzim koji pomaže u razgradnji prehrambenih polisaharida. Međutim, aktivnost salivarne amilaze nije dovoljna za potpunu probavu i potrebna je pomoć amilaza gušterače. S druge strane, amilaze gušterače u potpunosti mogu kompenzirati smanjenu probavnu aktivnost salivarne amilaze koja je uzrokovana hiposalivacijom. Salivarna amilaza svojim enzimskim i neenzimskim djelovanjem pridonosi oralnom mikrobiomu te predstavlja endogenu odrednicu rizika za razvoj oralnih bolesti (267). Salivarna amilaza jedan je od najvažnijih i najzastupljenijih sastojaka sline. Na nju otpada otprilike 10,0 % do 20,0 % ukupnog sastava sline, a proizvode je visoko diferencirane acinarne stanice žlijezda slinovnica, posebice parotida. Pojavljuje se u nekoliko izoformi te pripada skupini  $\alpha$ -amilaza (268). Salivarna amilaza razgrađuje složene ugljikohidrate hrane poput škroba, tj. cijepa glikozidne veze između molekula glukoze na položaju 1→4 u molekulama amiloze i amilopektina (polisaharida koji izgrađuju škrob). Maltoza, maltotrioza, manje količine glukoze te granični dekstrini (molekule s 1→6 glikozidnim vezama koje  $\alpha$ -amilaze ne mogu pocijepati) nastaju kao krajnji produkti razgradnje škroba (269). Pretpostavlja se da salivarna amilaza ima ulogu u percepciji okusa. To se povezuje s njenim razgradnim djelovanjem složenih ugljikohidrata tj. proizvodnjom niskomolekularnih ugljikohidrata (šećera) (270). Istraživanje de Wijka RA i sur. pokazalo je da je razgradnja škroba važna za subjektivni doživljaj konzistencije hrane u ustima (271). Hiposalivacija i smanjena aktivnost salivarne amilaze može umanjiti ili izmijeniti prvotni osjetni doživljaj hrane te dovesti do odbijanja određenih namirnica i dugoročno do razvoja pothranjenosti (267). Salivarna amilaza čimbenik je i patogeneze zubnog karijesa jer je sastavni dio pelikule i plaka gdje ima svoju enzimsku aktivnost, tj. razgrađuje škrob. Na taj način priskrbuje bakterijama zubnih površina niskomolekularne ugljikohidrate čijim metaboliziranjem nastaju kiseline. Različiti potencijali karijesogenosti zubnog plaka mogli bi proizlaziti iz razlika u sadržaju amilaze. S druge strane, salivarna amilaza ima važnu imunološku ulogu i pridonosi očuvanju oralnog zdravlja vezanjem s oralnim streptokokima. Time se

smanjuje bakterijska kolonizacija zubnih površina i oralnih epitelnih stanica te se bakterije dodatno uklanjaju iz usne šupljine gutanjem. Time salivarna amilaza ima antimikrobni učinak i čimbenik je koji doprinosi prirodnoj imunosti sluznica (267). Osim kortizola, u stanjima stresa ključnu ulogu ima SŽS koji proizvodi katekolamine, adrenalin i noradrenalin. SŽS regulira aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze (266). Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kao pouzdane mjere aktivnosti SŽS-a ne smije se smatrati konačnom zbog utjecaja i parasimpatičkog živčanog sustava. Sinergistička simpatičko-parasimpatička interakcija može utjecati na aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze pri čemu parasimpatikus amplificira učinke simpatikusa i putem parasimpatičke aktivacije žlijezda slinovnica koje su uglavnom inervirane parasimpatikusom ili utjecajem na protok sline (također posredovan parasimpatikusom) (272). Nekoliko istraživanja pružilo je izravne dokaze o osjetljivosti aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze na promjene koncentracije katekolamina u krvi, pa to na taj način služi kao zamjenski marker za stres, ukazujući na promjene za vrijeme akutnog psihosocijalnog stresa (273, 274). Istraživanja su pokazala povezanost sekrecije salivarne  $\alpha$ -amilaze sa stresnim stanjima te porast njene aktivnosti u stanjima fizičkog (trening na traci za trčanje, trčanje, vježbanje na biciklu) i psihološkog stresa (akademski stres među studentima) (275, 276). Aktivnost  $\alpha$ -amilaze raste i za vrijeme gledanja vrlo negativnih emocionalnih slika sakaćenja ili nesreća, sudjelovanja u individualno orijentiranom atletskom natjecanju na fakultetskoj razini, pismenog ispita, i socijalnog stresnog testa Trier (eng. Trier Social Stress Test, TSST) (273, 277-281). Istraživanja o povezanosti depresije i razine salivarne amilaze malobrojna su. Rezultati istraživanja sugeriraju da bi povećana aktivnost salivarne amilaze mogla biti koristan pokazatelj kod kroničnog psihičkog stresa (282). Istraživanja provedena na području psihijatrije sugeriraju da bi mjerenje aktivnosti salivarne amilaze moglo biti korisno u procjeni težine određenih psihijatrijskih poremećaja (anksioznost, patološko kockanje). U planiranju i provedbi kliničkih istraživanja o aktivnosti salivarne amilaze važno je znati da je njena razina određena mnogim čimbenicima poput pušenja, kofeina, prehrambenih navika, tjelesne aktivnosti, emocionalnog i hormonskog statusa (267).

Istraživanja o aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika sa OLP-om i SPU-om malobrojna su. Preliminarno istraživanje parova da Silva Simoura JA i sur. pokazalo je višu aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze 30 minuta nakon buđenja kod bolesnika s OLP-om i njen pad u korelaciji sa stresom, što ukazuje na ulogu  $\alpha$ -amilaze kao obećavajućeg

biomarkera stresa (283). U istraživanju Pippi R i sur. nije utvrđena statistički značajna varijacija dnevne fluktuacije i povećana aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s inaktivnim oblikom OLP-a u odnosu na kontrolne ispitanike (261). Istraživanja Nosratzahi T i sur., Castillo-Felipe C i sur. i Lopez-Jornet P i sur. pokazala su statistički značajnu razliku aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika (266, 284, 285). Istraživanje Kim H-I i sur. pokazalo je višu aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike, ali bez statističke značajnosti. Takve razlike mogle bi se objasniti različitim uzorcima koji su imali različite stupnjeve ozbiljnosti bolesti (263), brojnim čimbenicima koji utječu na njenu aktivnost i korištenju različitih dijagnostičkih kriterija za OLP i SPU.

### 1.5. Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) citokin je koji je već dugo prepoznat kao važan proupalni citokin uključen u patogenezu svih upalnih bolesti, a luče ga različita tkiva poput aktiviranih leukocita, makrofaga, adipocita, fibroblasta, osteoblasta, vaskularnih endotelnih stanica i aktiviranih T- i B-stanica. To je multifunkcionalni citokin koji sudjeluje u mnogim procesima u tijelu (proizvodnja antitijela i autoantitijela, sinteza reaktanata akutne faze u jetri, regulacija imunološkog odgovora i metabolizma kosti i endokrine funkcije), a prema mnogim istraživanjima postoji povezanost IL-6 i psihosocijalnih čimbenika i stresa. Razlike u sintezi i oslobađanju IL-6 mogu utjecati na sklonost razvoju i pogoršanju autoimunih i upalnih bolesti (286-289).

IL-6 uključen je i doprinosi patogenezi OLP-a putem T-stanica koje ga oslobađaju u zahvaćenom tkivu. On ima učinak na staničnu i humoralnu imunost te dolazi do diferencijacije B-stanica, stimulacije sekrecije IgG, rasta i diferencijacije T-stanica, diferencijacije citotoksičnih T-limfocita (290). Dosadašnja istraživanja upućuju da bolesnici s OLP-om imaju više koncentracije salivarnog IL-6 u odnosu na kontrolne ispitanike (291-295). Ujedno su kod erozivnog oblika OLP-a uočene više koncentracije salivarnog IL-6 u odnosu na kontrolne ispitanike (293, 294). U svim prethodno navedenim istraživanjima za određivanje koncentracije salivarnog IL-6 korištena je ELISA metoda, osim u istraživanju Lu R i sur. gdje je primijenjeno više različitih metoda. Više koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a posljedica su lokalne proizvodnje keratinocita, monocita, aktiviranih T-limfocita, endotelnih stanica, makrofaga i fibroblasta (288, 290). Neravnoteža u proizvodnji citokina trigerira upalni odgovor i abnormalni imunološki odgovor zbog lokalne hiperprodukcije citokina (294). Zbog povezanosti kronične upale s onkogenezom, postojanje kontinuirano visoke koncentracije salivarnih proinflammatoryh citokina upućuje na njihovu važnost kao medijatora razvoja karcinoma. Proinflammatoryh citokini aktivatori su apoptotskih i ne-apoptotskih signalnih kaskada (292, 295-297). IL-6 inaktivira tumor-supresorski gen p53, promovira proliferaciju tumorskih stanica te potiče razvoj i napredovanje nekih karcinoma kao što je rak pločastih stanica (290, 298-300). Porast koncentracije salivarnog IL-6 može biti koristan pokazatelj procesa maligne transformacije u oralnoj sluznici (301). IL-6 je i neuropoetski citokin koji može imati različite uloge u živčanom sustavu poput utjecaja na proliferaciju glija stanica, preživljavanje i diferencijaciju neurona,

aksonalnu regeneraciju i proupalne aktivnosti (302-304). Također, on ima neuroprotektivnu i/ili neuroreparativnu funkciju. Snižene serumske koncentracije IL-6 mogu oslabiti neuroprotektivne učinke trigeminalnog nociceptivnog puta nepoznatim mehanizmima, što može pogoršati hiperalgeziju kod SPU bolesnika kao još jedan od precipitirajućih čimbenika (305). Istraživanja o koncentraciji salivarnog IL-6 kod bolesnika sa SPU-om su malobrojna, a njihovi rezultati oprečni. Istraživanje Simčić D i sur. ( $p < 0,001$ ) pokazalo je više koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike, dok istraživanja Pekiner FN i sur., Boras VV i sur., Suh K-I i sur. nisu pokazala statistički značajnu razliku (306-309). Sustavni pregled i meta-analiza Campello CP i sur. i sustavni pregled Aitken-Saavedra J i sur. pokazali su kako većina bolesnika sa SPU-om nije imala povišene koncentracije salivarnog IL-6 (310, 311).

## 1.6. Psihoneuroimunologija

Psihoneuroimunologija interdisciplinarno je područje koje predstavlja konvergenciju psihologije, neuroznanosti, endokrinologije i imunologije. Mozak prima i obrađuje različite neurosenzorne impulse (kortikalni, limbički, vizualni, somatosenzorni, nociceptivni i visceralni), uključujući i signale iz krvi (hormoni, citokini i medijatori). Razni stresni stimuli koje mozak percipira mogu pokrenuti neurološku aktivnost koja onda izravno utječe na imunološki i endokrini odgovor. Stres može utjecati na imunološki sustav direktno ili indirektno putem živčanog ili endokrinog sustava. Poznati su učinci i psihičkog i fizičkog stresa na funkcije imunološkog sustava. S obzirom na to da mnoge stanice živčanog, imunološkog i endokrinog sustava dijele zajedničke signalne puteve, ovi sustavi ne ponašaju se kao izolirane funkcijske jedinice, nego međusobno djeluju dajući integrirani odgovor. Neuroendokrini hormoni dovode do amplifikacije produkcije citokina što rezultira imunskom disregulacijom i smanjenom obranom domaćina. Kako bi se održala homeostaza, dolazi do aktivacije HPA osi i simpatoadrenalnog sustava tj. pojačane sekrecije glukokortikoida i katekolamina. Stimulacija HPA osi rezultira inhibicijom produkcije određenih citokina (zbog produkcije glukokortikoida). Za vrijeme stresa, serumska koncentracija kortikosteroida značajno je povišena, potencijalno stvarajući imunosupresivni milje zbog njihovog negativnog učinka na mononuklearne stanice i produkciju proinflamatornih citokina. Učinci glukokortikoida mogu biti selektivni i ovisi o stupnju i vrsti imunološke aktivnosti. Razumijevajući ove interakcije, psihoneuroimunologija pomaže bolje razumjeti povezanost mentalnog i fizičkog zdravlja. Psihološki čimbenici mogu uzrokovati stresom induciranu imunosupresiju i upalu te razne suptilne promjene regulacije endokrinog i imunološkog sustava što može promijeniti tijek različitih bolesti (312). Povezanost OLP-a sa psihološkim stresom općepriznata je i objavljena u više studija. Međutim, uzročna veza manje je jasna s obzirom na to da kronična nelagoda zbog trajno prisutnih lezija sama po sebi može djelovati kao čimbenik stresa (74, 261, 313-315). Rezultati dvostruko kontrolirane studije pokazali su da psihičke smetnje kod osjetljivih osoba mogu igrati uzročnu ulogu u patofiziologiji OLP-a, predstavljajući početnu točku za pokretanje autoimunih reakcija (315). Bolesnici s OLP-om izjavili su da se češće suočavaju sa stresnim životnim događajima i kod njih su dobiveni viši rezultati testova anksioznosti i depresije u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (314). Uočena je i veća osjetljivost na percepciju

stresa i smanjena sposobnost suočavanja sa stresom (261). Brojna istraživanja provedena su o koncentracijama serumskog i salivarnog kortizola (kao biomarkera stresa) kod bolesnika s različitim kliničkim oblicima OLP-a, a njihovi rezultati oprečni su. Unatoč diskrepancijama dobivenih rezultata u istraživanjima o koncentraciji kortizola kod bolesnika s OLP-om, rezultati pokazuju da OLP može biti povezan s disregulacijom HPA osi koja je potaknuta psihološkim čimbenicima (312). Multidisciplinarni pristup liječenju OLP-a, tj. psihička podrška može pomoći u prekidanju začaranog kruga formiranog bolešću, a koja je istodobno i uzrok i perpetuirajući čimbenik narušenog psihološkog statusa (316). SPU je stanje koje je obično povezano s nizom psiholoških čimbenika, zbog čega ga neki autori nazivaju psihostatodinija (317). Više razine neuroticizma, anksioznosti, depresije, izloženost stresnim životnim događajima i neki poremećaji osobnosti povezani su sa sindromom, kao i disregulacija kortizola (318). Liječenje SPU-a trebalo bi biti usmjereno na prepoznavanje i liječenje podležćih psihičkih poremećaja (312). Razne oralne bolesti i stanja multifaktorijalne etiologije (parodontitis, OLP, rekurentni aftozni stomatitis (RAS), TMP, herpes labialis, atipična odontalgija) mogu biti pod utjecajem psihoneuroimunoloških interakcija. Zbog kompleksne i nedovoljno razjašnjene etiopatologije ovih bolesti i stanja, teško je izolirati i kvantificirati značaj psiholoških čimbenika. Kliničari bi trebali biti svjesni međudjelovanja mentalnog i općeg zdravlja u svakodnevnom kliničkom radu i razmisliti o rješavanju psihičkih poremećaja kao dodatku konvencionalnim modalitetima liječenja (312).

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



## 2.1. Svrha rada

Odrediti koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološki profil i QOL kod bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om, kao i povezanost psihoimunoendokrinih čimbenika s duljinom trajanja bolesti i intenzitetom simptoma (bol/pečenje).

## 2.2. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja bila je da viša koncentracija salivarnog kortizola i IL-6 te veća aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om korelira s lošijim psihičkim zdravljem i nižom kvalitetom života.

## 2.3. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Utvrditi postoji li korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila kod svih ispitanika.
2. Utvrditi postoji li korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života kod svih ispitanika.
3. Utvrditi postoji li korelacija između duljine trajanja bolesti i koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) kod bolesnika s OLP-om i SPU-om.
4. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti s psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om i SPU-om.
5. Utvrditi postoji li korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) kod bolesnika s OLP-om i SPU-om.
6. Utvrditi postoji li korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) s psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om i SPU-om.
7. Odrediti postoji li razlika u koncentracijama/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkom profilu i kvaliteti života kod bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3.1. Ispitanici

U istraživanju parova (eng. case-control study) sudjelovalo je ukupno 160 ispitanika podijeljenih u tri skupine: 60 bolesnika s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom OLP-a; 60 bolesnika s dijagnozom primarnog SPU-a; 40 zdravih kontrolnih ispitanika. Skupinu bolesnika s OLP-om činilo je 40 bolesnika s erozivnim oblikom i 20 bolesnika s neerozivnim oblikom bolesti. Kontrolnu skupinu činili su nasumce odabrani pacijenti koji su došli radi rendgenskog snimanja zuba u Odjel stomatološke rtg dijagnostike Stomatološke poliklinike Split. Svakom ispitaniku objasnio se protokol istraživanja (Prilog 1) i nakon potpisivanja informiranog pristanka (Prilog 2), bio je uključen u istraživanje. Istraživanje je trajalo dvije godine (od 2020. do 2022.) i provedeno je uz odobrenje Etičkog povjerenstva Stomatološke poliklinike Split, nastavne baze Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (studij Dentalne medicine) (odobreno 24. srpnja 2020. godine) i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (05-PA-30-XIX-9/2020) (odobreno na redovitoj sjednici 10. rujna 2020. godine). Istraživanje je provedeno u skladu s načelima Helsinške deklaracije (1964.) i njenim naknadnim izmjenama i dopunama.

Od svih ispitanika uzeti su anamnestički podaci, popis lijekova i duljina trajanja bolesti (u mjesecima). Isti specijalist oralne medicine obavio je klinički oralni pregled svih ispitanika i incizijsku biopsiju sluznice usne šupljine kod bolesnika s OLP-om. Bolesnici s OLP-om, SPU-om i kontrolni ispitanici bili su upareni po dobi i spolu. Pregled se obavio stomatološkim zrcalom pod odgovarajućim svjetlom u stomatološkoj jedinici. Lokalni i sistemski čimbenici kod bolesnika s primarnim SPU-om uklonjeni su određivanjem kvantuma salivacije i nalazima KKS, serumskog željeza (Fe), folne kiseline, vitamina B12 i GUK (319). Topografija lezija kod bolesnika s OLP-om i topografija boli/pečenja oralne sluznice kod bolesnika sa SPU-om zabilježila se prema shemi SZO-a (Prilog 3) (320). Svim ispitanicima izmjerio se krvni tlak prije uključivanja u istraživanje kako bi se izbjegao mogući utjecaj hipertenzije na HPA os i autonomni živčani sustav (AŽS). Bolesnici koji su imali upalna stanja u usnoj šupljini (gingivitis, parodontitis) također su isključeni iz istraživanja. Svi ispitanici koji nisu razumjeli narav i svrhu istraživanja te sadržaj informiranog pristanka bili su isključeni iz istraživanja.

Uključni kriterij za OLP bio je:

1. Bolesnici s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom OLP-a prema modificiranim kriterijima SZO-a (51).

Isključni kriteriji za OLP bili su:

1. Bolesnici koji dugotrajno boluju od sistemskih (DM, kardiovaskularne bolesti (KVB), bubrežna disfunkcija, bolesti jetre) i/ili autoimunih bolesti i/ili karcinoma, trudnice;

2. Bolesnici koji su primali kortikosteroidnu, imunosupresivnu ili psihoaktivnu terapiju (anksiolitici, antikonvulzivi, antidepressivi) unatrag tri mjeseca, hormonska terapija;

3. Bolesnici koji imaju štetne navike poput žvakanja betelovog oraha ili duhana ili pušenja;

4. Kožni LP.

Pet glavnih uključenih kriterija za primarni SPU prema Scala A i sur. (111) bili su:

1. Difuzni i obično bilateralni osjećaj pečenja oralne sluznice;

2. Konstantni i obično bilateralni osjećaj pečenja koji se pogoršava tijekom dana;

3. Anamnestički prisutan osjećaj pečenja oralne sluznice najmanje posljednjih četiri do šest mjeseci;

4. Osjećaj pečenja koji ne interferira s bolesnikovim spavanjem;

5. Osjećaj pečenja koji se ne pogoršava za vrijeme jela i pića i moguće olakšanje tegoba za vrijeme jela i pića.

Isključni kriteriji za primarni SPU bili su:

- Nedostatak Fe, folne kiseline, vitamina B12, DM;

- Liječenje antihipertenzivima (ACE inhibitorima), primjena lijekova s kserostomičnim učinkom ili lijekova koji usnu šupljinu čine osjetljivom na razvoj oralne kandidijaze (kortikosteroidi, antibiotici), anamnestički podatak o uzimanju antineoplastične terapije, psihoaktivna i neurološka terapija unatrag tri mjeseca, hormonska terapija;

- Pušenje;

- Bolesti oralne sluznice (kandidijaza); karcinom glave i vrata; liječenje zračenjem glave i vrata; bolesti štitnjače, jetre ili bubrega; alergije; gastroezofagealna refluksna bolest (GERB); SB; trudnice; dojilje.

Veličina uzorka potrebna za izvođenje zaključaka adekvatne statističke snage izračunata je pomoću statističkog programa G\*Power (321). Primijenjena je apriorna analiza snage gdje je odabran nacrt s tri nezavisne skupine ispitanika te glavnim interesom usmjerenim na fiksne glavne efekte. Statistička snaga ( $1 - \beta$ ) postavljena je na 0,95 ( $\alpha=0,05$ ; jednosmjerno testiranje), dok je snaga efekta postavljena na  $f=0,30$  odnosno na razinu srednjih učinaka s obzirom na rezultate dosadašnjih sličnih istraživanja. Analizom snage izračunato je da je potrebna minimalna veličina uzorka od 177 ispitanika, što bi u kontekstu ovog istraživanja i specifičnih interesa istraživača značilo da bi konačni ostvareni uzorak na razini jedne skupine trebao biti oko 60 ispitanika po skupini ako su skupine jednake veličine. Također je istim statističkim programom izračunata potrebna veličina uzorka za izvođenje statističkih zaključaka adekvatne statističke snage u slučajevima korelacijskih nacrtu na cjelokupnom uzorku ispitanika. Primijenjena je apriorna analiza snage gdje je odabran linearan regresijski nacrt s ciljem testiranja korelacijskih odnosa. Statistička snaga ( $1 - \beta$ ) postavljena je na 0,95 ( $\alpha=0,05$ ; dvosmjerno testiranje), dok je visina nagiba pravca (eng. *slope*) odnosno visina korelacije pri H1 postavljena na  $r=0,3$  odnosno na razinu malih do umjerenih učinaka s obzirom na rezultate dosadašnjih istraživanja. Analizom je dobivena potrebna veličina cjelokupnog uzorka od 134 ispitanika. S obzirom na prirodu postavljenih hipoteza, veličina uzorka u ovom istraživanju određena je zahtjevnijim nacrtom. Stoga je planirani ostvareni broj ispitanika u istraživanju postavljen na oko 60 ispitanika po skupini, odnosno trebalo bi obuhvatiti približno ukupno 180 ispitanika.

### 3.2. Uzorkovanje sline

Tri dana prije uzimanja uzorka sline sve ispitanike zamolilo se da se suzdržavaju od intenzivne fizičke aktivnosti i psihičkog napora. Sve ispitanike zamolilo se da se suzdržavaju od jela, pića i pranja zubi 90 minuta prije postupka uzorkovanja. Ukupna nestimulirana slina skupljala se između 9 i 10 sati ujutro kako bi se izbjegle dnevne varijacije. Sustavni pregled i meta-analiza Fernández-Agra M i sur. pokazala je kako su istraživanja koja su skupljala obje vrste sline (nestimulirana i stimulirana) pokazala slične rezultate razina salivarnih biomarkera. Oni su zaključili kako je nestimulirana slina za detekciju salivarnih biomarkera dovoljna i može biti referenca u budućim istraživanjima (322). Kod žena u reproduktivnoj dobi ukupna nestimulirana slina skupljala se za vrijeme folikularne faze ciklusa. Ispitanicima su dane upute da se udobno smjeste s glavom blago nagnutom prema naprijed. Neposredno prije uzimanja uzorka sline svi ispitanici isprali su usnu šupljinu vodom kako bi se izbjegla kontaminacija iz drugih izvora, a zatim su pričekali deset minuta do uzimanja uzorka. Rečeno im je da progutaju slinu neposredno prije početka skupljanja. „Metodom pljuvanja“ prikupljeno je približno 2,00 do 2,50 ml sline u graduiranim epruvetama (*Salivette*) (ref. 51. 1534.500, SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, Njemačka) od ispitanika s OLP-om, primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika. U „metodi pljuvanja“, ispitanik je skupljao slinu u ustima 60 sekunda, a potom ju je ispljunuo u graduiranu epruvetu. Postupak se ponavljao daljnjih deset minuta. Ispitanici nisu koristili nikakve materijale za stimulaciju sekrecije.

Uzorci su dostavljeni u Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split, a potom centrifugirani na 1,500 x g tijekom pet minuta. Zatim su jastučići odbačeni u infektivni otpad, a *Salivette* uskladištene na -20°C dok nisu upotrijebljene u svrhu istraživanja. U svrhu određivanja koncentracije salivarnog kortizola i IL-6 te aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze, zamrznuti uzorci prvo su se ostavili na sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim se centrifugirali na 1,500 x g tijekom pet minuta. Koncentracija salivarnog kortizola analizirala se imunokemijskom ELISA metodom reagensima tvrtke EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Njemačka). Donja granica osjetljivosti koncentracije salivarnog kortizola testirana od strane proizvođača je 0,15 ng/ml; linearnost od 0,10 do 28,30 ng/ml. Koeficijent varijacije u seriji bio je 3,70; 4,20; 3,20 za koncentracije 0,60; 2,10; 13,40 ng/ml, a između serija 9,70; 7,90; 4,70 za koncentracije 1,30; 2,80; 13,90 ng/ml. Uzorci sline analizirani su na uređaju Elysis Duo

(Human, Wiesbaden, Njemačka). Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze mjerena je kinetičkom kolorimetrijskom metodom na uređaju Roche/Hitachi cobas c 701/702 Systems reagensima istog proizvođača. Koncentracija salivarnog IL-6 analizirala se imunokemijskom ELISA metodom reagensima tvrtke Salimetrics® na uređaju Elysis Duo (Human, Wiesbaden, Njemačka). Donja granica osjetljivosti koncentracije salivarnog IL-6 testirana od strane proizvođača je 0,35 pg/ml. Koeficijent varijacije u seriji bio je 3,00; 2,00; 3,00; 6,00; 10,00 za koncentracije 323,00; 63,00; 67,00; 9,00; 4,00 pg/ml, a između serija 8,00; 6,00; 5,00; 6,00; 8,00 za koncentracije 9,00; 29,00; 173,00; 342,00; 56,00 pg/ml.

Nakon uzimanja uzorka sveukupne nestimulirane sline za analizu koncentracije salivarnih biomarkera, ispitanicima je uzet uzorak seruma kako bi se isključila hiperkortizolemija drugog uzroka. Uzorci seruma uzeti su jedan dan nakon uzimanja uzorka sveukupne nestimulirane sline kako bi se izbjegao utjecaj HPA osi na koncentraciju kortizola uslijed postupka vađenja krvi. Koncentracija serumskog kortizola mjerena je imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscenca (ECLIA) na uređaju Roche/Hitachi cobas c e801 Systems reagensima istog proizvođača u Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split. Referentne vrijednosti serumskog kortizola mjerene ovim testom iznose 171 – 536 nmol/L i odnose se za period testiranja ujutro.

Prisutnost krvi u slini (hemoliza) testirala se vizualnim očitavanjem, a uzorci sline koji su sadržavali krv isključeni su iz istraživanja (323).

### 3.3. Instrumenti

#### 3.3.1. Vizualna analogna skala (VAS, eng. Visual Analogue Scale)

Za procjenu jakosti boli i/ili pečenja koristila se VAS (od 0 do 100 mm) (0 = bez boli/pečenja, 100 = najgora moguća bol/pečenje) kod bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om.

#### 3.3.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21, eng. *Depression, Anxiety and Stress Scale*)

Psihološka evaluacija svakog ispitanika procjenjivala se Skalom depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21 – *Depression, Anxiety and Stress Scale*, Lovibond & Lovibond, 1995a; hrvatska adaptacija Jokić-Begić, Jakšić, Ivezić i Surányi, 2012) (Prilog 4) (324). Isti istraživač prikupljao je podatke putem intervjua kako bi bili sigurni da su ispitanici ispravno razumjeli svako pitanje. Skala se sastoji od 21 tvrdnje te u izvorniku pokazuje trofaktorsku strukturu koju čine subskale depresivnosti, anksioznosti i stresa, od kojih svaka ima sedam tvrdnji. Subskala depresivnosti odnosi se na simptome disforije, beznada, vlastitog obezvrjeđivanja, apatije i nedostatka interesa. Subskala anksioznosti/tjeskobe odnosi se na pobuđenost autonomnog sustava te situacijsku anksioznost. Skala stresa obuhvaća pokazatelje kronične, nespecifične pobuđenosti, poteškoće opuštanja, uznemirenost, nestrpljenje i sl. Njima se nastoje procijeniti tri negativna emocionalna stanja, odnosno razina depresivnosti, anksioznosti i stresa u proteklih tjedan dana. Koeficijenti pouzdanosti za navedene subskale kreću se od 0,90 za subskalu depresivnosti, 0,89 za subskalu anksioznosti te 0,91 za subskalu stresa. Skala DASS-21 pokazala se kao instrument visoke unutarnje pouzdanosti. Čestice su formulirane u obliku tvrdnji koje se procjenjuju na ljestvici Likertova tipa s četiri stupnja, od 0 - uopće se ne odnosi na mene, do 3 - gotovo u potpunosti ili većinu vremena se odnosi na mene. Rezultat za subskale računa se zbrajanjem rezultata na sedam tvrdnji te množenjem dobivenog rezultata s brojem dva. Maksimalni rezultat na svakoj subskali je 42, tj. viši rezultat na svakoj od njih upućuje na više razine depresivnosti, anksioznosti i stresa (325).



### **3.3.3. Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila (OHIP-CRO14, eng. Oral Health Impact Profile)**

Kvaliteta života procjenjivala se hrvatskom inačicom upitnika Oral Health Impact Profila (OHIP-CRO14) (Prilog 5). OHIP-14 upitnik sastoji se od 14 pitanja koja se prema Lockerovom teorijskom modelu oralnog zdravlja mogu dodatno podijeliti u sedam dimenzija: funkcionalno ograničenje, fizička bol, psihološka nelagoda, fizička nemogućnost, psihološka nemogućnost, društvena nemogućnost i hendikep. Navedenih sedam dimenzija dodatno se može podijeliti u tri kategorije od kojih funkcionalno ograničenje, fizička bol i fizička nemogućnost spadaju u fizički faktor, psihološka nelagoda i psihološka nemogućnost u psihološki, a društvena nemogućnost i hendikep u društveni faktor. Ispitanicima su postavljena pitanja o tome koliko su često imali određeni problem tijekom posljednjih mjesec dana. Odgovori su rangirani prema skali Likertovog tipa: 0 - nikad, 1 - gotovo nikad (rijetko), 2 - povremeno, 3 – razmjerno često, 4 - vrlo često. Niži rezultati na ljestvici ukazuju na dobro oralno zdravlje, dok viši ukazuju na lošije oralno zdravlje (326, 327).

Pitanja koja spadaju pod funkcionalno ograničenje su: „1. Jeste li imali ili imate poteškoća pri izgovaranju riječi zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?” i „2. Jeste li osjetili ili osjećate da Vam se promijenilo osjetilo okusa zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?”. Pitanja koja spadaju pod fizičku bol su: „3. Jeste li imali ili imate jake bolove u ustima?” i „4. Je li Vam bilo ili Vam je nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?”. Pitanja koja spadaju pod psihološku nelagodu su: „5. Jeste li se ikada osjećali nesigurno zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radovima?” i „6. Osjećate li tjeskobu zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?”. Pitanja koja spadaju pod fizičku nemogućnost su: „7. Smatrate li da Vam je prehrana nezadovoljavajuća zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?” i „8. Jeste li morali prekidati obrok zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?”. Pitanja koja spadaju pod psihološku nemogućnost su: „9. Je li Vam se teže opustiti zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?” i „10. Jeste li se osjetili imalo neugodno zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?”. Pitanja koja spadaju pod društvenu nemogućnost su: „11. Jeste li bili razdražljivi prema drugima zbog problema sa zubima,

ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?” i „12. Jeste li imali problema u obavljanju svakodnevnih poslova zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?”. Pitanja koja spadaju pod hendikep su: „13. Smatrate li da Vam život pruža manje zadovoljstva zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?” i „14. Je li Vam se dogodilo da uopće ne funkcionirate zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?”.

### 3.4. Statistička obrada podataka

Sve statističke analize provedene su softverom MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium, version 22.007.). Svi grafički prikazi napravljeni su pomoću programa SigmaPlot za Windows® (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA, version 14.0). Kvantitativni podaci prikazani su kao srednja vrijednost  $\pm$  SD ili medijan i interkvartilni raspon (IQR), dok su kvalitativni podaci prikazani kao cijeli broj i postotak. Normalnost distribucije procijenjena je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Studentov t-test korišten je za usporedbu kontinuiranih kvantitativnih varijabli između dvije skupine, dok je Mann-Whitney U test korišten za usporedbu nekontinuiranih kvantitativnih varijabli između dvije skupine. Korelacija je procijenjena Spearmanovim koeficijentom korelacije. Jednosmjerna ANOVA s *post hoc* Scheffe testom ili Kruskal-Wallis test s *post hoc* Dunnovim testom korišteni su za usporedbu kvantitativnih varijabli između tri skupine. Nadalje, dijagnostička učinkovitost razina koncentracije/aktivnosti salivarnog kortizola,  $\alpha$ -amilaze i IL-6 procijenjena je područjem ispod krivulje operativne karakteristike prijemnika (AUROC), utvrđivanjem optimalnog praga. Optimalna granica postavljena je kao Youdenova točka s odgovarajućom osjetljivošću, specifičnošću te pozitivnom prediktivnom vrijednosti (PPV) i negativnom prediktivnom vrijednosti (NPV). DeLong test koristio se za usporedbu dijagnostičke izvedbe. Multiple linearne regresijske analize prilagođene dobi, VAS, trajanju bolesti, koncentracijama/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) korištene su za određivanje značajnih nezavisnih prediktora za subscale DASS-21 (depresija, anksioznost, stres). Za ovu analizu, prikazali smo odgovarajuće p-vrijednosti s nestandardiziranim  $\beta$ -koeficijentima, standardnom pogreškom i t-vrijednostima. Statistička značajnost postavljena je na  $p < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

U ovom istraživanju parova sudjelovalo je ukupno 160 ispitanika koji su bili podijeljeni u tri skupine: 60 bolesnika s dijagnozom OLP-a, 60 bolesnika s dijagnozom primarnog SPU-a i 40 kontrolnih ispitanika. Uzorak OLP bolesnika činilo je 60 ispitanika u dobi od 22 do 86 godina, medijan 63,0 (IQR od 51,5 do 70,5). Uzorak SPU bolesnika činilo je 60 ispitanika u dobi od 27 do 86 godina, medijan 66,0 (IQR od 57,0 do 72,0). Uzorak kontrolne skupine činilo je 40 ispitanika u dobi od 41 do 80 godina, medijan 61,0 (IQR od 52,0 do 65,0). U sve tri skupine većinu ispitanika činile su žene (75,0 % vs. 81,7 % vs. 82,5 %). Nije postojala statistički značajna razlika s obzirom na dob i spol među ispitivanim skupinama ( $p=0,10$ ,  $p=0,57$ ; Kruskal-Wallis test, hi-kvadrat test) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Demografski podaci ispitivanog uzorka.

	<b>Ispitivani uzorak N=160</b>	<b>OLP skupina N=60</b>	<b>SPU skupina N=60</b>	<b>Kontrolna skupina N=40</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Spol (N, %)</b>					0,57*
<b>Muškarci</b>	33 (20,6)	15 (25,0)	11 (18,3)	7 (17,5)	
<b>Žene</b>	127 (79,4)	45 (75,0)	49 (81,7)	33 (82,5)	
<b>Dob (godine)</b>	63,0 (52,0-70,0)	63,0 (51,5-70,5)	66,0 (57,0-72,0)	61,0 (52,0-65,0)	0,10#

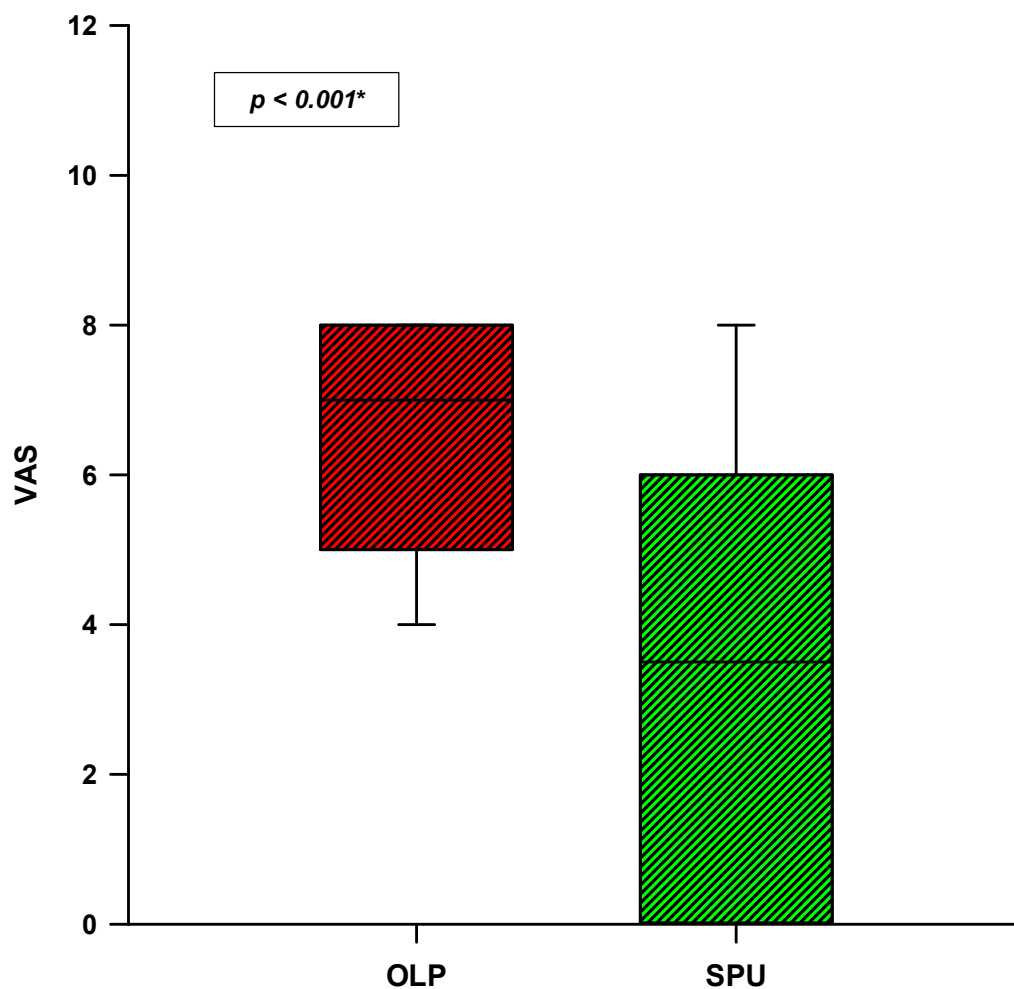
Svi podaci prikazani su kao cijeli brojevi (postotak) ili medijan (interkvartilni raspon).

\* hi-kvadrat test ( $\chi^2$ )

# Kruskal-Wallis test s *post hoc* Dunnovim testom

Skraćenice: OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

Prosječna duljina trajanja bolesti kod bolesnika s OLP-om iznosila je 18,5 mjeseci (9,0-36,5), dok je kod bolesnika s primarnim SPU-om iznosila 15,0 mjeseci (8,0-36,0) ( $p=0,76$ , Mann-Whitney U test). Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno više vrijednosti VAS-a u odnosu na bolesnike s OLP-om (7,0 vs. 3,5) ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney U test) (Slika 3).



**Slika 3.** Usporedba VAS-a između bolesnika s OLP-om (N=60) i SPU-om (N=60).

\* Mann-Whitney U test

Skraćenice: OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta; VAS, vizualna analogna skala.

Najčešće topografske lokalizacije OLP-a prema shemi SZO-a su 19 i 20 tj. sluznica obraza desno (73,3 %) i sluznica obraza lijevo (68,3 %) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Najčešće topografske lokalizacije OLP-a prema shemi SZO-a.

<b>Lokalizacija (SZO)</b>	<b>OLP (N=60)</b>
<b>19</b>	<b>44 (73,3)</b>
<b>20</b>	<b>41 (68,3)</b>
23	5 (8,3)
24	15 (25,0)
25	3 (5,0)
26	12 (20,0)
27	19 (31,7)
28	22 (36,7)
29	18 (30,0)
30	20 (33,3)
31	18 (30,0)
32	18 (30,0)

Svi podaci prikazani su kao cijeli brojevi (postotak).

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

Najčešći klinički oblici OLP-a su retikularni (76,7 %), te podjednako zastupljeni atrofični (40,0 %) i erozivni oblik (36,7 %) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Klinički oblici OLP-a (N=60).

<b>Klinički oblik</b>	<b>OLP (N=60)</b>
Papularni	2 (3,3)
<b>Retikularni</b>	<b>46 (76,7)</b>
Plakozni	16 (26,7)
Anularni	0 (0,0)
<b>Atrofični</b>	<b>24 (40,0)</b>
Bulozni	0 (0,0)
<b>Erozivni</b>	<b>22 (36,7)</b>
Ulcerozni	0 (0,0)

Svi podaci prikazani su kao cijeli brojevi (postotak).

Skraćenica: OLP, oralni lihen planus.

Najčešća topografska lokalizacija boli/pečenja prema shemi SZO-a kod bolesnika s primarnim SPU-om je 43 tj. vršak jezika (66,7 %). Podjednako su zastupljene lokalizacije boli/pečenja 44, 45, 51, 52 tj. desna (38,3 %) i lijeva (38,3 %) lateralna strana jezika te desna (41,7 %) i lijeva (41,7 %) strana prednje trećine sluznice tvrdog nepca (Tablica 8).

**Tablica 8.** Najčešće topografske lokalizacije boli/pečenja prema shemi SZO-a kod bolesnika s primarnim SPU-om.

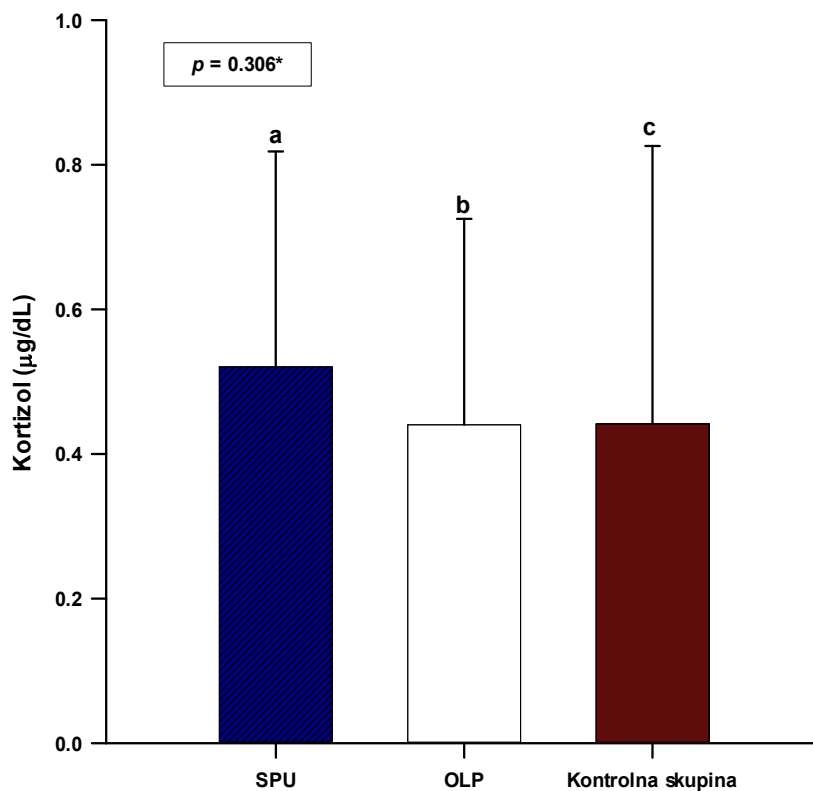
Lokalizacija (SZO)	SPU (N=60)
13	7 (11,7)
14	7 (11,7)
39	18 (30,0)
40	18 (30,0)
<b>43</b>	<b>40 (66,7)</b>
44	23 (38,3)
45	23 (38,3)
51	25 (41,7)
52	25 (41,7)
Cijela usta	4 (6,7)

Svi podaci prikazani su kao cijeli brojevi (postotak).

Skraćenice: SPU, sindrom pekućih usta; SZO, Svjetska zdravstvena organizacija.

Koncentracija/aktivnost salivarnog kortizola,  $\alpha$ -amilaze i IL-6 nije pokazivala statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om (N=60), bolesnika s primarnim SPU-om (N=60) i kontrolnih ispitanika (N=40) ( $p=0,306$ ;  $p=0,535$ ;  $p=0,244$ ) (Slika 4, 5 i 6).





\* Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s *post hoc* Scheffe testom.

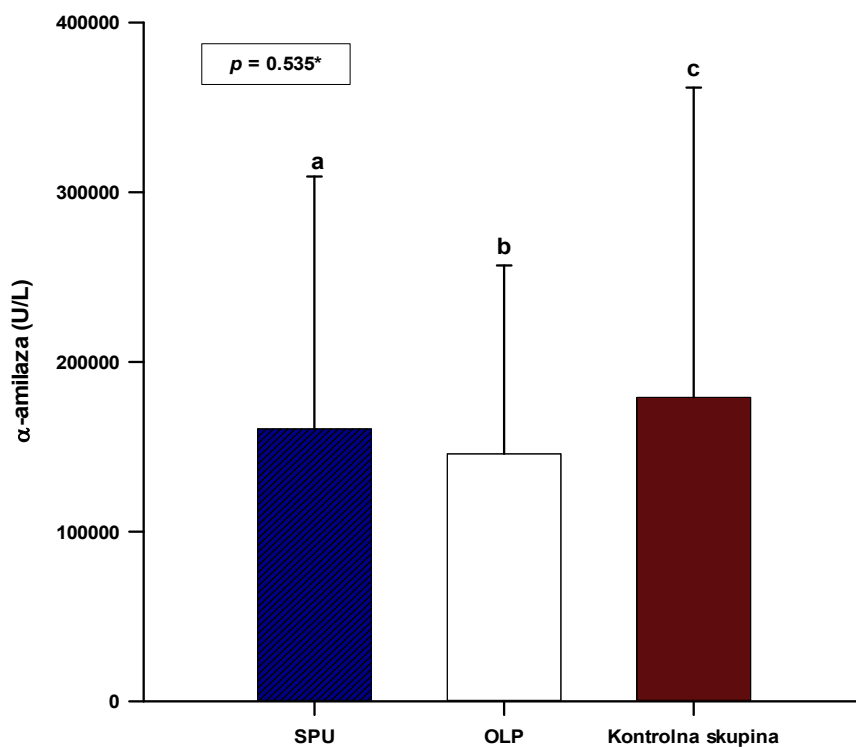
<sup>a</sup> SPU:  $0,52 \pm 0,29$ ;

<sup>b</sup> OLP:  $0,44 \pm 0,28$ ;

<sup>c</sup> KONTROLA:  $0,44 \pm 0,38$ .

Skraćenice: OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

**Slika 4.** Usporedba koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika s OLP-om (N=60), bolesnika s primarnim SPU-om (N=60) i kontrolnih ispitanika (N=40).



\* Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s *post hoc* Scheffe testom.

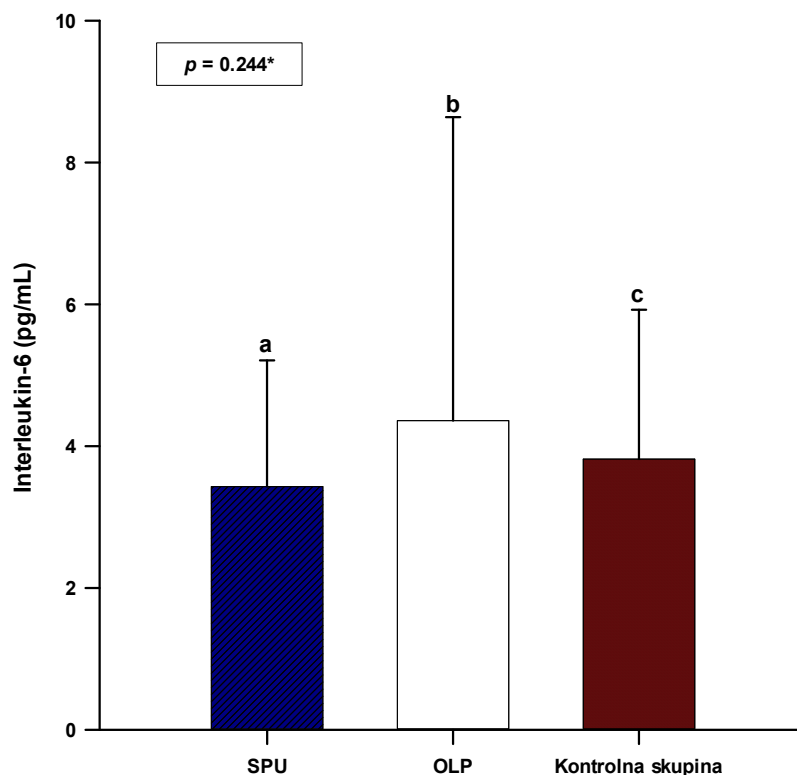
<sup>a</sup> SPU:  $160531 \pm 148806$ ;

<sup>b</sup> OLP:  $145804 \pm 111087$ ;

<sup>c</sup> KONTROLA:  $179107 \pm 182639$ .

Skraćenice: OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

**Slika 5.** Usporedba aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze između bolesnika s OLP-om (N=60), bolesnika s primarnim SPU-om (N=60) i kontrolnih ispitanika (N=40).



\* Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s *post hoc* Scheffe testom.

<sup>a</sup> SPU:  $3,42 \pm 1,78$ ;

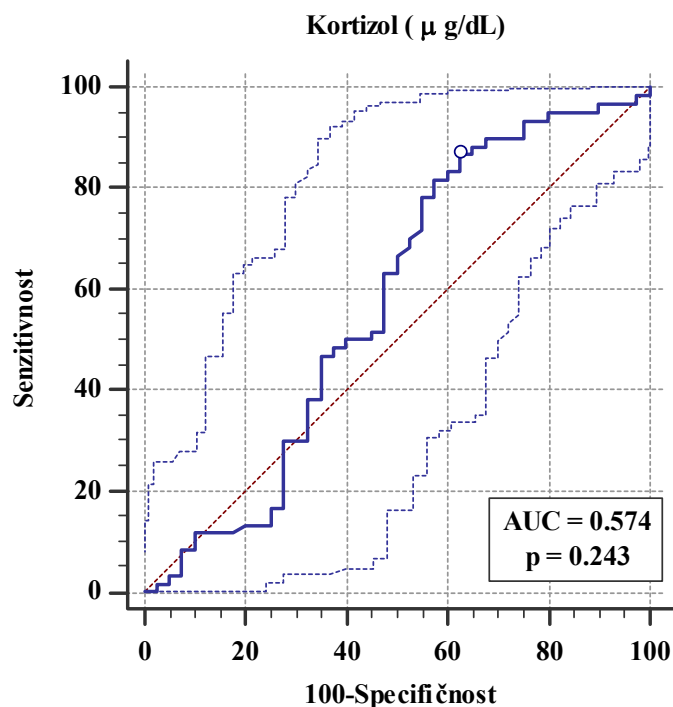
<sup>b</sup> OLP:  $4,35 \pm 4,28$ ;

<sup>c</sup> KONTROLA:  $3,81 \pm 2,10$ .

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

**Slika 6.** Usporedba koncentracije salivarnog IL-6 između bolesnika s OLP-om (N=60), bolesnika s primarnim SPU-om (N=60) i kontrolnih ispitanika (N=40).

ROC krivulja za koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om prikazana je na Slici 7. Površina ispod ROC krivulje (eng. area under ROC curve, AUC) iznosila je 57,4 % ( $p=0,243$ ). Osjetljivost je iznosila 86,6 %, specifičnost 37,5 %, PPV 67,5 %, NPV 65,2 % (Slika 7).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; NPV, negativna prediktivna vrijednost; OLP, oralni lihen planus; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora.

**podaci:**

**AUC: 0,574 (0,471-0,672)**

**$p = 0,243$**

**Youden: >0,225**

**Senzitivnost: 86,6 %**

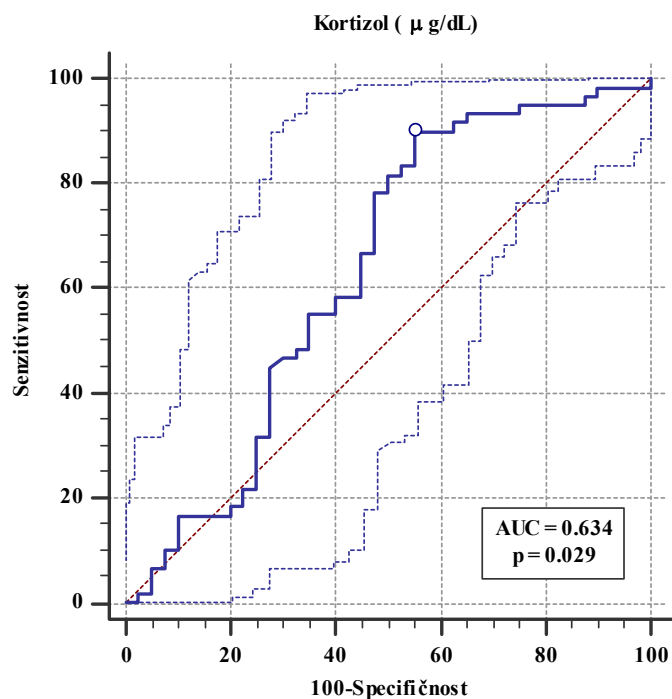
**Specifičnost: 37,5 %**

**NPV: 65,2 %**

**PPV: 67,5 %**

**Slika 7.** ROC krivulja za koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om.

ROC krivulja za koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika s primarnim SPU-om prikazana je na Slici 8. AUC je iznosila 63,4 % ( $p=0,029$ ). Osjetljivost je iznosila 90,0 %, specifičnost 45,0 %, PPV 71,1 %, NPV 75,0 % (Slika 8).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; NPV, negativna prediktivna vrijednost; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora; SPU, sindrom pekućih usta.

**podaci:**

**AUC: 0,634 (0,531-0,728)**

**$p = 0,029$**

**Youden: >0,248**

**Senzitivnost: 90,0 %**

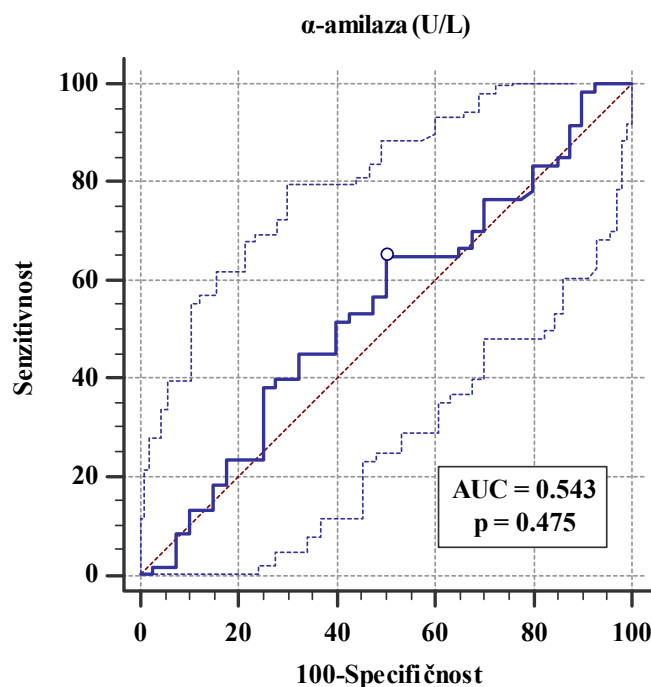
**Specifičnost: 45,0 %**

**NPV: 75,0 %**

**PPV: 71,1 %**

**Slika 8.** ROC krivulja za koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika s primarnim SPU-om.

ROC krivulja za aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s OLP-om prikazana je na Slici 9. AUC je iznosila 54,3 % ( $p=0,475$ ). Osjetljivost je iznosila 65,0 %, specifičnost 50,0 %, PPV 66,1 %, NPV 48,8 % (Slika 9).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; NPV, negativna prediktivna vrijednost; OLP, oralni lihen planus; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora.

**podaci:**

**AUC: 0,543 (0,440-0,643)**

**$p = 0,475$**

**Youden:  $\leq 132140$**

**Senzitivnost: 65,0 %**

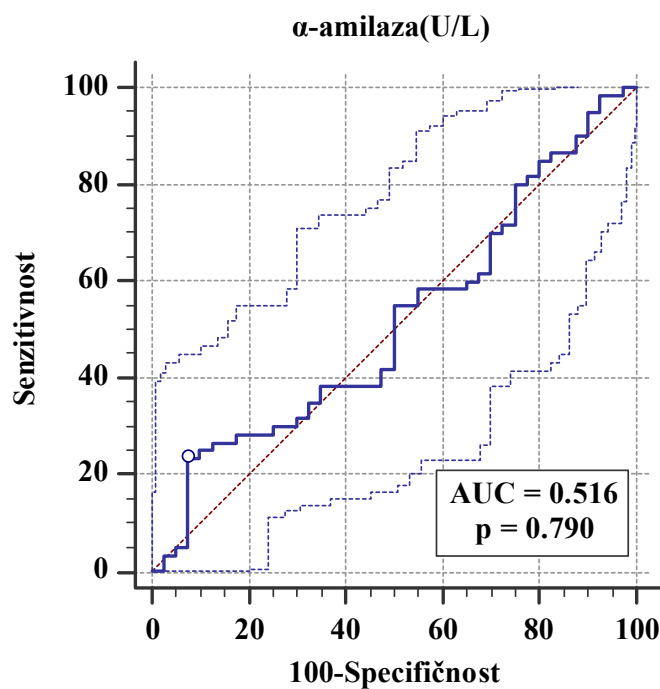
**Specifičnost: 50,0 %**

**NPV: 48,8 %**

**PPV: 66,1 %**

**Slika 9.** ROC krivulja za aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s OLP-om.

ROC krivulja za aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s primarnim SPU-om prikazana je na Slici 10. AUC je iznosila 51,6 % ( $p=0,790$ ). Osjetljivost je iznosila 23,3 %, specifičnost 92,5 %, PPV 82,4 %, NPV 44,6 % (Slika 10).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; NPV, negativna prediktivna vrijednost; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora; SPU, sindrom pekućih usta.

**podaci:**

**AUC: 0,516 (0,414-0,617)**

**$p = 0,790$**

**Youden:  $\leq 43330$**

**Senzitivnost: 23,3 %**

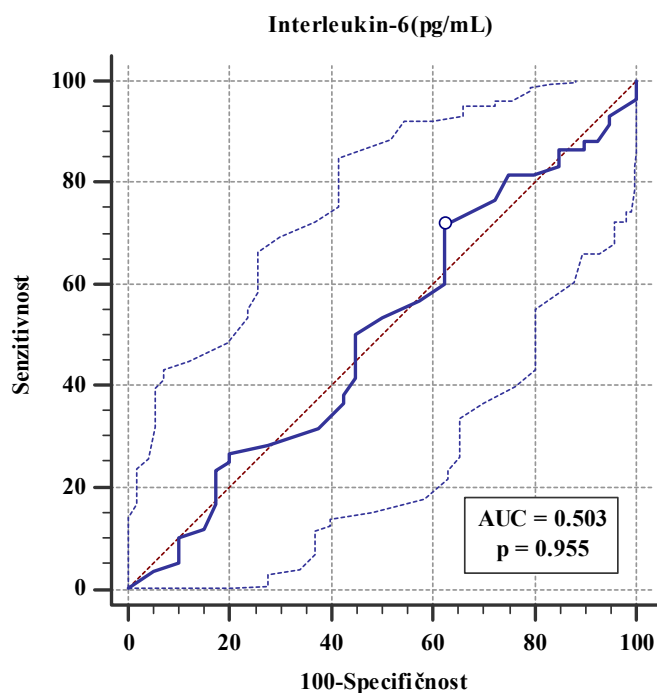
**Specifičnost: 92,5 %**

**NPV: 44,6 %**

**PPV: 82,4 %**

**Slika 10.** ROC krivulja za aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s primarnim SPU-om.

ROC krivulja za koncentraciju salivarnog IL-6 u bolesnika s OLP-om prikazana je na Slici 11. AUC je iznosila 50,3 % ( $p=0,955$ ). Osjetljivost je iznosila 71,6 %, specifičnost 37,5 %, PPV 63,2 %, NPV 46,9 % (Slika 11).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; IL-6, interleukin-6; NPV, negativna prediktivna vrijednost; OLP, oralni lihen planus; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora.

**podaci:**

**AUC: 0,503 (0,402-0,605)**

**$p = 0,955$**

**Youden:  $\leq 4,8$**

**Senzitivnost: 71,6 %**

**Specifičnost: 37,5 %**

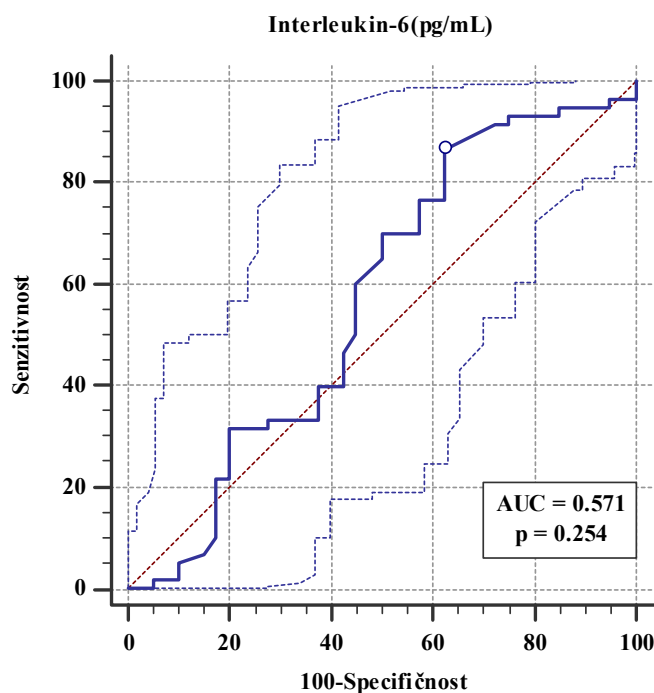
**NPV: 46,9 %**

**PPV: 63,2 %**

**Slika 11.** ROC krivulja za koncentraciju salivarnog IL-6 u bolesnika s OLP-om.



ROC krivulja za koncentraciju salivarnog IL-6 kod bolesnika s primarnim SPU-om prikazana je na Slici 12. AUC je iznosila 57,1 % ( $p=0,254$ ). Osjetljivost je iznosila 86,6 %, specifičnost 37,5 %, PPV 67,5 %, NPV 65,2 % (Slika 12).



Skraćenice: AUC, površina ispod ROC krivulje; IL-6, interleukin-6; NPV, negativna prediktivna vrijednost; PPV, pozitivna prediktivna vrijednost; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora; SPU, sindrom pekućih usta.

**podaci:**

**AUC: 0,571 (0,468-0,670)**

**$p = 0,254$**

**Youden:  $\leq 4,85$**

**Senzitivnost: 86,6 %**

**Specifičnost: 37,5 %**

**NPV: 65,2 %**

**PPV: 67,5 %**

**Slika 12.** ROC krivulja za koncentraciju salivarnog IL-6 kod bolesnika s primarnim SPU-om.

Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis test). Bolesnici s primarnim SPU-om imali su deset puta više vrijednosti depresije i dva puta više vrijednosti stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om (Tablica 9).

**Tablica 9.** Psihološki profil ispitivanog uzorka.

	<b>OLP skupina</b> N=60	<b>SPU skupina</b> N=60	<b>Kontrolna skupina</b> N=40	$p^*$
<b>Depresija</b>	1,0 (0,0-8,0)	10,0 (4,0-18,0)	2,0 (0,0-4,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>
<b>Anksioznost</b>	4,0 (0,0-8,0)	7,0 (4,0-16,0)	2,0 (0,0-5,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>
<b>Stres</b>	8,0 (2,0-14,0)	16,0 (8,0-28,0)	4,0 (2,0-14,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>

\* Kruskal-Wallis test s *post hoc* Dunnovim testom.

<sup>a</sup> SPU vs. OLP;  $p < 0,05$ .

<sup>b</sup> SPU vs. kontrola;  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> OLP vs. kontrola;  $p < 0,05$ .

Skraćenice: OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

Nije pokazana statistički značajna korelacija dobi i salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) ( $r=0,219$ ,  $p=0,005$ ;  $r=0,169$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,231$ ,  $p=0,003$ ). Postojala je dobra pozitivna korelacija dobi i depresije ( $r=0,260$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Korelacija dobi sa salivarnim biomarkerima (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkim profilom (depresija, anksioznost, stres) u cijelom ispitivanom uzorku (N=160).

<b>Parametar</b>	<b>r*</b>	<b>p</b>
<b>Kortizol</b>	0,219	0,005
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,169	0,03
<b>IL-6</b>	0,231	0,003
<b>Depresija</b>	<b>0,260</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Anksioznost</b>	0,150	0,06
<b>Stres</b>	0,202	0,01

\* Spearmanova korelacija.

Skraćenica: IL-6, interleukin-6.

Koncentracija/aktivnost salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) nije pokazivala statistički značajnu razliku po spolu ( $p=0,96$ ,  $p=0,31$ ,  $p=0,17$ ). Žene su imale statistički značajno više vrijednosti depresije i anksioznosti u odnosu na muškarce ( $p=0,03$ ,  $p=0,002$ , Mann-Whitney U test) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Usporedba salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila (depresija, anksioznost, stres) cijelog ispitivanog uzorka (N=160) po spolu.

Parametar	Muškarci (N=33)	Žene (N=127)	<i>p</i>
Kortizol	0,47 ± 0,30	0,47 ± 0,32	0,96 <sup>†</sup>
$\alpha$ -amilaza	136821 ± 93070	165585 ± 155922	0,31 <sup>†</sup>
IL-6	3,23 ± 1,76	4,04 ± 3,27	0,17 <sup>†</sup>
Depresija	0,0 (0,0-3,0)	2,0 (0,0-6,0)	<b>0,03*</b>
Anksioznost	1,0 (0,0-2,25)	3,0 (1,0-6,0)	<b>0,002*</b>
Stres	4,0 (1,5-6,25)	6,0 (2,0-10,75)	0,07*

Svi podaci prikazani su kao aritmetička sredina (AS) ± standardna devijacija (SD) ili kao medijan (interkvartilni raspon).

<sup>†</sup> student t-test

\* Mann-Whitney U test

Skraćenice: AS, aritmetička sredina; IL-6, interleukin-6; SD, standardna devijacija.

Multipla linearna regresija provedena je za depresiju, anksioznost i stres kao zavisne varijable, dok su dob, VAS, trajanje bolesti, salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) predstavljali kovarijantne faktore kod bolesnika s OLP-om. Ona je pokazala statistički značajan učinak dobi ( $p=0,02$ ) na razinu depresije kod bolesnika s OLP-om. VAS ( $p=0,08$ ), trajanje bolesti ( $p=0,30$ ), salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) ( $p=0,55$ ,  $p=0,09$ ,  $p=0,50$ ) nisu pokazali statistički značajan učinak na razinu depresije kod bolesnika s OLP-om (Tablica 12). Multipla linearna regresija nije pokazala statistički značajan učinak dobi, VAS-a, trajanje bolesti i salivarnih biomarkera na razinu anksioznosti kod bolesnika s OLP-om (Tablica 13). Multipla linearna regresija nije pokazala statistički značajan učinak dobi, VAS-a, trajanja bolesti i salivarnih biomarkera na razinu stresa kod bolesnika s OLP-om (Tablica 14).

**Tablica 12.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu depresije DASS-21 kod bolesnika s OLP-om.

Parametar	$\beta^*$	SE†	t	p
<b>Dob</b>	0,092	0,039	2,352	<b>0,02</b>
<b>VAS</b>	0,267	0,151	1,766	0,08
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,011	0,010	-1,056	0,30
<b>Kortizol</b>	-1,103	1,813	-0,609	0,55
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,000003	0,000005	-1,743	0,09
<b>IL-6</b>	-0,078	0,117	-0,673	0,50

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

† standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6;  
OLP, oralni lihen planus; VAS, vizualna analogna skala.

**Tablica 13.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu anksioznosti DASS-21 kod bolesnika s OLP-om.

Parametar	$\beta^*$	SE†	t	p
<b>Dob</b>	0,072	0,042	1,734	0,09
<b>VAS</b>	0,069	0,162	0,428	0,67
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,004	0,011	-0,399	0,69
<b>Kortizol</b>	-1,221	1,943	-0,628	0,53
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,000003	0,000004	-0,669	0,51
<b>IL-6</b>	-0,104	0,125	-0,834	0,41

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

† standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6;  
OLP, oralni lihen planus; VAS, vizualna analogna skala.

**Tablica 14.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu stresa DASS-21 kod bolesnika s OLP-om.

Parametar	$\beta^*$	SE $\dagger$	t	p
<b>Dob</b>	0,060	0,056	1,082	0,28
<b>VAS</b>	0,258	0,216	1,191	0,24
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,005	0,015	-0,370	0,71
<b>Kortizol</b>	-1,646	2,589	-0,636	0,53
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,000004	0,000006	-0,698	0,49
<b>IL-6</b>	-0,121	0,167	-0,729	0,47

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

$\dagger$  standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6;

OLP, oralni lihen planus; VAS, vizualna analogna skala.

Multipla linearna regresija provedena je za depresiju, anksioznost i stres kao zavisne varijable, dok su dob, VAS, trajanje bolesti i salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) predstavljali kovarijantne faktore kod bolesnika s primarnim SPU-om. Ona je pokazala statistički značajan učinak VAS-a ( $p < 0,001$ ) na razinu depresije kod bolesnika s primarnim SPU-om. Dob ( $p=0,10$ ), trajanje bolesti ( $p=0,27$ ) i salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) ( $p=0,49$ ,  $p=0,34$ ,  $p=0,91$ ) nisu pokazali statistički značajan učinak na razinu depresije kod bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 15). Multipla linearna regresija pokazala je statistički značajan učinak VAS-a ( $p < 0,001$ ) na razinu anksioznosti kod bolesnika s primarnim SPU-om. Dob ( $p=0,39$ ), trajanje bolesti ( $p=0,32$ ) i salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) ( $p=0,13$ ,  $p=0,07$ ,  $p=0,84$ ) nisu pokazali statistički značajan učinak na razinu anksioznosti kod bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 16). Multipla linearna regresija pokazala je statistički značajan učinak VAS-a ( $p < 0,001$ ) na razinu stresa kod bolesnika s primarnim SPU-om. Dob ( $p=0,06$ ), trajanje bolesti ( $p=0,27$ ) i salivarni biomarkeri (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) ( $p=0,28$ ,  $p=0,73$ ,  $p=0,94$ ) nisu pokazali statistički značajan učinak na razinu stresa kod bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 17).

**Tablica 15.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu depresije DASS-21 kod bolesnika s primarnim SPU-om.

Parametar	$\beta^*$	SE†	t	p
<b>Dob</b>	0,072	0,0427	1,690	0,10
<b>VAS</b>	1,169	0,319	3,655	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,013	0,0124	-1,108	0,27
<b>Kortizol</b>	1,305	1,866	0,699	0,49
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,000003	0,000001	0,957	0,34
<b>IL-6</b>	0,037	0,315	0,118	0,91

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

† standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6; SPU, sindrom pekućih usta; VAS, vizualna analogna skala.

**Tablica 16.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu anksioznosti DASS-21 kod bolesnika s primarnim SPU-om.

Parametar	$\beta^*$	SE†	t	p
<b>Dob</b>	0,034	0,039	0,874	0,39
<b>VAS</b>	1,271	0,292	4,353	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,011	0,011	-1,006	0,32
<b>Kortizol</b>	2,647	1,704	1,553	0,13
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,000006	0,000003	-1,874	0,07
<b>IL-6</b>	0,058	0,287	0,204	0,84

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

† standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6; SPU, sindrom pekućih usta; VAS, vizualna analogna skala.

**Tablica 17.** Multipla linearna regresija prediktivnih varijabli za razinu stresa DASS-21 kod bolesnika s primarnim SPU-om.

Parametar	$\beta^*$	SE $\dagger$	t	p
<b>Dob</b>	0,102	0,053	1,925	0,06
<b>VAS</b>	1,335	0,398	3,348	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trajanje bolesti</b>	-0,017	0,015	-1,105	0,27
<b>Kortizol</b>	2,561	2,327	1,100	0,28
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,000001	0,000004	-0,350	0,73
<b>IL-6</b>	-0,030	0,393	-0,076	0,94

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

$\dagger$  standardna greška

Skraćenice: DASS-21, Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa; IL-6, interleukin-6; SPU, sindrom pekućih usta; VAS, vizualna analogna skala.

Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiju kvalitetu života (ukupno) mjerenu OHIP-CRO14 u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis test). Kvaliteta života (ukupno) mjerena OHIP-CRO14 statistički se značajno razlikovala između tri ispitivane skupine ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis test) (Tablica 18). Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno više vrijednosti dimenzija (OHIP-CRO14) „psihološka nelagoda“, „psihološka nemogućnost“, „društvena nemogućnost“ i „hendikep“ u odnosu na bolesnike s OLP-om ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis test).



Tablica 18. Kvaliteta života ispitivanog uzorka.

	<b>OLP skupina</b> N=60	<b>SPU skupina</b> N=60	<b>Kontrolna skupina</b> N=40	<b>p*</b>
<b>OHIP-CRO14 ukupno</b>	7,0 (2,0-14,5)	11,5 (5,5-21,0)	1,0 (0,0-5,0)	<b>&lt;0,001<sup>abc</sup></b>
<b>Funkcionalno ograničenje</b>	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-1,5)	<0,001 <sup>bc</sup>
<b>Fizička bol</b>	1,0 (2,0-5,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001 <sup>bc</sup>
<b>Psihološka nelagoda</b>	2,0 (0,0-4,0)	3,0 (1,5-5,5)	0,0 (0,0-2,0)	<b>&lt;0,001<sup>abc</sup></b>
<b>Fizička nemogućnost</b>	0,0 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001 <sup>bc</sup>
<b>Psihološka nemogućnost</b>	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,5)	0,0 (0,0-0,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>
<b>Društvena nemogućnost</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>
<b>Hendikep</b>	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>&lt;0,001<sup>ab</sup></b>

\* Kruskal-Wallis test s *post hoc* Dunnovim testom.

<sup>a</sup> SPU vs. OLP; p <0,05.

<sup>b</sup> SPU vs. kontrola; p <0,05.

<sup>c</sup> OLP vs. kontrola; p <0,05.

Skraćenice: OHIP-CRO14, hrvatska verzija upitnika Oral Health Impact Profila; OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

Nije postojala korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om. Kontrolna skupina pokazala je dobru pozitivnu korelaciju između koncentracije salivarnog kortizola i stresa ( $r=0,280$ ,  $p <0,001$ ). Postojala je snažna pozitivna korelacija između anksioznosti i depresije ( $r=0,643$ ,  $p <0,001$ ), stresa i depresije ( $r=0,720$ ,  $p <0,001$ ), stresa i anksioznosti ( $r=0,696$ ,  $p <0,001$ ) kod bolesnika s OLP-om (Tablica 19). Postojala je snažna pozitivna korelacija između anksioznosti i depresije ( $r=0,652$ ,  $p <0,001$ ), stresa i depresije ( $r=0,793$ ,  $p <0,001$ ), stresa i anksioznosti ( $r=0,705$ ,  $p <0,001$ ) kod bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 20). Postojala je snažna pozitivna korelacija anksioznosti i depresije ( $r=0,675$ ,  $p <0,001$ ), stresa i depresije ( $r=0,729$ ,  $p <0,001$ ), stresa i anksioznosti ( $r=0,626$ ,  $p <0,001$ ) kod kontrolnih ispitanika (Tablica 21).

**Tablica 19.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila kod bolesnika s OLP-om (N=60).

	<b>Depresija</b>	<b>Anksioznost</b>	<b>Stres</b>	<b>Kortizol</b>	<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	<b>IL-6</b>
<b>Depresija</b>	1,0					
<b>Anksioznost</b>	<b>0,643*</b>	1,0				
<b>Stres</b>	<b>0,720*</b>	<b>0,696*</b>	1,0			
<b>Kortizol</b>	-0,011	-0,016	-0,077	1,0		
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	-0,037	0,050	0,053	0,039	1,0	
<b>IL-6</b>	0,066	0,012	-0,045	0,188	0,034	1,0

\*  $p < 0,001$ 

Spearmanova korelacija

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OLP, oralni lihen planus.

**Tablica 20.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila kod bolesnika s primarnim SPU-om (N=60).

	<b>Depresija</b>	<b>Anksioznost</b>	<b>Stres</b>	<b>Kortizol</b>	<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	<b>IL-6</b>
<b>Depresija</b>	1,0					
<b>Anksioznost</b>	<b>0,652*</b>	1,0				
<b>Stres</b>	<b>0,793*</b>	<b>0,705*</b>	1,0			
<b>Kortizol</b>	0,083	0,028	0,122	1,0		
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,048	-0,218	-0,024	0,008	1,0	
<b>IL-6</b>	0,007	0,091	0,054	0,175	0,004	1,0

\*  $p < 0,001$ 

Spearmanova korelacija

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; SPU, sindrom pekućih usta.

**Tablica 21.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila kontrolnih ispitanika (N=40).

	<b>Depresija</b>	<b>Anksioznost</b>	<b>Stres</b>	<b>Kortizol</b>	<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	<b>IL-6</b>
<b>Depresija</b>	1,0					
<b>Anksioznost</b>	<b>0,675*</b>	1,0				
<b>Stres</b>	<b>0,729*</b>	<b>0,626*</b>	1,0			
<b>Kortizol</b>	0,244	0,139	<b>0,280</b>	1,0		
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,197	0,236	0,092	0,002	1,0	
<b>IL-6</b>	0,145	0,050	0,053	0,025	0,027	1,0

\*  $p < 0,001$

Spearmanova korelacija

Skraćenica: IL-6, interleukin-6.

Nije postojala korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 22 i 23). Postojala je dobra pozitivna korelacija između koncentracije salivarnog kortizola i dimenzije (OHIP-CRO14) „psihološka nemogućnost“ u kontrolnoj skupini ( $r=0,311$ ,  $p=0,05$ ) (Tablica 24).

**Tablica 22.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života kod bolesnika s OLP-om (N=60).

Parametar	Kortizol		$\alpha$ -amilaza		IL-6	
	r*	p	r*	p	r*	p
Funkcionalno ograničenje	-0,160	0,22	0,182	0,16	0,234	0,07
Fizička bol	-0,105	0,43	-0,029	0,83	-0,066	0,61
Psihološka nelagoda	-0,148	0,26	0,106	0,42	0,001	1,00
Fizička nemogućnost	-0,171	0,19	-0,130	0,32	0,018	0,89
Psihološka nemogućnost	-0,131	0,32	-0,065	0,62	0,039	0,76
Društvena nemogućnost	-0,076	0,56	-0,122	0,35	-0,018	0,89
Hendikep	0,063	0,63	-0,099	0,45	0,107	0,42

\* Spearmanova korelacija.

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OLP, oralni lihen planus.

**Tablica 23.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života kod bolesnika s primarnim SPU-om (N=60).

Parametar	Kortizol		$\alpha$ -amilaza		IL-6	
	r*	p	r*	p	r*	p
Funkcionalno ograničenje	0,123	0,35	-0,197	0,13	0,037	0,78
Fizička bol	-0,080	0,55	-0,200	0,13	-0,083	0,53
Psihološka nelagoda	0,032	0,81	-0,106	0,42	-0,151	0,25
Fizička nemogućnost	0,050	0,71	-0,039	0,77	-0,212	0,10
Psihološka nemogućnost	-0,030	0,82	-0,124	0,34	-0,152	0,25
Društvena nemogućnost	0,081	0,54	-0,004	0,98	-0,049	0,71
Hendikep	0,031	0,82	-0,095	0,47	-0,093	0,48

\* Spearmanova korelacija.

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; SPU, sindrom pekućih usta.

**Tablica 24.** Korelacija koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života kontrolnih ispitanika (N=40).

Parametar	Kortizol		$\alpha$ -amilaza		IL-6	
	r*	p	r*	p	r*	p
<b>Funkcionalno ograničenje</b>	-0,052	0,75	0,117	0,47	-0,145	0,37
<b>Fizička bol</b>	0,152	0,35	0,088	0,59	-0,261	0,10
<b>Psihološka nelagoda</b>	0,221	0,17	-0,074	0,65	-0,181	0,26
<b>Fizička nemogućnost</b>	0,232	0,15	-0,013	0,94	-0,191	0,24
<b>Psihološka nemogućnost</b>	<b>0,311</b>	<b>0,05</b>	0,214	0,19	-0,050	0,76
<b>Društvena nemogućnost</b>	0,162	0,32	0,047	0,77	-0,304	0,06
<b>Hendikep</b>	0,214	0,19	-0,001	1,00	-0,240	0,14

\* Spearmanova korelacija.

Skraćenica: IL-6, interleukin-6.

Pokazana je dobra pozitivna korelacija između duljine trajanja bolesti i koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om ( $r=0,253$ ,  $p=0,05$ ). Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti s psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om. Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti s koncentracijom/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s primarnim SPU-om (Tablica 25).

**Tablica 25.** Korelacija duljine trajanja bolesti s koncentracijom/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om (N=60) i primarnim SPU-om (N=60).

	OLP		SPU		
	<i>r</i> *	<i>p</i>	<i>r</i> *	<i>p</i>	
<b>Kortizol</b>	<b>0,253</b>		<b>0,05</b>	-0,089	0,50
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,038		0,77	0,076	0,56
<b>IL-6</b>	0,014		0,91	0,072	0,58
<b>Depresija</b>	-0,078		0,55	-0,007	0,96
<b>Anksioznost</b>	-0,035		0,79	-0,033	0,80
<b>Stres</b>	-0,023		0,86	-0,026	0,84
<b>OHIP ukupno</b>	0,142		0,28	-0,137	0,30
<b>Funkcionalno ograničenje</b>	0,079		0,55	-0,199	0,13
<b>Fizička bol</b>	0,139		0,29	0,117	0,37
<b>Psihološka nelagoda</b>	0,230		0,08	-0,089	0,50
<b>Fizička nemogućnost</b>	-0,066		0,61	-0,064	0,63
<b>Psihološka nemogućnost</b>	0,225		0,08	-0,157	0,23
<b>Društvena nemogućnost</b>	-0,095		0,47	-0,133	0,31
<b>Hendikep</b>	0,080		0,54	-0,142	0,27

\*Spearmanov korelacijski koeficijent.

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OHIP-CRO14, hrvatska verzija upitnika Oral Health Impact Profila; OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

Nije pokazana korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) s koncentracijom/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkim profilom kod bolesnika s OLP-om. Pokazana je dobra pozitivna korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i kvalitete života (ukupno) mjerena OHIP-CRO14 kod bolesnika s OLP-om ( $r=0,516$ ,  $p < 0,001$ ). Intenzitet simptoma (bol/pečenje) pokazivao je snažnu pozitivnu korelaciju s dimenzijom OHIP-CRO14 „fizička bol“ ( $r=0,720$ ,  $p < 0,001$ ). Dobra pozitivna korelacija postojala je između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i dimenzije OHIP-CRO14 „fizička nemogućnost“ ( $r=0,372$ ,  $p=0,003$ ). Nije postojala korelacija

između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) kod bolesnika s primarnim SPU-om. Pokazana je dobra pozitivna korelacija između intenziteta simptoma (bol/pečenje) i psihološkog profila (depresija, anksioznost, stres) kod bolesnika s primarnim SPU-om ( $r=0,373$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,515$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,365$ ,  $p=0,004$ ). Nije postojala korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i kvalitete života (ukupni OHIP-CRO14). Međutim, postojala je dobra pozitivna korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i dimenzije OHIP-CRO14 „hendikep“ ( $r=0,353$ ,  $p=0,005$ ) (Tablica 26).

**Tablica 26.** Korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) s koncentracijom/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkim profilom i kvalitetom života bolesnika s OLP-om (N=60) i bolesnika s primarnim SPU-om (N=60).

	OLP		SPU	
	<i>r</i> *	<i>p</i>	<i>r</i> *	<i>p</i>
<b>Kortizol</b>	0,006	0,96	-0,230	0,08
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	0,079	0,55	-0,004	0,97
<b>IL-6</b>	0,043	0,74	-0,020	0,88
<b>Depresija</b>	0,109	0,41	<b>0,373</b>	<b>0,003</b>
<b>Anksioznost</b>	0,081	0,54	<b>0,515</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stres</b>	0,089	0,50	<b>0,365</b>	<b>0,004</b>
<b>OHIP ukupno</b>	<b>0,516</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,181	0,17
<b>Funkcionalno ograničenje</b>	0,206	0,11	0,191	0,14
<b>Fizička bol</b>	<b>0,720</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,175	0,18
<b>Psihološka nelagoda</b>	0,180	0,17	0,013	0,92
<b>Fizička nemogućnost</b>	<b>0,372</b>	<b>0,003</b>	-0,032	0,81
<b>Psihološka nemogućnost</b>	0,219	0,09	0,109	0,41
<b>Društvena nemogućnost</b>	0,174	0,18	0,094	0,47
<b>Hendikep</b>	0,208	0,11	<b>0,353</b>	<b>0,005</b>

\*Spearmanov korelacijski koeficijent.

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OHIP-CRO14, hrvatska verzija upitnika Oral Health Impact Profila; OLP, oralni lihen planus; SPU, sindrom pekućih usta.

Postojala je statistički značajna razlika u kvaliteti života (ukupno) mjerena OHIP-CRO14 između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a (12,0 vs. 4,0;  $p=0,02$ ). Bolesnici s erozivnim oblikom OLP-a imali su statistički značajno više vrijednosti dimenzije OHIP-CRO14 „fizička bol“ u odnosu na bolesnike s neerozivnim oblikom OLP-a (4,0 vs. 0,0;  $p < 0,001$ ) (Tablica 27).

**Tablica 27.** Usporedba koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkog profila i kvalitete života između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a.

	<b>Erozivni OLP</b>	<b>Neerozivni OLP</b>	
	<b>N=40</b>	<b>N=20</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Kortizol</b>	0,45 ± 0,31	0,41 ± 0,23	0,69 <sup>†</sup>
<b><math>\alpha</math>-amilaza</b>	100815 (67160-257030)	101035 (74825-142870)	0,55 <sup>*</sup>
<b>IL-6</b>	4,0 (2,0-5,1)	3,4 (2,3-4,6)	0,46 <sup>*</sup>
<b>Depresija</b>	1,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-10,0)	0,51 <sup>*</sup>
<b>Anksioznost</b>	3,0 (0,0-6,0)	5,0 (0,0-13,0)	0,54 <sup>*</sup>
<b>Stres</b>	8,0 (2,0-12,0)	8,0 (1,0-16,0)	0,76 <sup>*</sup>
<b>OHIP ukupno</b>	12,0 (4,0-15,5)	4,0 (1,0-10,0)	<b>0,02<sup>*</sup></b>
<b>Funkcionalno ograničenje</b>	1,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-2,5)	0,63 <sup>*</sup>
<b>Fizička bol</b>	4,0 (1,0-6,0)	0,0 (0,0-1,0)	<b>&lt;0,001<sup>*</sup></b>
<b>Psihološka nelagoda</b>	2,0 (0,0-4,0)	2,0 (0,0-3,5)	0,63 <sup>*</sup>
<b>Fizička nemogućnost</b>	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,63 <sup>*</sup>
<b>Psihološka nemogućnost</b>	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,5)	0,53 <sup>*</sup>
<b>Društvena nemogućnost</b>	0,0 (0,0-0,5)	0,0 (0,0-0,5)	0,67 <sup>*</sup>
<b>Hendikep</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,97 <sup>*</sup>

\* Mann-Whitney U test

† nezavisni t-test

Skraćenice: IL-6, interleukin-6; OHIP-CRO14, hrvatska verzija upitnika Oral Health Impact Profila; OLP, oralni lihen planus.



## **5. RASPRAVA**

OLP i primarni SPU dvije su oralne bolesti čiji su (različiti) etiopatogenetski mehanizmi kompleksni i nisu do kraja razjašnjeni tj. psihoneuroimunoendokrinološki. Stoga smo u ovom istraživanju promatrali koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološki profil i kvalitetu života bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika. Također, promatrali smo utjecaj duljine trajanja bolesti i intenziteta simptoma (bol/pečenje) na koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) kod bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om.

Koncentracija salivarnog kortizola nije pokazivala statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika ( $p=0,306$ ). Rezultati različitih studija o koncentraciji salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om kontradiktorni su. Meta-analiza Lopez-Jornet P i sur. analizirala je koncentracije salivarnog kortizola (određen ELISA-om) kod bolesnika s OLP-om u šest studija. Dvije studije provedene su u Indiji, tri na Bliskom istoku (dvije u Iranu, jedna u Turskoj) i jedna u Rumunjskoj. Sve studije pokazale su visoku kvalitetu prema Newcastle-Ottawa ljestvici za procjenu kvalitete. Ova meta-analiza pokazala je statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog kortizola kod indijske populacije bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike (5,33 ng/ml,  $p < 0,0001$ ), ali ne i kod studija provedenih na Bliskom Istoku i Europi (328). Sustavni pregled Humberto JSM i sur. obuhvatio je pet studija koje su analizirale koncentraciju salivarnog kortizola određenog ELISA-om kod bolesnika s OLP-om (329), od čega su tri pokazale povišene koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike (247, 254, 255). Većina studija ovog sustavnog pregleda imale su nisku razinu dokaza i slabe ocjene preporuke (razina 3b/razred B) (329). Rezultati studije Kaur B i sur. također su pokazali statistički značajno više koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike. U toj studiji, koncentracija salivarnog kortizola određena je ELISA-om iz uzorka sveukupne stimulirane sline (330). Rödström PO i sur., Girardi C i sur., Nosratzahi T i sur., i Pippi R i sur. nisu pokazali razliku koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika (258-260, 331). Njihovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg istraživanja. Nepostojanje razlike u koncentraciji salivarnog kortizola između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika u našoj studiji

može se objasniti etničkom pripadnosti (Europa), različitim vremenima buđenja ispitanika, različitim vremenima prikupljanja uzoraka i različitim uključnim dijagnostičkim kriterijima OLP-a. Dali smo mali doprinos smanjenju pristranosti time što smo uspoređivali samo studije u kojima se koncentracija salivarnog kortizola određivala ELISA tehnikom.

U našoj studiji nije postojala statistički značajna razlika koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a ( $0,45 \pm 0,31$  vs.  $0,41 \pm 0,23$   $\mu\text{g/dl}$ ,  $p=0,69$ ). Studija je obuhvaćala dvostruko više bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na neerozivni oblik. Naši rezultati u skladu su s rezultatima Lopez-Jornet P i sur. i Mansourian A i sur. koji nisu pronašli statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog kortizola između različitih kliničkih oblika OLP-a (256, 332).

Etiologija primarnog SPU-a je multifaktorijalna te se smatra da promjena koncentracije kortizola ima moguću ulogu (168). Rezultati provedenih istraživanja su kontradiktorni. Sustavni pregled Aitken -Saavedra J i sur. pokazao je povišene koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s primarnim SPU-om (311). Sustavni pregled i meta-analiza Fernández-Agra M i sur. uključivali su studije niske heterogenosti koje su analizirale 54 različita biomarkera kod bolesnika sa SPU-om. Međutim, salivarni kortizol bio je jedini biomarker uključen u meta-analizu te su rezultati pokazali statistički značajno više koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (srednja vrijednost 0,39,  $p=0,003$ ) (322). Amenábar JM i sur. i Kim H-I i sur. pokazali su statistički značajno povišene koncentracije salivarnog kortizola iz uzoraka sveukupne stimulirane sline kod bolesnika s primarnim SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (143, 263). López-Jornet P i sur., Nakagawa A i sur., Nosratzahi T i sur., i de Souza FTA i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog kortizola između bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika (264-266, 333). Njihovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg istraživanja. Razlike u dobivenim rezultatima mogu se pripisati različitim vremenima buđenja ispitanika (na što nismo mogli utjecati), različitim vremenima prikupljanja uzoraka i različitim uključnim dijagnostičkim kriterijima SPU-a. Stručnjaci radne skupine World Workshop in Oral Medicine VII primijetili su veliku heterogenost definicije i dijagnostičkih kriterija SPU-

a u kliničkim studijama (120). Kako bi se izbjegla pristranost i nemogućnost dobivanja točnih zaključaka, buduće kontrolirane kliničke studije trebale bi uključivati najaktualnije, sporazumne internacionalne dijagnostičke kriterije za SPU.

Većina studija za analizu salivarnih biomarkera koristila je sveukupnu nestimuliranu slinu, manji broj studija koristio je sveukupnu stimuliranu slinu, dok su pojedinačne studije koristile obje vrste sveukupne sline. Važno je istaknuti da su studije koje su skupljale obje vrste sveukupne sline dobile slične koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera. Stoga možemo zaključiti da je sveukupna nestimulirana slina referenca za provedbu budućih kontroliranih studija sa standardiziranim dijagnostičkim kriterijima (322).

Nepostojanje statistički značajne razlike koncentracije salivarnog kortizola između tri skupine ispitanika (bolesnici s OLP-om, bolesnici s primarnim SPU-om, kontrolni ispitanici) ukazuje na poremećenu regulaciju HPA osi tj. njenu hipoaktivnost u ovim kroničnim bolestima i bolnim stanjima. Koncentracija salivarnog kortizola bila je viša kod bolesnika s primarnim SPU-om u odnosu na bolesnike s OLP-om (0,52 vs. 0,44  $\mu\text{g/dl}$ ). Također, pokazana je dobra pozitivna korelacija duljine trajanja bolesti i koncentracije salivarnog kortizola u bolesnika s OLP-om. To ukazuje na postupni oporavak HPA osi i bolje adaptivne mehanizme nošenja sa stresnim situacijama kod bolesnika s OLP-om u odnosu na bolesnike sa SPU-om.

Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze nije pokazivala statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika ( $p=0,535$ ). Studije koje su proučavale aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s OLP-om malobrojne su, a njihovi rezultati kontradiktorni. Rezultati studije da Silva Simoura JA i sur. pokazuju povišenu aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze 30 minuta nakon buđenja kod bolesnika s OLP-om. Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze određena je u tri vremenske točke (283). Pippi R i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku dnevne fluktuacije i proizvodnje salivarne  $\alpha$ -amilaze između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika. U ovoj studiji aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze također je određena u tri vremenske točke tijekom dana (07:30, 12:00, 19:30) (261). Njihovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg

istraživanja. Također, nije postojala statistički značajna razlika aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a u našoj studiji (100815 vs. 101035 U/L,  $p=0,55$ ).

Većina provedenih studija pokazuje povezanost salivarne  $\alpha$ -amilaze i SPU-a. Sustavni pregled Aitken -Saavedra J i sur. i sustavni pregled i meta-analiza Fernández-Agra M i sur. pokazali su povišenu aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika s primarnim SPU-om (311, 322). Nagler RM i sur., Nosratzahi T i sur., Castillo-Felipe C i sur., Lopez-Jornet P i sur., i Hershkovich O i sur. pokazali su statistički značajno povišenu aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike (137, 266, 284, 285, 334). Kim H-I i sur. nisu pokazali razliku aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika (263). Njihovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg istraživanja. Diskrepancije rezultata o aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze mogu se objasniti različitim vremenom buđenja ispitanika, različitim vremenima prikupljanja uzoraka i heterogenosti uključnih dijagnostičkih kriterija za OLP i SPU. Nekoliko studija pružilo je izravne dokaze o osjetljivosti salivarne  $\alpha$ -amilaze na promjene razine katekolamina u krvi, ukazujući time kako je aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze pomoćni marker koji može ukazivati na akutni psihosocijalni stres (273, 274). Objektivna povezanost kroničnog stresa i aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze još uvijek je predmet brojnih studija. S obzirom na to da SPU spada u kronične bolne poremećaje, njihovu povezanost nismo dokazali našom studijom. Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze bila je viša kod bolesnika s primarnim SPU-om u odnosu na bolesnike s OLP-om (160531 vs. 145804 U/L). To ukazuje na to da je salivarna  $\alpha$ -amilaza možda bolji indikator stresa nego salivarni kortizol, a što su također pokazali rezultati studije Nosratzahi T i sur. (266).

Koncentracija salivarnog IL-6 nije pokazivala statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika ( $p=0,244$ ). Većina provedenih studija pokazuje povezanost koncentracije salivarnog IL-6 i OLP-a. Meta-analiza Mozaffari HR i sur. pokazala je statistički značajno višu salivarnu koncentraciju IL-6 kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p < 0,05$ ). Salivarna koncentracija IL-6 bila je tri puta viša od serumske što sugerira da je određivanje salivarne koncentracije korisnije od serumske u dijagnostičke i terapijske

svrhe OLP-a (335). Abdel-Haq A i sur., Kaur J i sur., meta-analiza Liu J i sur., Shahidi M i sur., i Shokri Z i sur. pokazali su statistički značajno više koncentracije salivarnog IL-6 (određen ELISA-om) u odnosu na kontrolne ispitanike (294, 297, 336-338). Njihovi rezultati nisu u skladu s rezultatima našeg istraživanja. To se može objasniti etničkom pripadnosti ispitanika jer su istraživanja (prema etničkoj pripadnosti) pokazala statistički značajno višu koncentraciju IL-6 kod Azijata u odnosu na pripadnike bijele rase (339). Međutim, koncentracija salivarnog IL-6 bila je viša kod bolesnika s OLP-om u odnosu na bolesnike s primarnim SPU-om (4,35 vs. 3,42 pg/ml) što ukazuje na ulogu ovog proupalnog citokina u patogenezi OLP-a.

Rezultati o koncentraciji salivarnog IL-6 u različitim kliničkim oblicima OLP-a kontradiktorni su. U našoj studiji nije postojala statistički značajna razlika koncentracije salivarnog IL-6 između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a (4,0 vs. 3,4 pg/ml,  $p=0,46$ ). Naši rezultati u skladu su s rezultatima Shokri Z i sur. koji nisu pokazali statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog IL-6 između bolesnika s retikularnim i erozivnim oblikom OLP-a ( $24,35 \pm 9,26$  vs.  $24,91 \pm 10,64$ ,  $p=0,87$ ) (338). Meta-analiza Liu J. i sur. također je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike koncentracije salivarnog IL-6 između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a ( $p=0,10$ ). Međutim, potrebno je naglasiti kako je u toj meta-analizi postojao visok stupanj heterogenosti među uključenim studijama ( $p < 0,00001$ ) (336). Meta-analiza Mozaffari HR i sur. pokazala je promjenu koncentracije salivarnog i serumskog IL-6 u različitim kliničkim oblicima OLP-a (335). Abdel-Haq A i sur. pokazali su statistički značajno više koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika s atrofično-erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na bolesnike s retikularnim oblikom ( $p=0,01$ ) (294). Diskrepancija dobivenih rezultata može se objasniti nepostojanjem sveobuhvatnog alata za razlikovanje različitih kliničkih oblika OLP-a.

Provedena istraživanja o koncentraciji salivarnog IL-6 i SPU-u ne ukazuju na njihovu povezanost. Međutim, to ne isključuje ulogu upale u patogenezi SPU-a. Simčić D i sur. pokazali su statistički značajno više koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika sa SPU-om u odnosu na kontrolne ispitanike ( $30,8 \pm 5,6$  vs.  $5,2 \pm 2,8$  pg/ml,  $p < 0,001$ ) (306). Sustavni pregled i meta-analiza Campello CP i sur. nisu pokazale povišene koncentracije

salivarnog IL-6 kod bolesnika sa SPU-om (310). Boras VV i sur. i Suh K-I i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku koncentracije salivarnog IL-6 između bolesnika sa SPU-om i kontrolnih ispitanika (308, 309). Njihovi rezultati u skladu su s rezultatima našeg istraživanja. Naši rezultati pokazuju kako snižene koncentracije salivarnog IL-6 doprinose etiopatogenetskom mehanizmu SPU-a time što se vjerojatno gubi njegova neuroprotektivna/neuroreparativna funkcija.

Kao što je ranije navedeno, koncentracija salivarnog IL-6 bila je viša kod bolesnika s OLP-om u odnosu na bolesnike s primarnim SPU-om. To potvrđuje važan doprinos ovog proinflatornog citokina u patogenezi i karcinogenezi OLP-a, što je pokazano i u studiji Nibali L i sur. (340).

Pri interpretaciji rezultata različitih studija potrebno je poznavati dnevne fluktuacije salivarnih biomarkera. Salivarni kortizol i  $\alpha$ -amilaza imaju jasan dnevni profil izlučivanja. Koncentracija kortizola doseže najviše vrijednosti unutar 30 minuta od buđenja. Aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze naglo pada u prvih 30 minuta od buđenja, a zatim ravnomjerno raste prema poslijepodnevju i večeri (341). Važno je istaknuti da su studije o aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze koristile različite mjerne jedinice (npr. U/ml,  $\kappa$ U/L, ng/ml, IU/L) koje nije bilo moguće pretvoriti u jednu mjernu jedinicu, stoga nije provedena niti jedna meta-analiza (322).

Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiji psihološki profil tj. više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike ( $p < 0,001$ ). Rezultati provedenih studija o povezanosti psihičkih poremećaja i OLP-a kontradiktorni su. Ono što se često doznaje od bolesnika s OLP-om za vrijeme anamneze je to da je egzacerbaciji i pogoršanju lezija OLP-a prethodio neki stresni događaj (314). Shah B i sur., Chaudhary S i sur., Araya MS i sur., Shetty S i sur., Pires ALPV i sur. pokazali su više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike (254, 315, 342-344). Da Silva Simoura JA i sur. pokazali su značajnu korelaciju depresije, anksioznosti, stresa i OLP-a (283). Sustavni pregled i meta-analiza De Porras-Carrique T i sur. pokazali su snažnu povezanost između OLP-a i psihičkih poremećaja s prevalencijom depresije 31,2 %,

anksioznosti 54,8 % i stresa 41,1 % u odnosu na opću populaciju. Važno je istaknuti da je ova meta-analiza imala nisku metodološku kvalitetu prema AMSTAR2 (345). Njihovi rezultati (promatrajući subskale depresije, anksioznosti, stresa) nisu u skladu s rezultatima našeg istraživanja jer su pokazali najvišu prevalenciju anksioznosti, dok naši rezultati pokazuju najvišu prevalenciju stresa kod bolesnika s OLP-om. Girardi C i sur. nisu pronašli statistički značajno više vrijednosti stresa između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika (259). Pippi R i sur. nisu pronašli statistički značajno više vrijednosti depresije i anksioznosti između bolesnika s OLP-om i kontrolnih ispitanika (261). Ipak, veći broj studija govori u prilog povezanosti OLP-a i psihičkih poremećaja. To smo pokazali i mi u našoj studiji jer su vrijednosti anksioznosti i stresa bile dvostruko više kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike. Nije postojala statistički značajna razlika depresije, anksioznosti i stresa između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a (1,0 vs. 2,0, 3,0 vs. 5,0, 8,0 vs. 8,0;  $p=0,51$ ,  $p=0,54$ ,  $p=0,76$ ). Naši rezultati u skladu su s rezultatima Shah B i sur. i Ebrahimi H i sur. (254, 346).

Brojne studije govore u prilog snažne povezanosti psihičkih poremećaja i SPU-a. To su pokazali i rezultati naše studije. López-Jornet P i sur., Koike K i sur., de Pedro M i sur. pokazali su povezanost depresije, anksioznosti i stresa sa SPU-om (264, 347, 348).

Chaudhary S i sur. i Araya MS i sur. nisu pronašli statistički značajnu razliku vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa između bolesnika s OLP-om i bolesnika sa SPU-om (315, 342). Posljednja studija ima ograničenja jer je uključivala samo devet bolesnika s OLP-om (342). Njihovi rezultati nisu u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Uspoređujući psihološki profil bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om, možemo zaključiti kako statistički značajno više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa kod bolesnika s primarnim SPU-om govore u prilog čvrste veze psihogenih čimbenika i SPU-a, a moguće i njihovoj etiološkoj ulozi. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su deset puta više vrijednosti depresije i dvostruko više vrijednosti stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om. Psihogeni čimbenici dio su multifaktorijalne etiologije SPU-a. Diskrepancije psihološkog profila kod bolesnika s OLP-om i SPU-om mogu se objasniti korištenjem različitih dijagnostičkih alata za detekciju psihičkih poremećaja, kao i kulturološkim razlikama ispitanika.



Rezultati našeg istraživanja više ukazuju na to da su depresija, anksioznost i stres posljedica OLP-a nego uzrok (iako to ovim tipom studije nije moguće utvrditi). Naime, pokazali smo kako duljina trajanja bolesti i intenzitet simptoma (bol/pečenje) nisu povezani sa psihološkim profilom kod bolesnika s OLP-om. Psihološki profil bolesnika s OLP-om ne smijemo zanemariti jer su rezultati našeg istraživanja pokazali dvostruko više vrijednosti anksioznosti i stresa kod bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolne ispitanike. Bolesnici s OLP-om koji imaju psihičke poteškoće i kojima je potrebna liječnička pomoć vrlo često zataje takvo stanje. Razloga za to je više: sram, stigmatizacija, strah od nerazumijevanja obitelji, nuspojave psihotropnih lijekova. Psihički poremećaji znatno narušavaju kvalitetu života ovih bolesnika koja je inicijalno narušena dijagnozom (342). Psihološka evaluacija i terapija bolesnika s OLP-om jednako je važna kao i oralnomedicinska terapija u kontroli bolesti. Potrebno je uključiti specijaliste psihijatrije i psihologe u dijagnozi ovih komorbiditeta (depresija, anksioznost, stres).

Gaur A i sur., Shah B i sur., Nadendla LK i sur. pokazali su pozitivnu korelaciju salivarnog kortizola i depresije, anksioznosti i stresa kod bolesnika s OLP-om (244, 254, 255). Rezultati naše studije nisu pokazali korelaciju salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila (depresija, anksioznost, stres) kod bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om. To možemo objasniti niže navedenim ograničenjima studije. Rezultati naše studije pokazali su snažnu pozitivnu statistički značajnu korelaciju vrijednosti depresije i anksioznosti ( $r=0,643$ ), depresije i stresa ( $r=0,720$ ), anksioznosti i stresa ( $r=0,696$ ) kod bolesnika s OLP-om ( $p < 0,001$ ). Pokazana je i snažna pozitivna statistički značajna korelacija depresije i anksioznosti ( $r=0,652$ ), depresije i stresa ( $r=0,793$ ), anksioznosti i stresa ( $r=0,705$ ) kod bolesnika s primarnim SPU-om ( $p < 0,001$ ). To potvrđuje važnost psihološke evaluacije ovih bolesnika, neovisno o tome jesu li psihički poremećaji uzrok ili posljedica.

Kvaliteta života (ukupno) mjerena OHIP-CRO14 statistički se značajno razlikovala između tri ispitivane skupine (bolesnici s OLP-om, bolesnici sa primarnim SPU-om, kontrolni ispitanici) ( $p < 0,001$ ). Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiju kvalitetu života u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno više vrijednosti dimenzija

OHIP-CRO14 „psihološka nelagoda“, „psihološka nemogućnost“, „društvena nemogućnost“ i „hendikep“ u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike. To nam ukazuje na to kako je psihološki i društveni faktor dominantan kod bolesnika sa SPU-om, uvelike utječe na smanjenje kvalitete života, a zasigurno i socijalne interakcije. To bolesnike sa SPU-om vodi u „začarani krug“ u kojem loša kvaliteta života i socijalna izolacija postaju perpetuirajući čimbenici koji dodatno i opetovano pogoršavaju simptome boli/pečenja. Naši rezultati u skladu su s istraživanjima López-Jornet P i sur. i Kim H-I i sur. koja pokazuju ozbiljno narušenu kvalitetu života kod bolesnika sa SPU-om (263, 349). Značajno narušena kvaliteta života bolesnika sa SPU-om potvrđuje važnost psihoterapije tj. KBT kao jedne od najučinkovitijih u terapijskom pristupu ovih bolesnika (350).

Duljina trajanja bolesti nije pokazivala korelaciju ni sa psihološkim profilom ni s kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om. To ukazuje na dobre adaptivne mehanizme ovih bolesnika na kronična bolna stanja. Simptomi poput boli i/ili pečenja prate i OLP (erozivni/simptomatski oblik) i SPU. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i kvalitete života (ukupno) kod bolesnika s OLP-om ( $r=0,516$ ), ali ne i sa psihološkim profilom bolesnika. Pri tome je intenzitet simptoma (bol/pečenje) pokazivao snažnu/dobru pozitivnu statistički značajnu korelaciju s kategorijom fizički faktor (fizička bol,  $r=0,720$ ; fizička nemogućnost,  $r=0,372$ ). Kvaliteta života (ukupno) bila je statistički značajno lošija kod bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na neerozivni ( $p=0,02$ ). Dimenzija OHIP-CRO14 „fizička bol“ pokazivala je statistički značajno više vrijednosti kod bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na neerozivni ( $p < 0,001$ ). Nije pokazana razlika u psihološkom profilu između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a. To više ukazuje na posljedičnu nego uzročnu ulogu depresije, anksioznosti i stresa u nastanku OLP-a. S druge strane, bolesnici s primarnim SPU-om pokazuju dobru korelaciju intenziteta simptoma (bol/pečenje) i psihološkog profila ukazujući na njihovu usku povezanost i može bitnu uzročnu ulogu depresije, anksioznosti i stresa. Multipla linearna regresija pokazala je statistički značajan učinak VAS-a na razinu depresije, anksioznosti i stresa ( $p < 0,001$ ) kod bolesnika s primarnim SPU-om. Bolesnici s primarnim SPU-om jače doživljavaju bol/pečenje, stoga DASS-21 može biti

prvi i koristan alat rane detekcije psihičkih poremećaja koji će nam ukazivati na potrebu uključivanja specijalista psihijatrije (psihologa) u terapijski pristup. To će osigurati uspješnije liječenje ovih bolesnika.

Prednost našeg istraživanja veličina je uzorka koja mu daje snagu. Naše istraživanje prvo je koje uspoređuje psihoneuroimunoendokrinološki profil dvije oralne bolesti različitog etiopatogenetskog mehanizma. Također, u svojoj smo studiji evaluirali oralnu higijenu koja je prema dostupnoj literaturi provedena samo u jednoj studiji ili nije uopće naznačeno (337). Naime, loša oralna higijena može podići koncentraciju/aktivnost nekih salivarnih biomarkera (294). Naša studija ima više ograničenja. Jedno od ograničenja je da smo koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera određivali u jednoj vremenskoj točki. Također, koncentracija/aktivnost salivarnih biomarkera nije korigirana koncentracijom ukupnih proteina. Potrebno je koristiti osjetljivije metode (određivanje hemoglobina, transferina) za detekciju krvi u slini kako bismo dobili preciznu koncentraciju/aktivnost salivarnih biomarkera. Iako mnogo osjetljivije od vizualne inspekcije, na preciznost tih metoda mogu utjecati različiti čimbenici poput dobi, hormona, protoka sline (323). U našoj studiji isključni kriterij bila je terapija lijekovima (kortikosteroidi, imunosupresivi, psihoaktivna, antineoplastična, neurološka terapija) unatrag tri mjeseca prije uključivanja u studiju. Međutim, poznato je da neki lijekovi mogu imati dugoročni učinak koji traje više od tri mjeseca što je potencijalni zbunjujući čimbenik (334). Jedan od zbunjujućih čimbenika je i različita osjetljivost kitova koja je također zasigurno utjecala na dobivene rezultate.

Buduće studije trebale bi biti longitudinalne kontrolirane kliničke studije sa standardiziranom metodologijom (strogim uključnim kriterijima). Pritom se misli na sljedeće: korištenje sveukupne nestimulirane sline kao reference za određivanje koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera, uniformiranje metode određivanja koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera, etnička pripadnost ispitanika (stratifikacija), korištenje sporazumnih internacionalnih dijagnostičkih kriterija za OLP i SPU, pažnja na prevalenciju različitih kliničkih oblika OLP-a, korištenje internacionalne mjere za procjenu aktivnosti salivarne  $\alpha$ -amilaze, procjena oralne higijene. Potrebna je i bolja procjena heterogenosti do sada provedenih sustavnih pregleda.

Bolesnici s primarnim SPU-om imali su više koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera stresa (kortizol,  $\alpha$ -amilaza) u odnosu na bolesnike s OLP-om. Bolesnici s primarnim SPU-om pokazali su deset puta više vrijednosti depresije i dva puta više vrijednosti anksioznosti i stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om, tj. lošije psihičko zdravlje. Također, bolesnici s primarnim SPU-om pokazali su nižu kvalitetu života (osobito zahvaćen psihološki i društveni faktor) u odnosu na bolesnike s OLP-om. To ukazuje na važnost kortizola i  $\alpha$ -amilaze kao salivarnih biomarkera stresa, uzimajući u obzir snažniju povezanost SPU-a i psihičkih poremećaja. Međutim, pokazana je snažna međusobna povezanost psihičkih poremećaja (depresija, anksioznost, stres) kod bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om. To ukazuje na važnost interdisciplinarnog psihoneuroimunoendokrinološkog terapijskog pristupa kod bolesnika s OLP-om i primarnim SPU-om zbog njihove povezanosti sa psihičkim poremećajima, neovisno o tome jesu li oni uzrok ili posljedica.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Koncentracija/aktivnost salivarnog kortizola,  $\alpha$ -amilaze i IL-6 nisu pokazivale statistički značajnu razliku između bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika.
2. Koncentracija salivarnog kortizola i aktivnost salivarne  $\alpha$ -amilaze bile su više kod bolesnika s primarnim SPU-om u odnosu na bolesnike s OLP-om. To ukazuje na njihovu važnost kao salivarnih biomarkera stresa uzimajući u obzir dokazano snažniju povezanost SPU-a i psihičkih poremećaja.
3. Koncentracija salivarnog IL-6 bila je viša kod bolesnika s OLP-om u odnosu na bolesnike s primarnim SPU-om. Povišene koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika s OLP-om ukazuju na dominantno inflamatorni etiopatogenetski mehanizam OLP-a. Snižene koncentracije salivarnog IL-6 kod bolesnika s primarnim SPU-om ukazuju na doprinos etiopatogenetskom mehanizmu gubitkom njegove neuroprotektivne funkcije.
4. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno više vrijednosti VAS-a u odnosu na bolesnike s OLP-om.
5. Najčešće topografske lokalizacije OLP-a prema shemi SZO-a su 19 (sluznica obraza desno, 73,3 %) i 20 (sluznica obraza lijevo, 68,3 %).
6. Najčešći klinički oblici OLP-a su retikularni (76,7 %) te podjednako zastupljeni atrofični (40,0 %) i erozivni (36,7 %) oblik.
7. Najčešće topografske lokalizacije boli/pečenja prema shemi SZO-a kod bolesnika s primarnim SPU-om su 43, 44, 45, 51, 52 tj. vršak jezika, lateralne strane jezika i prednja trećina sluznice tvrdog nepca (bilateralno).
8. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiji psihološki profil mjeren DASS-21 tj. više vrijednosti depresije, anksioznosti i stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike. Kod bolesnika s primarnim SPU-om stres je pokazivao najviše vrijednosti tj. bio vodeći psihički poremećaj. Bolesnici s primarnim SPU-om imali

su deset puta više vrijednosti depresije te dvostruko više vrijednosti anksioznosti i stresa u odnosu na bolesnike s OLP-om.

9. Žene su pokazivale statistički značajno više vrijednosti depresije i anksioznosti u odnosu na muškarce.

10. Bolesnici s primarnim SPU-om imali su statistički značajno lošiju kvalitetu života (ukupno) mjerenu OHIP-CRO14 u odnosu na bolesnike s OLP-om i kontrolne ispitanike. Kategorija OHIP-CRO14 psihološki („psihološka nelagoda“, „psihološka nemogućnost“) i društveni („društvena nemogućnost“, „hendikep“) faktor pokazivala je statistički značajno više vrijednosti kod bolesnika s primarnim SPU-om u odnosu na bolesnike s OLP-om.

11. Multipla linearna regresija pokazala je statistički značajan učinak dobi na razinu depresije kod bolesnika s OLP-om.

12. Multipla linearna regresija pokazala je statistički značajan učinak VAS-a na razinu depresije, anksioznosti i stresa kod bolesnika s primarnim SPU-om.

13. Nije postojala korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkog profila bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om. Postojala je dobra pozitivna statistički značajna korelacija između koncentracije salivarnog kortizola i stresa kod kontrolnih ispitanika.

14. Postojala je snažna pozitivna statistički značajna korelacija depresije i anksioznosti, depresije i stresa, anksioznosti i stresa kod bolesnika s OLP-om, bolesnika s primarnim SPU-om i kontrolnih ispitanika.

15. Nije postojala korelacija između koncentracije/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i kvalitete života bolesnika s OLP-om i bolesnika s primarnim SPU-om. Postojala je dobra pozitivna (bez statističke značajnosti) korelacija koncentracije salivarnog kortizola i dimenzije OHIP-CRO14 „psihološka nemogućnost.“

16. Pokazana je dobra pozitivna korelacija (bez statističke značajnosti) duljine trajanja bolesti i koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika s OLP-om. Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti sa psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s OLP-om.

17. Nije pokazana korelacija duljine trajanja bolesti s koncentracijom/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6), psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika s primarnim SPU-om.

18. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i kvalitete života (ukupno) mjerene OHIP-CRO14 kod bolesnika s OLP-om. Intenzitet simptoma (bol/pečenje) pokazao je snažnu pozitivnu statistički značajnu korelaciju s dimenzijom OHIP-CRO14 „fizička bol“ te dobru pozitivnu statistički značajnu korelaciju s dimenzijom „fizička nemogućnost“.

19. Pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija intenziteta simptoma (bol/pečenje) i psihološkog profila (depresija, anksioznost, stres) kod bolesnika s primarnim SPU-om. Iako intenzitet simptoma (bol/pečenje) nije pokazivao korelaciju s kvalitetom života (ukupno), pokazana je dobra pozitivna statistički značajna korelacija s dimenzijom OHIP-CRO14 „hendikep“ (kategorija društveni faktor).

20. Bolesnici s erozivnim oblikom OLP-a imali su statistički značajno lošiju kvalitetu života (ukupno) mjerenu OHIP-CRO14 u odnosu na bolesnike s neerozivnim oblikom. Dimenzija OHIP-CRO14 „fizička bol“ pokazivala je statistički značajno više vrijednosti kod bolesnika s erozivnim oblikom OLP-a u odnosu na neerozivni. Nije postojala statistički značajna razlika u koncentraciji/aktivnosti salivarnih biomarkera (kortizol,  $\alpha$ -amilaza, IL-6) i psihološkom profilu između bolesnika s erozivnim i neerozivnim oblikom OLP-a.



## **7. LITERATURA**

1. Schifter M, Fernando SL, Li J. Oral lichen planus. In: Fernando SL, ed. Skin Biopsy – Diagnosis and treatment. InTech; 2013:149-175. Available at: <http://www.intechopen.com/books/skin-biopsy-diagnosis-and-treatment/oral-lichen-planus>. Accessed October 8, 2022.
2. Wilson E. On lichen planus: The lichen ruber of Hebra. *Brit Med J.* 1866;2(302):399-402.
3. Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33(3):376-388.
4. Rivers JK, Jackson R, Orizaga M. Who was Wickham and what are his striae? *Int J Dermatol.* 1986;25(9):611-613. doi: 10.1111/j.1365-4362.1986.tb04716.x.
5. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):299-313. doi: 10.1016/j.cden.2014.01.001.
6. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World J.* 2014;2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826.
7. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):89-107. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.004.
8. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25(1):93-100. doi: 10.1016/j.coms.2012.11.007.
9. Crincoli V, Di Bisceglie MB, Scivetti M, Lucchese A, Tecco S, Festa F. Oral lichen planus: Update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011;33(1):11-20. doi: 10.3109/08923973.2010.498014.
10. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25(1):31-42. doi: 10.1016/0030-4220(68)90194-1.
11. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol.* 1988;17(5):213-218. doi: 10.1111/j.1600-0714.1988.tb01527.x.

12. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(2):164-178. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.076.
13. Rojo-Moreno JL, Bagán JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milián MA, Jiménez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):687-691. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90205-0.
14. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(6):273-275.
15. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):207-214. doi: 10.1067/mjd.2002.120452.
16. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):449-456. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03355.x.
17. Ebrahimi M, Wahlin Y-B, Coates PJ, Wiik A, Roos G, Nylander K. Detection of antibodies against p63 and p73 isoforms in sera from patients diagnosed with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(2):93-98. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00504.x.
18. Ebrahimi M, Nylander E, Bäcklund B, Wahlin Y-B, Coates PJ, Nylander K. The use of a novel ELISA method for detection of antibodies against p63 in sera from patients diagnosed with oral and/or genital and skin lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(6):486-490. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00890.x.
19. Calvaruso V, Craxi A. Immunological alterations in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8916-8923. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8916
20. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: A reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2009;145(9):1040-1047. doi: 10.1001/archdermatol.2009.200.

21. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16(7):601-612. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01670.x.
22. Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127(11):1684-1688. doi: 10.1001/archderm.127.11.1684.
23. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: Is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med.* 2005;34(4):204-208. doi: 10.1111/j.1600-0714.2005.00303.x.
24. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol.* 2003;201(3):466-472. doi: 10.1002/path.1423.
25. Lage D, Pimentel VN, Soares TCB, Souza EM, Metze K, Cintra ML. Perforin and granzyme B expression in oral and cutaneous lichen planus – a comparative study. *J Cutan Pathol.* 2011;38(12):973-978. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01781.x.
26. Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Sugerman PB. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(2):77-83. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00077.x.
27. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18(5):533-539. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00142-5.
28. Farthing PM, Cruchley AT. Expression of MHC class II antigens (HLA DR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(5):305-309. doi: 10.1111/j.1600-0714.1989.tb00402.x.
29. Strange P, Skov L, Baadsgaard Ole. Interferon gamma-treated keratinocytes activate T cells in the presence of superantigens: Involvement of major histocompatibility complex class II molecules. *J Invest Dermatol.* 1994;102(2):150-154.

30. Santoro A, Majorana A, Roversi L, Gentili F, Marrelli S, Vermi W, et al. Recruitment of dendritic cells in oral lichen planus. *J Pathol.* 2005;205(4):426-434. doi: 10.1002/path.1699.
31. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood.* 2007;109(9):3625-3632. doi: 10.1182/blood-2006-08-038844.
32. Lebre MC, Burwell T, Vieira PL, Lora J, Coyle AJ, Kapsenberg ML, et al. Differential expression of inflammatory chemokines by Th1- and Th2-cell promoting dendritic cells: A role for different mature dendritic cell populations in attracting appropriate effector cells to peripheral sites of inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2005;83(5):525-535. doi: 10.1111/j.1440-1711.2005.01365.x.
33. Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2001;7(4):246-251.
34. Mattsson SC, Jontell M, Bergenholtz G, Heyden M, Dahlgren UI. Distribution of interferon-gamma mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions. *J Oral Pathol Med.* 1998;27(10):483-488. doi: 10.1111/j.1600-0714.1998.tb01917.x.
35. Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, Sugawara Y, Sato E, Nagura H, et al. Infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: A potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol.* 2003;163(1):261-268. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63649-8.
36. Hu J-Y, Zhang J, Cui J-L, Liang X-Y, Lu R, Du G-F, et al. Increasing CCL5/CCR5 on CD4<sup>+</sup> T cells in peripheral blood of oral lichen planus. *Cytokine.* 2013;62(1):141-145. doi: 10.1016/j.cyto.2013.01.020.
37. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol.* 2001;28(2):72-82. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.280203.x.

38. Srinivasan M, Kodumudi KN, Zunt SL. Soluble CD14 and toll-like receptor-2 are potential salivary biomarkers for oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Clin Immunol.* 2008;126(1):31-37. doi: 10.1016/j.clim.2007.08.014.
39. Zunt SL, Burton LV, Goldblatt LI, Dobbins EE, Srinivasan M. Soluble forms of Toll-like receptor 4 are present in human saliva and modulate tumour necrosis factor-alpha secretion by macrophage-like cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):285-293. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03854.x
40. Ohno S, Tateishi Y, Tatemoto Y, Morishita K, Sasabe E, Yamamoto T. Enhanced expression of Toll-like receptor 2 in lesional tissues and peripheral blood monocytes of patients with oral lichen planus. *J Dermatol.* 2011;38(4):335-344. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00956.x.
41. Janardhanam SB, Prakasam S, Swaminathan VT, Kodumudi KN, Zunt SL, Srinivasan M. Differential expression of TLR-2 and TLR-4 in the epithelial cells in oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2012;57(5):495-502. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.10.013.
42. Kho H-S, Chang J-Y, Kim Y-Y, Kim Y. MUC1 and Toll-like receptor-2 expression in burning mouth syndrome and oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2013;58(7):837-842. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.01.008.
43. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):350-365. doi: 10.1177/154411130201300405.
44. Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(4):189-195. doi: 10.1034/j.1600-0714.2002.310401.x.
45. Burgdorf WHC, Plewig G. Who described Civatte bodies? *J Cutan Pathol.* 2014;41(4):340-346. doi: 10.1111/cup.12294.
46. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(4):518-539.

47. Suresh L, Neiders ME. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *J Periodontol.* 2012;83(10):1270-1278. doi: 10.1902/jop.2012.110627.
48. Morrison LH. Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol.* 2001;19(5):607-613. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00179-6.
49. Abell E, Presbury DG, Marks R, Ramnarain D. The diagnostic significance of immunoglobulin and fibrin deposition in lichen planus. *Br J Dermatol.* 1975;93(1):17-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb06470.x.
50. Montague LJ, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM, Fitzpatrick SG. Direct immunofluorescence testing results in cases of premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(6):675-683. doi: 10.1016/j.oooo.2015.02.478.
51. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(9):507-512. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x.
52. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Graft-versus-host disease. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 736-739.
53. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Lupus erythematosus. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 740-744.
54. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Mucosal reactions to systemic drug administration. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 317-320.
55. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Lichenoid contact reaction from dental restorative materials. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 324-326.

56. Reibel J, Schiödt M. Immunohistochemical studies on colloid bodies (Civatte bodies) in oral lesions of discoid lupus erythematosus. *Scand J Dent Res.* 1986;94(6):536-544. doi: 10.1111/j.1600-0722.1986.tb01797.x.
57. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332-354. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.004.
58. Montgomery D, Caulver G. Lichen planus of the mouth alone. *Br J Dermatol.* 1924;41:45-50.
59. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56. doi: 10.14219/jada.2013.10.
60. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008;14(3):229-243. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01441.x.
61. Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol.* 2003;39(6):630-631. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00051-4.
62. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: Is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):390-396. doi: 10.1177/154411130201300503.
63. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Wal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(3):307-310. doi: 10.1016/s1079-2104(99)70033-8.
64. Landini G, Mylonas P, Shah IZ, Hamburger J. The reported rates of transformation of oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2014;26(2):213-220.
65. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(2):81-92. doi: 10.1111/j.1600-0528.2004.00219.x.



66. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D, et al. Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3223-3229. doi: 10.21873/anticancer.12587.
67. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: A retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int.* 2006;37(4):261-271.
68. Agha-Hosseini F, Sheykhbahaei N, SadrZadeh-Afshar M-S. Evaluation of potential risk factors that contribute to malignant transformation of oral lichen planus: A literature review. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(8):692-701. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1914.
69. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;96:121-130. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012.
70. Shen Z-Y, Liu W, Feng J-Q, Zhou H-W, Zhou Z-T. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(5):592-596. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.029.
71. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008;14(3):229-243. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01441.x.
72. Olson MA, Rogers III RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):495-504. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.
73. Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(4):461-464. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.11.007.
74. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol.* 2009;58(10):519-537.

75. Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):492-494. doi: 10.1016/j.mehy.2010.07.002.
76. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):198-202. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.016.
77. Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with lichen planus. *Med J Islam Repub Iran*. 2012;26(1):22-26.
78. Ahmed I, Nasreen S, Jehangir U, Wahid Z. Frequency of oral lichen planus in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Park Assoc Dermatol*. 2012;22(1):30-34.
79. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):320-326. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.016.
80. Ansar A, Farshchian M, Ghasemzadeh SM. Comparison of the frequency of diabetes mellitus in the patients with lichen planus and normal controls. A case-control study. *J Cosmet Dermatol*. 2011;2(2):78-84.
81. Bagewadi A, Bhoweer AK. Oral lichen planus and its association with diabetes mellitus and hypertension. *Indian Acad Oral Med Radiol*. 2011;23(3):S300-303. doi: 10.5005/jp-journals-10011-1154
82. Pilli M, Penna A, Zerbini A, Vescovi P, Manfredi M, Negro F, et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology*. 2002;36(6):1446-1452. doi: 10.1053/jhep.2002.37199.
83. Glick M. *Burket's Oral Medicine*. 12th ed. Connecticut: People's Medical Publishing House- USA; 2015.
84. Luis-Montoya P, Cortés-Franco R, Vega-Memije ME. Lichen planus and hepatitis C virus. Is there an association?. *Gac Med Mex*. 2005;141(1):23-26.

85. de Mattos Camargo Grossmann S, de Aguiar MCF, Teixeira R, do Carmo MAV. Oral lichen planus and chronic hepatitis C: a controversial association. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(5):800-804. doi: 10.1309/HDWCT36P0GMGP40V.
86. Lodi G, Olsen I, Piattelli A, D'Amico E, Artese L, Porter SR. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *J Oral Pathol Med*. 1997;26(1):36-39. doi: 10.1111/j.1600-0714.1997.tb00007.x.
87. Femiano F, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10 Suppl 1:E40-44.
88. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: Diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S25.e1-12. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.001.
89. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(4):221-229. doi: 10.1177/120347541201600403.
90. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: Ulcerative disorders. *Oral Dis*. 2013;19(1):37-45. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01931.x.
91. Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(10):721-727. doi: 10.1111/jop.12083.
92. Stone SJ, McCracken GI, Heasman PA, Staines KS, Pennington M. Cost-effectiveness of personalized plaque control for managing the gingival manifestations of oral lichen planus: A randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(9):859-867. doi: 10.1111/jcpe.12126.
93. Simon Jr M, Hornstein OP. Prevalence rate of *Candida* in the oral cavity of patients with oral lichen planus. *Arch Dermatol Res*. 1980;267(3):317-318. doi: 10.1007/BF00403853.
94. Lundström IM, Anneroth GB, Holmberg K. *Candida* in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg*. 1984;13(3):226-238. doi: 10.1016/s0300-9785(84)80008-3.

95. Yang L-L, Liu X-Q, Liu W, Cheng B, Li M-T. Comparative analysis of whole saliva proteomes for the screening of biomarkers for oral lichen planus. *Inflamm Res*. 2006;55(10):405-407. doi: 10.1007/s00011-006-5145-8.
96. Azizi A, Farshchi F. Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(7):524-526. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01138.x.
97. Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(4 Pt 1):611-625. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70011-8.
98. Krishnaswamy K, Prasad MP, Krishna TP, Annapurna VV, Reddy GA. A case study of nutrient intervention of oral precancerous lesions in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995;31B(1):41-48. doi: 10.1016/0964-1955(94)00027-2.
99. Atsumi T, Fujisawa S, Tonosaki K. Relationship between intracellular ROS production and membrane mobility in curcumin- and tetrahydrocurcumin-treated human gingival fibroblasts and human submandibular gland carcinoma cells. *Oral Dis*. 2005;11(4):236-242. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01067.x.
100. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci*. 2010;52(2):251-256. doi: 10.2334/josnurd.52.251.
101. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):615-620.
102. Kamala KA, Sankethguddad S, Sujith SG, Tantradi P. Burning mouth syndrome. *Indian J Palliat Care*. 2016;22(1):74-79. doi: 10.4103/0973-1075.173942.
103. Klasser GD, Grushka M, Su N. Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):381-396. doi: 10.1016/j.coms.2016.03.005.
104. Rogulj AA, Richter I, Brailo V, Krstevski I, Boras VV. Catastrophizing in patients with burning mouth syndrome. *Acta Stomatol Croat*. 2014;48(2):109-115.

105. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):665-672. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.665.
106. Penza P, Majorana A, Lombardi R, Camozzi F, Bonadeo S, Sapelli P, et al. „Burning tongue“ and „burning tip“: the diagnostic challenge of the burning mouth syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(6):528-532. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181e15b83.
107. Speciali JG, Stuginski-Barbosa J. Burning mouth syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(4):279-284. doi: 10.1007/s11916-008-0047-9.
108. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: Unravelling a diagnostic enigma. *Aust Dent J*. 2009;54(4):293-299. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01153.x.
109. Renton T. Burning mouth syndrome. *Rev Pain*. 2011;5(4):12-17. doi: 10.1177/204946371100500403
110. Lamey P-J, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6631):1243-1246. doi: 10.1136/bmj.296.6631.1243
111. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):275-291. doi: 10.1177/154411130301400405.
112. Braud A, Boucher Y. The relationship between the clinical features of idiopathic burning mouth syndrome and self-perceived quality of life. *J Oral Sci*. 2016;58(4):475-481. doi: 10.2334/josnusd.15-0683.
113. Davies SJC, Underhill HC, Abdel-Karim A, Christmas DM, Bolea-Alamanac BM, Potokar J, et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(2):155-160. doi: 10.3109/00016357.2015.1100324.
114. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc*. 2006;34(8):611-622.

115. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S39.e1-13. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.009.
116. Olesen J. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
117. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1654-1656. doi: 10.1111/bjd.13613.
118. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: Recognition, understanding, and management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(2):255-271. doi: 10.1016/j.coms.2007.12.012.
119. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):e562-568. doi: 10.4317/medoral.15.e562.
120. Ariyawardana A, Chmieliauskaite M, Farag AM, Albuquerque R, Forssell H, Nasri-Heir C, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Burning mouth syndrome: A systematic review of disease definitions and diagnostic criteria utilized in randomized clinical trials. *Oral Dis.* 2019;25 Suppl 1:141-156. doi: 10.1111/odi.13067.
121. Puhakka A, Forssell H, Soynila S, Virtanen A, Röyttä M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. *Oral Dis.* 2016;22(4):338-344. doi: 10.1111/odi.12454.
122. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, et al. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: First chicken or egg?. *Headache.* 2012;52(6):1019-1025. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x.
123. Adamo D, Celentano A, Ruoppo E, Cucciniello C, Pecoraro G, Aria M, et al. The relationship between sociodemographic characteristics and clinical features in burning mouth syndrome. *Pain Med.* 2015;16(11):2171-2179. doi: 10.1111/pme.12808.

124. Cibirka RM, Nelson SK, Lefebvre CA. Burning mouth syndrome: a review of etiologies. *J Prosthet Dent.* 1997;78(1):93-97. doi: 10.1016/s0022-3913(97)70089-1.
125. Cerchiari DP, de Moricz RD, Sanjar FA, Rapoport PB, Moretti G, Guerra MM. Burning mouth syndrome: Etiology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(3):419-424. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30979-4.
126. Glazar I, Urek MM, Brumini G, Pezelj-Ribaric S. Oral sensorial complaints, salivary flow rate and mucosal lesions in the institutionalized elderly. *J Oral Rehabil.* 2010;37(2):93–99. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02027.x.
127. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis.* 2006;12(2):152-155. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01174.x.
128. Lee C-F, Lin K-Y, Lin M-C, Lin C-L, Chang S-N, Kao C-H. Sleep disorders increase the risk of burning mouth syndrome: a retrospective population-based cohort study. *Sleep Med.* 2014;15(11):1405-1410. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.009.
129. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, et al. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Dis.* 2018;24(4):638-649. doi: 10.1111/odi.12807.
130. Varoni EM, Faro AFL, Lodi G, Carrassi A, Iriti M, Sardella M. Melatonin treatment in patients with burning mouth syndrome: A triple-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. *J Oral Facial Pain Headache.* 2018;32(2):178-188. doi: 10.11607/ofph.1913.
131. Yoo HS, Jin SH, Lee YJ, Song CM, Ji YB, Tae K. The role of psychological factors in the development of burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(3):374-378. doi: 10.1016/j.ijom.2017.09.012.
132. Guru O, Balasubramaniam R, Klasser GD. Burning mouth disorder and Parkinson's disease: A scoping review of the literature. *J Oral Rehabil.* 2023;50(6):488-500. doi: 10.1111/joor.13443.
133. Coon EA, Laughlin RS. Burning mouth syndrome in Parkinson's disease: dopamine as cure or cause? *J Headache Pain.* 2012;13:255-257.

134. Verenzuela CSM, Davis MDP, Bruce AJ, Torgerson RR. Burning mouth syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels-experience at Mayo Clinic. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):952-956. doi: 10.1111/ijd.13634.
135. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. *Br Dent J.* 2014;217(7):E14. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.884.
136. Lee YC, Hong IK, Na SY, Eun YG. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2015;21(3):308-313. doi: 10.1111/odi.12270.
137. Nagler RM, Hershkovich O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *J Pain.* 2004;5(1):56-63. doi: 10.1016/j.jpain.2003.09.002.
138. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):231-236. doi: 10.1111/jop.12350.
139. Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. *Br Dent J.* 1988;165(7):256-260. doi: 10.1038/sj.bdj.4806586.
140. Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(2):171-174. doi: 10.1016/0030-4220(87)90085-5.
141. Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning mouth syndrome: An update. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(7):842-853. doi: 10.14219/jada.archive.1995.0305.
142. Lamey PJ, Lamb AB. The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(4):390-392. doi: 10.1016/0030-4220(89)90379-4.
143. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(4):460-465. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.002.



144. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Cuccurullo L, et al. Burning mouth syndrome and burning mouth in hypothyroidism: proposal for a diagnostic and therapeutic protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(1):e22-27. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.030.
145. Femiano F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):E22-25.
146. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med.* 1999;28(8):350-354. doi: 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x.
147. Minor JS, Epstein JB. Burning mouth syndrome and secondary oral burning. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):205-219. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.008.
148. Souza FTA, Santos TPM, Bernardes VF, Teixeira AL, Kümmer AM, Silva TA, et al. The impact of burning mouth syndrome on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:57. doi: 10.1186/1477-7525-9-57.
149. Mendak M. Algorithm for diagnosis and treatment of the primary and secondary burning mouth syndrome depending on etiological factors. *Dent Med Probl.* 2006;43:585–595.
150. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):24–28. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x.
151. Palacios-Sánchez MF, Jordana-Comín X, García-Sívoli CE. Burning mouth syndrome: A retrospective study of 140 cases in a sample of catalan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):388–393.
152. Soares MSM, Chimenos-Küstner E, Subirá-Pifarrè C, de Rivera-Campillo MER, López-López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(4):301–308.

153. Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(3):E167–170.
154. Andabak Rogulj A, Lončar Brzak B, Vučićević Boras V†, Vidović Juras D, Škrinjar I. "Burning mouth syndrome – a burning enigma." *Med Flum*. 2021;57:4-16. doi: 10.21860/medflum2021\_365333.
155. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(6):e787-791. doi: 10.4317/medoral.23143.
156. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2014;155(8):1472-1480. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.022.
157. Moura MDG, Senna MIB, Madureira DF, Fonseca LMS, Mesquita RA. Oral adverse effects due to the use of nevirapine. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(1):84-90.
158. Borrás-Blasco J, Belda A, Rosique-Robles JD, Casterá MDE, Abad FJ. Burning mouth syndrome due to efavirenz therapy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1471-1472. doi: 10.1345/aph.1H036.
159. Bonenfant D, Rompré PH, Rei N, Jodoin N, Soland VL, Rey V, et al. Characterization of burning mouth syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016;30(4):318-322. doi: 10.11607/ofph.1691.
160. Seguin JM, Mayoral AMD, Romero FJV. Burning mouth syndrome related to the intake of topiramate. *Headache*. 2014;54(4):755-756. doi: 10.1111/head.12314.
161. Woda A, Grushka M. Burning mouth syndrome. In: Zakrzewska JM. *Orofacial pain*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 42-56.
162. Jääskeläinen SK, Wooda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2017;37(7):627-647. doi: 10.1177/0333102417694883.
163. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63(1):30-36. doi: 10.1016/0030-4220(87)90336-7.

164. Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain – A fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001;90(3):257-260. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00409-7.
165. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, Popp M, Marthol H, Neundörfer B, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001;90(3):281-286. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00410-3.
166. Chimenos-Kustner E, Marques-Soares MS. Burning mouth and saliva. *Med Oral*. 2002;7(4):244-253.
167. Fedele S, Fricchione G, Porter SR, Mignogna MD. Burning mouth syndrome (stomatodynia). *QJM*. 2007;100(8):527-530. doi: 10.1093/qjmed/hcm049.
168. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):71-77. doi: 10.1016/j.clinph.2011.07.054.
169. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain*. 2010;149(1):27-32. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.016.
170. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: Orofacial pain. *Br Dent J*. 1989;167(11):384-389. doi: 10.1038/sj.bdj.4807050.
171. Zakrzewska J, Buchanan JA. Burning mouth syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:1301.
172. Sherman 3rd A, Zamulko A. Burning tongue as initial presentation of celiac disease in an elderly woman: A case report. *S D Med*. 2016;69(6):253-255.
173. Steele JC. The practical evaluation and management of patients with symptoms of a sore burning mouth. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):449-457. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.017.
174. Khawaja SN, Alaswaiti OF, Scrivani SJ. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*. 2023;67(1):49-60. doi: 10.1016/j.cden.2022.07.004.

175. McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, Glenny A-M, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD002779. doi: 10.1002/14651858.CD002779.pub3.
176. de Souza FTA, Amaral TMP, dos Santos TPM, Abdo EN, Aguiar MCF, Teixeira AL, et al. Burning mouth syndrome: a therapeutic approach involving mechanical salivary stimulation. *Headache.* 2012;52(6):1026-1034. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02037.x.
177. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005;115(3):332-327. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.028.
178. Ching V, Grushka M, Darling M, Su N. Increased prevalence of geographic tongue in burning mouth complaints: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(4):444-448. doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.006.
179. Netto FOG, Diniz IMA, Grossmann SMC, de Abreu MHN, do Carmo MAV, Aguiar MCF. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig.* 2011;15(4):571-575. doi: 10.1007/s00784-010-0419-5.
180. Lamey PJ. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin.* 1996;14(2):339-354. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70361-2.
181. Brailo V, Vučićević-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda J, Ćurković M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E252-255.
182. Komiyama O, Obara R, Uchida T, Nishimura H, Iida T, Okubo M, et al. Pain intensity and psychosocial characteristics of patients with burning mouth syndrome and trigeminal neuralgia. *J Oral Sci.* 2012;54(4):321-327. doi: 10.2334/josnusd.54.321.
183. Abetz LM, Savage NW. Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Aust Dent J.* 2009;54(2):84-93. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01099.x.
184. Van Heerden WFP, Van Zyl AW. Burning mouth syndrome. *S Afr Fam Pract.* 2011;53(1):8-10.

185. Brailo V, Firić M, Boras VV, Rogulj AA, Krstevski I, Alajbeg I. Impact of reassurance on pain perception in patients with primary burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2016;22(6):512-516. doi: 10.1111/odi.12493.
186. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996;68(2-3):217-227. doi: 10.1016/s0304-3959(96)03140-5.
187. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med.* 1998;60(3):378-385. doi: 10.1097/00006842-199805000-00028.
188. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(3):308-311. doi: 10.1016/0030-4220(93)90142-q.
189. Aravindhana R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1):S21-25. doi: 10.4103/0975-7406.137255.
190. Van Houdenhove B, Joostens P. Burning mouth syndrome. Successful treatment with combined psychotherapy and psychopharmacotherapy. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995;17(5):385-388. doi: 10.1016/0163-8343(95)00061-u.
191. Sugimoto K. The dubious effect of milnacipran for the treatment of burning mouth syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(4):170-173. doi: 10.1097/WNF.0b013e31822511c4.
192. Kato Y, Sato T, Katagiri A, Umezaki Y, Takenoshita M, Yoshikawa T, et al. Milnacipran dose-effect study in patients with burning mouth syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(4):166-169. doi: 10.1097/WNF.0b013e318227f100.
193. Charleston 4th L. Burning mouth syndrome: a review of recent literature. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(6):336. doi: 10.1007/s11916-013-0336-9.
194. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo controlled, double-blind study. *J Orofac Pain.* 1999;13(2):83-88.

195. Meiss F, Fiedler E, Taube KM, Marsch WCh, Fischer M. Gabapentin in the treatment of glossodynia. *Dermatol Psychosom.* 2004;5(1):17-21. doi: 10.1159/000078050
196. Heo JY, Ok SM, Jeong SH, Kim KH, Ahn YW. The effects of gabapentin in treatment of burning mouth syndrome: Retrospective pilot study. *J Oral Med Pain.* 2014;39(3):96-99.
197. Ito M, Tokura T, Yoshida K, Nagashima W, Kimura H, Umemura E, et al. Five patients with burning mouth syndrome in whom an antidepressant (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) was not effective, but pregabalin markedly relieved pain. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(4):158-161. doi: 10.1097/WNF.0000000000000093.
198. Çinar SL, Kartal D, Pergel T, Borlu M. Effectiveness and safety of clonazepam, pregabalin, and alpha lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome. *Erciyes Med J.* 2018;40(1):35-38. doi: 10.5152/etd.2018.17160
199. Toida M, Kato K, Makita H, Long NK, Takeda T, Hatakeyama D, et al. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(3):262-268. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00736.x.
200. Du Q-C, Ge Y-Y, Xiao W-L, Wang W-F. Dopamine agonist responsive burning mouth syndrome: Report of eight cases. *World J Clin Cases.* 2021;9(23):6916-6921. doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6916
201. de Castro LA, Ribeiro-Rotta RF. The effect of clonazepam mouthwash on the symptomatology of burning mouth syndrome: an open pilot study. *Pain Med.* 2014;15(12):2164-2165. doi: 10.1111/pme.12552.
202. de Rivera-Campillo MER, López-López J, Chimenos-Küstner E. Treatment of burning mouth syndrome with topical clonazepam. *Piel.* 2011;26(6):263–268. doi: 10.1016/j.piel.2011.02.001
203. Rossella I, Alessandro V, Naman R, Gary K, Hrevé SY. Topical clonazepam for burning mouth syndrome: Is it efficacious in patients with anxiety or depression? *J Oral Rehabil.* 2022;49(1):54-61. doi: 10.1111/joor.13275.

204. Amos K, Yeoh S-C, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain*. 2011;25(2):125–130.
205. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813-816. doi: 10.1002/lary.22490.
206. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Aust Dent J*. 2009;54(4):300-305. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01154.x.
207. Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2009;13(5):492–496. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.004.
208. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis*. 2000;6(5):274–277. doi: 10.1111/j.1601-0825.2000.tb00138.x.
209. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(5):267–269. doi: 10.1034/j.1600-0714.2002.310503.x.
210. Femiano F. Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol*. 2002;51(9):405–409.
211. Steele JC, Bruce AJ, Drage LA, Rogers 3rd RS. Alpha-lipoic acid treatment of 31 patients with sore, burning mouth. *Oral Dis*. 2008;14(6):529-532. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01414.x.
212. Alqahtani SS. The efficiency of alpha-lipoic acid in the treatment of burning mouth syndrome: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(21):6585-6591. doi: 10.26355/eurrev\_202111\_27101.

213. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(1):e1-4. doi: 10.4317/medoral.17219.
214. Azzi L, Croveri F, Pasina L, Porrini M, Vinci R, Manfredini M, et al. A burning therapy for burning mouth syndrome: preliminary results with the administration of topical capsaicin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2 Suppl 1):89-95.
215. Ricken CM, de Péder SNS, Kamikawa DS, Pieralisi N, Chicarelli M, Tolentino ES. Evaluation of a protocol for topical application of capsaicine gel 0.025% in the management of burning mouth syndrome correlating its impact on quality of life. *Int J Odontostomat*. 2021;15(2):443-448.
216. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(2):111-114. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.0194n.x.
217. Pelivan I, Boras VV, Škrinjar I, Brzak BL. Vitamin B1, B6 and B12 injections relieve symptoms of burning mouth syndrome. *Australas Med J*. 2018;11(4):253-254.
218. Hugoson A, Thorstensson B. Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*. 1991;49(6):367-375. doi: 10.3109/00016359109005933.
219. Cho GS, Han MW, Lee B, Roh J-L, Choi S-H, Cho K-J, et al. Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(9):722-727. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00914.x.
220. Bhoopathi V, Mascarenhas AK. Zinc-replacement therapy may not reduce oral pain in patients with zinc-deficient burning mouth syndrome (BMS). *J Evid Based Dent Pract*. 2011;11(4):189-190. doi: 10.1016/j.jebdp.2011.09.016.
221. Ślebioda Z, Lukaszewska-Kuska M, Dorocka-Bobkowska B. Evaluation of the efficacy of treatment modalities in burning mouth syndrome—A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2020;47(11):1435-1447. doi: 10.1111/joor.13102.



222. Valenzuela S, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Effect of a 2% topical chamomile application for treating burning mouth syndrome: a controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(7):528-533. doi: 10.1111/jop.12412.
223. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(4):295-301. doi: 10.1111/jop.12002.
224. Cano-Carrillo P, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: a double-blind randomised. *J Oral Rehabil.* 2014;41(4):296-305. doi: 10.1111/joor.12147.
225. Humphris GM, Longman LP, Field EA. Cognitive-behavioural therapy for idiopathic burning mouth syndrome: a report of two cases. *Br Dent J.* 1996;181(6):204-208. doi: 10.1038/sj.bdj.4809213.
226. Matsuoka H, Chiba I, Sakano Y, Toyofuku A, Abiko Y. Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. *BioPsychoSocial Med.* 2017;11:18. doi: 10.1186/s13030-017-0102-z
227. Kim M-J, Kho H-S. Understanding of burning mouth syndrome based on psychological aspects. *Chin J Dent Res.* 2018;21(1):9-19. doi: 10.3290/j.cjdr.a39914.
228. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):213-215. doi: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01169.x.
229. Ritchie A, Kramer JM. Recent advances in the etiology and treatment of burning mouth syndrome. *J Dent Res.* 2018;97(11):1193-1199. doi: 10.1177/0022034518782462.
230. Milani A-M-C, Macedo C-L-R, Bello M-D-C, Klein-Júnior C-A, Dos Santos R-B. A successful approach to control burning mouth syndrome using *matricaria recutita* and cognitive therapy. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(5):e499-501. doi: 10.4317/jced.54686.
231. Yan Z, Ding N, Hua H. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome. *Quintessence Int.* 2012;43(8):695–701.

232. Zavoreo I, Sikora M, Boras VV, Dabić DT, Rogulj AA. Efficacy of acupuncture and vitamin C in burning mouth syndrome – A pilot study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2017;8(1):26-30.
233. Kvesic AJ, Zavoreo I, Kes VB, Boras VV, Ciliga D, Gabric D, et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med.* 2015;33(4):289-292. doi: 10.1136/acupmed-2015-010759.
234. Spanemberg JC, López JL, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt.* 2015;20(9):098001. doi: 10.1117/1.JBO.20.9.098001.
235. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci.* 2016;31(4):811-816. doi: 10.1007/s10103-016-1897-8.
236. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma).* 2010;1(1):14-18.
237. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:188-193. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.017.
238. Sikora M, Včev A, Siber S, Boras VV, Rotim Ž, Matijević M. The efficacy of low-level laser therapy in burning mouth syndrome - A pilot study. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):312-315. doi: 10.20471/acc.2018.57.02.12
239. Škrinjar I, Brzak BL, Vidranski V, Boras VV, Rogulj AA, Pavelić B. Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: a double blind controlled randomized clinical trial. *Acta Stomatol Croat.* 2020;54(1):44-50. doi: 10.15644/asc54/1/5.

240. Pezelj-Ribarić S, Kqiku L, Brumini G, Urek MM, Antonić R, Kuiš D, et al. Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):297-301. doi: 10.1007/s10103-012-1149-5.
241. Kenchadze RL, Ivereli MB, Geladze NM, Khachapuridze NS, Bakhtadze SZ. Management of burning mouth syndrome taking into consideration various etiologic factors. *Georgian Med News.* 2013;218:49-53.
242. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Burning mouth syndrome, oral parafunctions and psychological profile in a longitudinal case study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3):363-365. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02873.x.
243. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2013. 240 p.
244. Gaur A, Kumar CA, Kumar JS, Nair GKR, Agrawal VM. Estimation of salivary cortisol level and psychological assessment in patients with oral lichen planus. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2018;30(1):14-17. doi: 10.4103/jiaomr.jiaomr\_98\_17
245. Inder WJ, Dimeski G, Russell A. Measurement of salivary cortisol in 2012 - laboratory techniques and clinical investigations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):645-651. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04508.x.
246. Hallhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(2):163-171. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.026.
247. Koray M, Dülger O, Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis.* 2003;9(6):298-301. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.00960.x.
248. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav.* 2007;90(1):43-53. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.08.025.

249. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 1997;61(26):2539-2549. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01008-4.
250. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):2-18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.004.
251. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):200-207. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00177-x.
252. Kudielka BM, Bellingrath S, Hellhammer DH. Cortisol in burnout and vital exhaustion: an overview. *G Ital Med Lav Ergon.* 2006;28(1 Suppl 1):34-42.
253. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med.* 2004;66(3):411-421. doi: 10.1097/01.psy.0000127692.23278.a9.
254. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2009;20(3):288-292. doi: 10.4103/0970-9290.57361.
255. Nadendla LK, Meduri V, Paramkusam G, Pachava KR. Association of salivary cortisol and anxiety levels in lichen planus patients. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):ZC01-03. doi: 10.7860/JCDR/2014/8058.5225.
256. Lopez-Jornet P, Cayuela CA, Tvarijonaviciute A, Parra-Perez F, Escribano D, Ceron J. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):211-217. doi: 10.1111/jop.12345.
257. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci.* 2016;58(2):237-240. doi: 10.2334/josnurd.15-0610.
258. Rödström PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(5):257-263. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.300501.x.

259. Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2011;56(9):864-868. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.003.
260. Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Salimi S, Honarmand E. The evaluation of psychological factor and salivary cortisol and IgA levels in patients with oral lichen planus. *Zahedan J Res Med Sci.* 2014;16(7):31-34.
261. Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, Sandu RB, Pasquali V, Scaccianoce S, et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary  $\alpha$ -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(1):147-156.
262. Skrinjar I, Vidranski V, Brzak BL, Juras DV, Rogulj AA, Brailo V, et al. Salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus-A pilot case-control study. *Dent J (Basel).* 2019;7(2):59. doi: 10.3390/dj7020059.
263. Kim H-I, Kim Y-Y, Chang J-Y, Ko J-Y, Kho H-S. Salivary cortisol,  $17\beta$ -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and  $\alpha$ -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2012;18(6):613-620. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01937.x.
264. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos MP. Salivary cortisol, stress and quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(10):1212-1213. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03118.x.
265. Nakagawa A, Yoshida H, Morita S. Changes of salivary cortisol and chromogranin A levels in patients with burning mouth syndrome. *J Osaka Dental Univ.* 2010;44(1):57-63.
266. Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase levels and psychological profiles in patients with burning mouth syndrome. *Spec Care Dentist.* 2017;37(3):120-125. doi: 10.1111/scd.12214.
267. Vuletić L, Alajbeg I. Salivarna amilaza: više od pomoćnog probavnog enzima? *Sonda: list studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.* 2013;25:34-38.

268. Scannapieco FA, Torres G, Levine MJ. Salivary alpha-amylase: role in dental plaque and caries formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(3-4):301-307. doi: 10.1177/10454411930040030701.
269. Christian M, Edwards C, Weaver LT. Starch digestion in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(2):116-124. doi: 10.1097/00005176-199908000-00004.
270. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34(10):711-723. doi: 10.1111/j.1365-2842.2007.01794.x.
271. de Wijk RA, Prinz JF, Engelen L, Weenen H. The role of alpha-amylase in the perception of oral texture and flavour in custards. *Physiol Behav.* 2004;83(1):81-91. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.07.014.
272. Bosch JA, Veerman ECI, de Geus EJ, Proctor GB.  $\alpha$ -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(4):449-453. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.019.
273. van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(1):137-141. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.05.012.
274. Granger DA, Kivlighan KT, el-Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR. Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:122-144. doi: 10.1196/annals.1384.008.
275. Unno K, Tanida N, Ishii N, Yamamoto H, Iguchi K, Hoshino M, et al. Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: positive correlation among salivary alpha-amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;111:128-135. doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.004.
276. Špiljak B, Vilibić M, Glavina A, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A Review of psychological stress among students and its assessment using salivary biomarkers. *Behav Sci (Basel).* 2022;12(10):400. doi: 10.3390/bs12100400.
277. Kivlighan KT, Granger DA. Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(6):703-714. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.007.

278. Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U, Kirschbaum C. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1032:258-263. doi: 10.1196/annals.1314.033.
279. Gordis EB, Granger DA, Susman EJ, Trickett PK. Asymmetry between salivary cortisol and alpha-amylase reactivity to stress: relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(8):976-987.
280. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol.* 2005;55(3):333-342. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.09.009.
281. Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(1):49-58. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.05.010.
282. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):486-496. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014.
283. Simoura JAdS, Pires ALPV, Alves LDB, Arsati F, Lima-Arsati YBdO, Dos Santos JN, et al. Psychological profile and  $\alpha$ -amylase levels in oral lichen planus patients: A case-control preliminary study. *Oral Dis.* 2023;29(3):1242-1249. doi: 10.1111/odi.14081.
284. Castillo-Felipe C, Tvarijonaviciute A, López-Arjona M, Pardo-Marin L, Pons-Fuster E, López-Jornet P. Response to treatment with melatonin and clonazepam versus placebo in patients with burning mouth syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(9):2516. doi: 10.3390/jcm11092516.
285. Lopez-Jornet P, Felipe CC, Pardo-Marin L, Ceron JJ, Pons-Fuster E, Tvarijonaviciute A. Salivary biomarkers and their correlation with pain and stress in patients with burning mouth syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(4):929. doi: 10.3390/jcm9040929.

286. Moreau P, Harousseau JL, Wijdenes J, Morineau N, Milpied N, Bataille R. A combination of anti-interleukin 6 murine monoclonal antibody with dexamethasone and high-dose melphalan induces high complete response rates in advanced multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2000;109(3):661-664. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02093.x.
287. Park M-C, Lee S-W, Choi S-T, Park Y-B, Lee S-K. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):101-106. doi: 10.1080/03009740600991760.
288. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008;54(1):24-38. doi: 10.1373/clinchem.2007.097360.
289. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(4):483-487. doi: 10.1038/clpt.2009.313.
290. Hibi M, Nakajima K, Hirano T. IL-6 cytokine family and signal transduction: A model of the cytokine system. *J Mol Med (Berl).* 1996;74(1):1-12. doi: 10.1007/BF00202068.
291. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Bowles W, Ho V, Ondrey F. A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappaB-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. *Clin Immunol.* 2005;114(3):278-283. doi: 10.1016/j.clim.2004.12.003.
292. Zhang Y, Lin M, Zhang S, Wang Z, Jiang L, Shen J, et al. NF-kappaB-dependent cytokines in saliva and serum from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Cytokine.* 2008;41(2):144-149. doi: 10.1016/j.cyto.2007.11.004.
293. Lisa Cheng Y-S, Jordan L, Gorugantula LM, Schneiderman E, Chen H-S, Rees T. Salivary interleukin-6 and -8 in patients with oral cancer and patients with chronic oral inflammatory diseases. *J Periodontol.* 2014;85(7):956-965. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130320>



294. Abdel-Haq A, Kusnierz-Cabala B, Darczuk D, Sobuta E, Dumnicka P, Wojas-Pelc A, et al. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with lichen planus and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(10):734-739. doi: 10.1111/jop.12199.
295. Lu R, Zhang J, Sun W, Du G, Zhou G. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(1):1-14. doi: 10.1111/jop.12142.
296. Liu W, Dan H, Wang Z, Jiang L, Zhou Y, Zhao M, et al. IFN $\gamma$  and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Inflammation.* 2009;32(3):176-181. doi: 10.1007/s10753-009-9118-2.
297. Kaur J, Jacobs R. Proinflammatory cytokine levels in oral lichen planus, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2015;41(4):171-175. doi: 10.5125/jkaoms.2015.41.4.171
298. Tamura S, Ouchi KF, Mori K, Endo M, Matsumoto T, Eda H, et al. Involvement of human interleukin 6 in experimental cachexia induced by a human uterine cervical carcinoma xenograft. *Clin Cancer Res.* 1995;1(11):1353-1358.
299. Hodge DR, Peng B, Cherry JC, Hurt EM, Fox SD, Kelley JA, et al. Interleukin 6 supports the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation. *Cancer Res.* 2005;65(11):4673-4682. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3589.
300. Jinno T, Kawano S, Maruse Y, Matsubara R, Goto Y, Sakamoto T, et al. Increased expression of interleukin-6 predicts poor response to chemoradiotherapy and unfavorable prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2015;33(5):2161-2168. doi: 10.3892/or.2015.3838
301. Babiuch K, Kuśnierz-Cabala B, Kęsek B, Okoń K, Darczuk D, Chomyszyn-Gajewska M. Evaluation of proinflammatory, NF-kappaB dependent cytokines: IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in tissue specimens and saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *J Clin Med.* 2020;9(3):867. doi: 10.3390/jcm9030867.

302. Hirota H, Kiyama H, Kishimoto T, Taga T. Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of interleukin (IL) 6 and IL-6 receptor after trauma. *J Exp Med.* 1996;183(6):2627-2634. doi: 10.1084/jem.183.6.2627.
303. Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA. Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;62(2):228-235. doi: 10.1016/s0169-328x(98)00257-5.
304. Cao Z, Gao Y, Bryson JB, Hou J, Chaudhry N, Siddiq M, et al. The cytokine interleukin-6 is sufficient but not necessary to mimic the peripheral conditioning lesion effect on axonal growth. *J Neurosci.* 2006;26(20):5565-5573. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0815-06.2006
305. Chen Q, Xia J, Lin M, Zhou H, Li B. Serum interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome and relationship with depression and perceived pain. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45327. doi: 10.1155/2007/45327.
306. Simčić D, Pezelj-Ribarić S, Grzić R, Horvat J, Brumini G, Muhvić-Urek M. Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(1):54632. doi: 10.1155/MI/2006/54632.
307. Pekiner FN, Gümrü B, Demirel GY, Ozbayrak S. Burning mouth syndrome nad saliva: Detection of salivary trace elements and cytokines. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(3):269-275. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00734.x.
308. Boras VV, Brailo V, Lukac J, Kordić D, Blazić-Potočki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2006;12(3):353-355. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01209.x.
309. Suh K-I, Kim Y-K, Kho H-S. Salivary levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol.* 2009;54(9):797-802. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.05.007.

310. Campello CP, Pellizzer EP, Vasconcelos BCdE, Moraes SLD, Lemos CAA, Muniz MTC. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 $\beta$  in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(10):961-986. doi: 10.1111/jop.13018.
311. Aitken-Saavedra J, Tarquinio SB, Kinalski M, Haubman D, Martins MW, Vasconcelos AC. Salivary characteristics in burning mouth syndrome: a systematic review. *Minerva Dent Oral Sci.* 2022;71(4):233-241. doi: 10.23736/S2724-6329.22.04647-2.
312. Par M, Tarle Z. Psychoneuro-immunology of oral diseases – a review. *Stoma Edu J.* 2019;6(1):55-65. doi: 10.25241/stomaeduj.2019.6(1).art.7
313. Hampf BG, Malmström MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(4):429-432. doi: 10.1016/0030-4220(87)90254-4.
314. Valter K, Boras VV, Buljan D, Juras DV, Sušić M, Pandurić DG, et al. The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clin Croat.* 2013;52(2):145-149.
315. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J.* 2004;49(4):192-195. doi: 10.1111/j.1834-7819.2004.tb00072.x.
316. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(6):661-666. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01559.x.
317. Boucher Y. Psycho-stomatodynia. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25(1):2.
318. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017;37(3):265-277. doi: 10.1177/0333102416646769.
319. Wu-Wang CY, Patel M, Feng J, Milles M, Wang SL. Decreased levels of salivary prostaglandin E2 and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 1995;40(12):1093-1098. doi: 10.1016/0003-9969(95)00095-x.

320. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980;8(1):1-26. doi: 10.1111/j.1600-0528.1980.tb01249.x.
321. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>.
322. Fernández-Agra M, González-Serrano J, de Pedro M, Virto L, Caponio VCA, Ibáñez-Prieto E, et al. Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022. doi: 10.1111/odi.14390.
323. Kang J-H, Kho H-S. Blood contamination in salivary diagnostics: Current methods and their limitations. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(8):1115–1124. doi: 10.1515/cclm-2018-0739.
324. Ivezić E, Jakšić N, Jokić-Begić N, Surányi Z. Validation of the Croatian adaptation of the Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS-21) in a clinical sample. 18<sup>th</sup> Psychology Days in Zadar, Zadar, Croatia, 24 May 2012.
325. Pačić-Turk Lj, Čepulić D-B, Haramina A, Bošnjaković J. Povezanost različitih psiholoških čimbenika s izraženosti stresa, anksioznosti i depresivnosti u zdravstvenih djelatnika tijekom pandemije bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj. *Suvremena psihologija.* 2020;23(1):35-53. doi: 10.21465/2020-SP-231-03
326. Petricević N, Celebić A, Papić M, Rener-Sitar K. The Croatian version of the Oral Health Impact Profile questionnaire. *Coll Antropol.* 2009;33(3):841-847.
327. Rener-Sitar K, Petričević N, Čelebić A, Marion Lj. Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of Oral Health Impact Profile questionnaires. *Croat Med J.* 2008;49(4):536-544. doi: 10.3325/cmj.2008.4.536
328. Lopez-Jornet P, Zavattaro E, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Evaluation of the salivary level of cortisol in patients with oral lichen planus: A meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5):213. doi: 10.3390/medicina55050213.

329. Humberto JSM, Pavanin JV, da Rocha MJA, Motta ACF. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Braz Oral Res.* 2018;32:e82. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0082.
330. Kaur B, Sunil MK, Trivedi A, Singla N, Garg S, Goyal N. Salivary cortisol as a diagnostic marker in oral lichen planus. *J Int Oral Health.* 2015;7(10):43-48.
331. Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *J Oral Dis.* 2016;22(3):226-234. doi: 10.1111/odi.12423.
332. Mansourian A, Najafi S, Nojoumi N, Parhami P, Moosavi M-S. Salivary cortisol and salivary flow rate in clinical types of oral lichen planus. *Skinmed.* 2018;16(1):19-22.
333. de Souza FTA, Kummer A, Silva MLV, Amaral TMP, Abdo EN, Abreu MHNG, et al. The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(4):250-255. doi: 10.1159/000367714.
334. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol.* 2004;49(7):515-522. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.01.012.
335. Mozaffari HR, Sharifi R, Sadeghi M. Interleukin-6 levels in the serum and saliva of patients with oral lichen planus compared with healthy controls: a meta-analysis study. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(1):103-108. doi: 10.5114/ceji.2018.74880.
336. Liu J, Shi Q, Yang S, Wang Q, Xu J, Guo B. The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(10):743-749. doi: 10.1016/j.adaj.2017.05.007.
337. Shahidi M, Jafari S, Barati M, Mahdipour M, Gholami MS. Predictive value of salivary microRNA-320a, vascular endothelial growth factor receptor 2, CRP and IL-6 in oral lichen planus progression. *Inflammopharmacology.* 2017. doi: 10.1007/s10787-017-0352-1.

338. Shokri Z, Seyedmajidi M, Pouramir M, Bijani A, Ahmadian R, Motallebnejad M. Evaluation of interleukin-6 levels in saliva of patients with oral lichen planus. *Caspian J Dent Res.* 2022;11(2):98-105.
339. Yin M, Li G, Song H, Lin S. Identifying the association between interleukin-6 and lichen planus: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2017;6(5):571-575. doi: 10.3892/br.2017.887.
340. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis.* 2012;18(3):236-243. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x.
341. Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):392-401. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.007.
342. Araya MS, Alcayaga GR, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral.* 2004;9(1):1-7.
343. Shetty S, Thomas P, Chatra L, Shenai P, Rao P, Babu S. An association between serum cortisol levels in erosive and nonerosive oral lichen planus patients. *WebmedCentral DENTISTRY.* 2010;1(9):WMC00560. doi: 10.9754/journal.wmc.2010.00560
344. Pires ALPV, Simoura JAdS, Cerqueira JDM, Lima-Arsati YBdO, Arsati F, Dos Santos JN, et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(6):675-680. doi: 10.1016/j.oooo.2020.10.004.
345. De Porras-Carrique T, González-Moles MA, Warnakulasuriya S, Ramos-García P. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(2):1391-1408. doi: 10.1007/s00784-021-04114-0.
346. Ebrahimi H, Pourshahidi S, Tadbir AA. Evaluation of the relationship between oral lichen planus and stress. *J Dent (Shiraz).* 2011;12(1):43-47.

347. Koike K, Shinozaki T, Hara K, Noma N, Okada-Ogawa A, Asano M, et al. Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. *Clin J Pain.* 2014;30(2):168-173. doi: 10.1097/AJP.0b013e31828c4bf1.
348. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020;26(8):1764-1776. doi: 10.1111/odi.13443.
349. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(7):389-394. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x.
350. Matsuoka H, Himachi M, Furukawa H, Kobayashi S, Shoki H, Motoya R, et al. Cognitive profile of patients with burning mouth syndrome in Japanese population. *Odontology.* 2010;98(2):160-164. doi: 10.1007/s10266-010-0123-6.

## **8. ŽIVOTOPIS AUTORICE S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA**



Ana Glavina rođena je 3. srpnja 1987. godine u Splitu. Maturirala je 2006. godine u I. gimnaziji u Splitu (jezični program). Doktorica dentalne medicine postaje u srpnju 2013. godine obranivši diplomski rad „Maligni melanom“ pod mentorstvom akademkinje Mirne Šitum. U ožujku 2016. godine započinje specijalizaciju iz oralne medicine u Klinici za stomatologiju, KBC Zagreb. Specijalistički ispit položila je 30. svibnja 2019. godine. U ak. god. 2019./2020. izabrana je u naslovno suradničko zvanje asistenta na Katedri za oralnu medicinu i parodontologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Tijekom studija bila je članica Udruge za edukaciju djece o oralnom zdravlju i oralnoj higijeni „Zubić Vila“ koja je u akademskoj godini 2008./2009. dobitnik posebne Rektorove nagrade za Projekt „Zubić vila“. Dobitnica je Rektorove nagrade „Stanje usne šupljine u osoba s transplantiranim solidnim organom“ u akademskoj godini 2011./2012. Ovaj rad napravljen je u sklopu projekta Ministarstva zdravlja, Zavoda za transplantaciju i biomedicinu, pod nazivom „Očuvanje oralnog zdravlja u pacijenata s transplantiranim organima“ (500-01/10-06/46, 534-05-1-3/1-10-03) pod vodstvom prof. prim. dr. sc. Marinke Mravak-Stipetić i nacionalnog transplantacijskog koordinatora Mirele Bušić, dr. med.

Članica je Radne skupine za razvoj i promicanje multidisciplinarnu suradnje u području oralnog i općeg zdravlja Ministarstva zdravstva RH, Hrvatske stomatološke komore, Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju, Hrvatskog društva za multidisciplinarnu suradnju u dentalnoj medicini Hrvatskog liječničkog zbora, te European Association of Oral Medicine (EAOM). Članica je Hrvatske udruge sveučilišnih žena (HUSŽ) i volonterka u udruzi žena oboljelih i liječenih od karcinoma „Caspera“. Sve godine studija bila je stipendistica Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa (A kategorija). Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom.

**Inozemne publikacije:**

1. **Glavina A**, Vucicevic Boras V, Gabric D, Susic M, Granic M, Pelivan I. Plasma rich in growth factors in dentistry. *AMJ*. 2017;10(6):497-501. doi: <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3000> (**IF: 1.51**)
2. Gabric D, Vucicevic Boras V, Batelja-Vuletic L, Vuletic M, Pavelic B, **Glavina A**. Cinnamon chewing gum induced oral allergic contact stomatitis. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2019;10(3):29-31. doi: <https://doi.org/10.33887/rjpbcs/2019.10.3.4> (**IF: 0.35**)
3. **Glavina A**, Biočina-Lukenda D, Mravak-Stipetić M, Markeljević J. Oral symptoms and lesions in SARS-CoV-2 positive patient. *Oral Dis*. 2022;28(Suppl 1):979-980. doi: 10.1111/odi.13596 (**Q1 – Scopus, WoS; IF: 4.068**)
4. **Glavina A**, Džaja K, Družijanić A, Radić M. Palatal lesions of reactive arthritis triggered by a new coronavirus: A case report. *Clin Case Rep J*. 2022;3(2):1-3.
5. Radić T, Cigić L, **Glavina A**, Hrboka A, Družijanić A, Musa Leko I, et al. Lipid profiles and cardiovascular risk in patients with oral lichen planus. *Dent J (Basel)*. 2022;10(4):61. doi:10.3390/dj10040061 (**Q2 – Scopus, WoS; IF: 2.77**)
6. Blagec T, **Glavina A**, Špiljak B, Bešlić I, Bulat V, Lugović-Mihić L. Cheilitis: A cross-sectional study - multiple factors involved in the aetiology and clinical features. *Oral Dis*. 2022, online ahead of print. doi: 10.1111/odi.14359 (**Q1 – Scopus, WoS; IF: 4.068**)
7. Špiljak B, Vilibić M, **Glavina A**, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A Review of psychological stress among students and its assessment using salivary biomarkers. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(10):400. doi: <https://doi.org/10.3390/bs12100400> (**Q2 – Scopus, WoS; IF: 2.286**)

8. **Glavina A**, Božić I, Parat K, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, et al. Salivary flow rate and oral status in patients with primary Sjögren's syndrome and diffuse cutaneous systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1057. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061057> (**Q2 - Scopus, WoS; IF: 3.992**)

9. **Glavina A**, Tadin A. *Sicca* symptoms and sialoadenitis as immune-related adverse events of nivolumab treatment in renal malignancy. *MOJ Clin Med Case Rep*. 2023;13(1):21–23. doi: 10.15406/mojcr.2023.13.00429

10. **Glavina A**, Božić I, Parat K, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, et al. The Croatian primary Sjögren's disease oral health study: oral status and oral health-related quality of life. *J Clin Med*. 2023;12(14):4804. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12144804> (**Q1 – Scopus, Q2 - WoS; IF: 3.9**)

11. **Glavina A**, Lugović-Mihić L, Martinović D, Cigić L, Tandara L, Lukenda M, et al. Association between salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase with the psychological profile of patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome: A case-control study. *Biomedicines*. 2023;11(8):2182. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082182> (**Q1 - Scopus, WoS; IF: 4.7**) (rad proizašao iz doktorskog rada)

12. Barić I, Tadin A, **Glavina A**. Usefulness of unstimulated and stimulated whole saliva, accuracy of minor labial salivary gland biopsy in the diagnosis of primary Sjögren's disease: A Croatian single-center, cross-sectional study. *Galician Medical Journal*. 2023;30(3):E202334. doi: <https://doi.org/10.21802/gmj.2023.3.4>

#### **Hrvatske publikacije:**

1. Gašpar M, **Glavina A**, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak-Stipetić M. Stanje usne šupljine kod osoba s transplantiranim bubregom. *Acta Stomatol Croat*. 2015;49(3):204-213. doi: 10.15644/asc49/3/2 (**Q2 - Scopus, WoS; IF: 1.671**)

2. **Glavina A**, Lončar Brzak B. Maligni melanom kože i sluznica. *Sonda*. 2016;17(31):58-60.

3. **Glavina A**, Mravak-Stipetić M. Salivarna dijagnostika virusa hepatitisa C. *Medix*. 2016;22(123):223-225.

4. **Glavina A.** Suhoća usta – uzroci i liječenje. *Život i zdravlje* (obiteljski časopis za promicanje cjelovitog zdravlja). 2016;38:8-11.
  
5. Vučićević Boras V, Gabrić D, Smiljanić Tomičević Lj, Seiwerth S, Gršić K, Šarčević B, Lončar Brzak B, Marunica E, **Glavina A.** Pogrešna dijagnoza tuberkuloze usne šupljine kao prekancerozne lezije. *Acta Stomatol Croat.* 2017;51(4):326-331. doi: 10.15644/asc51/4/7 (**Q2 - Scopus, WoS; IF: 1.671**)
  
6. Komar K, **Glavina A,** Vučićević Boras V, Verzak Ž, Brailo V. Utjecaj pušenja na zdravlje usne šupljine; znanje i stajališta stomatologa i studenata stomatologije. *Acta Stomatol Croat.* 2018;52(2):148-155. doi: 10.15644/asc52/2/8 (**Q2 – Scopus, WoS; IF: 1.671**)
  
7. Radman M, **Glavina A,** Sabol I, Mravak-Stipetić M. Znanje studenata četvrte i pete godine studija dentalne medicine o raku usne šupljine. *Acta Stomatol Croat.* 2018;52(4):340-347. doi: 10.15644/asc52/4/8 (**Q2 – Scopus, WoS; IF: 1.671**)
  
8. **Glavina A,** Bradamante M, Glavina-Durdov M, Mravak-Stipetić M. Gingival papillomatosis as the oral sign of Cowden syndrome: A case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2019;27(4):260-264. (**Q3 – Scopus, WoS; IF: 1.444**)
  
9. Čorluka B, **Glavina A.** Potencijalno maligni oralni poremećaji. *Dentist – časopis studenata dentalne medicine u Splitu.* 2020;9:61-66.
  
10. Tomić M, **Glavina A.** Hematološke bolesti i promjene u usnoj šupljini (1. dio). *Dentist – časopis studenata dentalne medicine u Splitu.* 2020;9:67-75.
  
11. Miletić M, Markeljević J, **Glavina A,** Sabol I, Vukosav V, Mrsić F, et al. Povezanost kliničkih i patohistoloških nalaza u bolesnika sa suspektnim primarnim Sjögrenovim sindromom. *Reumatizam.* 2021;68(1):1–13. doi:<https://doi.org/10.33004/reumatizam-68-1-1>

12. Družijanić A, Cigić L, **Glavina A**, Draganja M, Martinović D, Ković M. Serum concentration of vitamin D in patients with oral lichen planus. *Acta Stomatol Croat.* 2023;57(3):265-272. doi: 10.15644/asc57/3/7 (**Q2 – Scopus, WoS; IF: 1.671**)

#### **Poglavlja u knjigama:**

1. Andabak-Rogulj A, **Glavina A**, Mravak-Stipetić M. Dijagnostika sustavnih autoimunskih bolesti s očitovanjem na sluznici usne šupljine. In: Lugović Mihić L, Šitum M i suradnici, editor. *Bolesti kože s promjenama na licu i usnoj šupljini*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 28-54.

2. Mravak-Stipetić M, **Glavina A**, Lončar Brzak B, Andabak Rogulj A. Smjernice za liječenje oralnih bolesti u starijoj dobi. In: Čatović A i suradnici, editor. *Dentalna medicina starije dobi u praksi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 313-350.

3. **Glavina A**, Mravak-Stipetić M, Biočina-Lukenda D. Kserostomija kao rizični čimbenik za oralne i sustavne bolesti. In: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A i suradnici, editor. *Opće zdravlje kroz oralno zdravlje-multidisciplinarni pristup*. Zagreb: Hrvatska komora dentalne medicine; 2019. 125-130.

#### **Kongresni sažeci:**

1. Gašpar M, **Glavina A**, Grubišić K, Sabol I, Bušić M, Mravak-Stipetić M. 2012 European Organ Donation Congress Science Needs a Heart, 24<sup>th</sup> ETCO-EDC. The oral cavity state in renal transplant recipients. (Dubrovnik 05. listopada 2012. godine). Poster prezentacija.

2. **Glavina A**, Mravak-Stipetić M, Markeljević J, Biočina-Lukenda D. 4. Međunarodni kongres Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Correlation of histopathological and serological findings in patients with primary Sjögren syndrome. (hotel Westin, Zagreb 03. ožujak 2018. godine). Knjiga sažetaka.

3. Radman M, **Glavina A**, Sabol I, Mravak-Stipetić M. 4. Međunarodni kongres Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Knowledge of fourth and fifth year dental students on oral cancer. (hotel Westin, Zagreb 03. ožujak 2018. godine). Knjiga sažetaka.
4. Cigić L, Radić T, **Glavina A**, Biočina-Lukenda D. 14<sup>th</sup> Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine (EAOM). Liver enzyme levels, lipid profiles and cardiovascular risk in patients with oral lichen planus. (Gothenburg, Švedska 27.-29. rujan 2018. godine). Poster prezentacija.
5. Miletić M, Markeljević J, **Glavina A**, Sabol I, Vukosav V, Barić A, et al. 23. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem. Korelacija kliničkih i patohistoloških nalaza u bolesnika sa suspektim primarnim Sjögrenovim sindromom. (Rovinj, Hrvatska 14.-17. listopada 2021. godine). Knjiga sažetaka.
6. Draganja M, Družijanić A, **Glavina A**, Cigić L. 8<sup>th</sup> International Congress of the School of Dental Medicine University of Zagreb. Analysis of vitamin D levels in patients with oral lichen planus – druga nagrada. (Rovinj, Hrvatska 08.-09. travanj 2022. godine). Knjiga sažetaka.
7. **Glavina A**, Biočina-Lukenda D, Bešlić I, Lugović Mihić L. 7. kongres hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem. Association between the concentration of cortisol,  $\alpha$ -amylase, interleukin-6 in saliva with the psychological profile of patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. (Vodice, Hrvatska 05.-08. svibanj 2022. godine). Poster prezentacija.
8. **Glavina A**, Parat K, Božić I, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, et al. 15<sup>th</sup> International Symposium on Sjogren's Syndrome. Salivary flow rate and oral status in patients with primary Sjögren's syndrome and diffuse cutaneous systemic sclerosis: A cross-sectional study. (Rim, Italija 07.-10. rujan 2022. godine). Knjiga sažetaka.

9. **Glavina A**, Božić I, Parat K, Perković D, Martinović Kaliterna D, Biočina Lukenda D, et al. 7<sup>th</sup> International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity. The Croatian primary Sjögren's syndrome oral health study: oral status and oral health-related quality of life. (Torino, Italija, 16.-18. ožujak 2023. godine). Poster prezentacija.

10. **Glavina A**, Tadin A, Barić I. 9<sup>th</sup> International Congress of the School of Dental Medicine University of Zagreb. Stimulated whole saliva in the diagnosis of primary Sjögren's disease. (Dubrovnik, Hrvatska 24.-25. ožujak 2023. godine). Knjiga sažetaka.

11. **Glavina A**, Šupe-Domić D, Tandara L, Cigić L, Martinović D, Biočina-Lukenda D, et al. Salivary  $\alpha$ -amylase activity and psychological profile of patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome: A case-control study. (London, Ujedinjeno Kraljevstvo, 29.-30. rujan 2023. godine). Poster prezentacija. **(sažetak prihvaćen)**

#### **Predavanja:**

1. 25.04.2017. – Stručni sastanak: „Zajedništvom do oralnog i općeg zdravlja“

Predavanje: **Kserostomija kao čimbenik rizika za oralne i sustavne bolesti**

2. 27.04.2018. – 1. Simpozij o multidisciplinarnoj suradnji u dentalnoj medicini s međunarodnim sudjelovanjem „Zajedništvom do oralnog i općeg zdravlja – multidisciplinarna suradnja u svakodnevnom kliničkom radu“

Predavanje: **Kserostomija – oralne i sistemske komplikacije**

3. 16.11.2018. – 3. kongres Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem

Predavanje: **Nekroza čeljusti uzrokovana lijekovima**

4. 17.11.2018. - 3. kongres Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem

Prikaz slučaja: **Pogrešna dijagnoza tuberkuloze usne šupljine kao prekancerozne lezije**

5. 13.–15.11.2020. – 4. Kongres Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju HLZ-a (online)

Predavanje: **Oralne bolesti dječje dobi**

6. 01.10.2022. – 1. Kongres studenata dentalne medicine u Splitu

Hands on radionica: **Biopsija mekih tkiva usne šupljine**





## PRILOG 1

### OBAVIJEST ZA ISPITANIKU

Poštovani,

ovime Vas pozivamo na sudjelovanje u znanstvenom istraživanju koje se provodi na Odjelu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split, nastavne baze Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (studij Dentalne medicine), pod naslovom „Procjena povezanosti salivarnog kortizola,  $\alpha$ -amilaze, interleukina-6 s psihološkim profilom bolesnika s oralnim lihenom planusom i sindromom pekućih usta“.

Svrha je ovog istraživanja ispitati moguća odstupanja koncentracije/aktivnosti kortizola,  $\alpha$ -amilaze i interleukina-6 (IL-6) koji pokazuju promjene psihičkih stanja (npr. stres). Njihove povišene koncentracije/aktivnosti mogu upućivati na pogoršanje simptoma i znakova bolesti na sluznici usne šupljine. To liječniku ukazuje na potrebu uključivanja drugih specijalista u terapiju (npr. psihijatar, psiholog). Bolja kontrola osnovne bolesti i veća kvaliteta života postić će se zajedničkim djelovanjem liječnika više različitih specijalnosti.

S ciljem istraživanja detaljno će Vas upoznati Ana Glavina, dr. med. dent., specijalistica oralne medicine, koja provodi istraživanje u svrhu postizanja doktorata znanosti, i njene mentorice prof. dr. sc. Liborija Lugović Mihić i prof. dr. sc. Dolores Biočina-Lukenda. Liječnice će Vam pružiti sve detaljne i istinite informacije koje Vas zanimaju, kao i svu potrebnu stručnu pomoć.

Sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno je i možete se slobodno i bez ikakvih posljedica povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, što neće utjecati na daljnji tijek liječenja niti na odnos liječnika prema Vama. Vaš identitet će ostati nepoznat javnosti, a podaci će biti poznati samo liječnicama koje provode istraživanje. Prije donošenja odluke o sudjelovanju u istraživanju želimo Vas upoznati zašto se ovo istraživanje provodi i što ono uključuje. Molimo Vas da pažljivo pročitate ovu obavijest.

Oralni lihen planus (OLP) i sindrom pekućih usta (SPU) predstavljaju dvije različite oralne bolesti nepoznatog uzroka, ali ono što ih veže je njihova povezanost sa psihičkim stresom. Kako bi se procijenila povezanost OLP-a i SPU-a sa psihološkim stanjem bolesnika (npr. stres), iz uzoraka sline će se analizirati koncentracije/aktivnosti kortizola,  $\alpha$ -amilaze i IL-6. Skupljanje sline je brza i jednostavna dijagnostička metoda, dobro prihvaćena i ne predstavlja dodatan stres za bolesnika. Analiza kortizola,  $\alpha$ -amilaze i IL-6 iz uzoraka sline vrlo dobro odražava njihove vrijednosti iz krvi. Psihološki testovi (DASS-21; OHIP – CRO 14) koristit će se za dodatnu procjenu psihološkog stanja i kvalitete života bolesnika s OLP-om i SPU-om.

U istraživanju će sudjelovati 60 bolesnika s potvrđenom dijagnozom OLP-a, 60 bolesnika s dijagnozom primarnog SPU-a i 40 do 60 zdravih ispitanika kontrolne skupine. Od svih će se ispitanika uzeti anamnestički podaci, popis lijekova i duljina trajanja bolesti. Isti specijalist oralne medicine (istraživač) obaviti će klinički pregled usne šupljine svih ispitanika. Pregled će se obaviti stomatološkim zrcalom pod odgovarajućim svjetlom u stomatološkoj jedinici. Tri dana prije uzimanja uzoraka sline sve će se ispitanike zamoliti da se suzdržavaju od intenzivne fizičke aktivnosti i psihološkog napora. Sve ispitanike će se zamoliti da se suzdržavaju od jela, pića, pušenja i pranja zubi 90 minuta prije postupka uzorkovanja. Uzorak sline skupit će se između 9 i 10 sati ujutro kako bi se izbjegle dnevne varijacije. Kod fertilnih žena slina će se skupljati za vrijeme prve faze menstrualnog ciklusa, brojeći od prvog dana menstruacije.

Neposredno prije uzimanja uzorka sline svi ispitanici će isprati usnu šupljinu vodom i zatim pričekati 10 minuta do uzimanja uzorka. Ispitanicima s OLP-om, SPU-om i kontrolnim ispitanicima skupit će se približno 2,00 do 2,50 ml sline u graduiranim epruvetama (*Salivette*) koristeći se „metodom pljuvanja.“ Kod „metode pljuvanja“ ispitanik će skupljati slinu u ustima 60 sekundi, a potom ju ispljunuti u graduiranu epruvetu. Postupak će se ponavljati daljnjih deset minuta. Ispitanici neće koristiti nikakve materijale za poticanje lučenja sline. Uzorci će odmah biti poslani u laboratorij i uskladišteni na  $-20^{\circ}\text{C}$  dok ne budu upotrijebljeni u svrhu istraživanja. Kod svakog ispitanika isključit će se povišene vrijednosti kortizola drugog uzroka. Pritom će se koristiti elektrokemiluminiscenca (ECLIA) metoda na uređaju Roche/Hitachi cobas c e801 Systems reagensima istog proizvođača za određivanje serumskog kortizola u

Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split. Uzorci sline koji budu sadržavali krv bit će isključeni iz istraživanja.

Lokalni i sistemski čimbenici kod bolesnika s primarnim SPU-om uklonit će se određivanjem protoka sline te nalazima kompletne krvne slike (KKS), serumskog željeza, folne kiseline, vitamina B12 i glukoze u krvi (GUK). Za procjenu jakosti boli i/ili pečenja koristit će se vizualno analogna ljestvica (VAS, eng. Visual Analogue Scale) (0 = bez boli/pečenja, 100 = najgora moguća bol/pečenje) kod bolesnika s OLP-om i SPU-om. Mjesto lezija kod bolesnika s OLP-om i područje boli/pečenja oralne sluznice kod bolesnika sa SPU-om zabilježit će se prema shemi Svjetske zdravstvene organizacije. Svim ispitanicima izmjerit će se krvni tlak prije uključivanja u istraživanje.

Psihičko stanje svakog ispitanika procijenit će se skalom depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21 – Depression, Anxiety, Stress Scale; Lovibond & Lovibond, 1995). Skala se sastoji od 21 čestice kojima se nastoje procijeniti tri negativna emocionalna stanja, odnosno razina depresivnosti, anksioznosti i stresa u proteklih tjedan dana. Čestice su formulirane u obliku tvrdnji koje se procjenjuju na ljestvici Likertovog tipa od 0 (uopće se nije odnosilo na mene) do 3 (gotovo u potpunosti ili većinu vremena se odnosilo na mene). Kvaliteta života procijenit će se hrvatskom verzijom upitnika Oral Health Impact Profila, a bolesnici će odgovarati na 14 pitanja, zaokružujući jedan od ponuđenih odgovora: 0–nikad, 1–gotovo nikad, 2–povremeno, 3–često, 4–vrlo često. Možete odbiti odgovoriti na bilo koje pojedinačno pitanje iz psiholoških testova.

U istraživanju ćemo koristiti dijagnostičke metode (klinički pregled usne šupljine, skupljanje sline, psihološki testovi) koje ne nose rizik za bolesnika. Moguća korist za bolesnika je postizanje bolje kontrole osnovne bolesti i veće kvalitete života uključivanjem drugih specijalista u terapiju (npr. psihijatar, psiholog).

Istraživanje ne donosi materijalnu korist niti je praćeno novčanom naknadom za ispitanika niti za istraživača.

Zahvaljujemo Vam na suradnji.

**Istraživač:**

Ana Glavina, dr. med. dent., specijalistica oralne medicine

E-mail: [glavina2014@gmail.com](mailto:glavina2014@gmail.com)

**Mentorice:**

1) prof. dr. sc. Liborija Lugović Mihić

Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Sestre milosrdnice i Katedra za dermatovenerologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

E-mail: [liborija@gmail.com](mailto:liborija@gmail.com)

2) prof. dr. sc. Dolores Biočina-Lukenda

Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i Stomatološka poliklinika Split, Split, Hrvatska

E-mail: [dlukenda@mefst.hr](mailto:dlukenda@mefst.hr)

## PRILOG 2

### 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 svrhu i postupke istraživanja.
  3. Suglasan/suglasna sam s tim da se u svrhu dijagnostike i liječenja moje bolesti provede pregled usne šupljine i uzme uzorak sline te da se isti koriste za ovo istraživanje.
  4. Razumijem da je moje sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno te da se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po moje zdravlje ili nastavak liječenja u ovoj ustanovi.
  5. Pristajem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. istraživačica i njene mentorice. Suglasan/suglasna sam s tim da će nalazi mojih pretraga biti poznati samo liječnicama i meni, biti povjerljivi, a moj identitet zaštićen od javnosti.
  6. Suglasan/suglasna sam s tim da se rezultati istraživanja koriste u znanstvene svrhe i objavljuju u znanstvenim časopisima.
  7. Suglasan/suglasna sam s eventualno potrebnom sekundarnom uporabom moje stomatološke/medicinske dokumentacije i/ili bioloških uzoraka.
  8. Upoznat/upoznata sam s tim da ovo istraživanje nije profitabilno i da ne donosi materijalnu korist niti za jednu stranu.
  9. Pristajem u ovome istraživanju sudjelovati dobrovoljno i ne potražujem nikakvu novčanu naknadu.
  10. Pristajem da član moje obitelji/skrbnik bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.
  11. Potvrđujem da sam sve navedeno dobro razumio/razumjela te da pri punoj svijesti i svojevrijedno potpisujem svoju suglasnost za sudjelovanjem u ovome istraživanju.
- \*Za maloljetne osobe suglasnost potpisuje roditelj ili skrbnik/zakonski zastupnik.

Ime i prezime ispitanika/staratelja: \_\_\_\_\_

Potpis: \_\_\_\_\_

Ime i prezime (štampano): \_\_\_\_\_

Kontakt (telefon i/ili e-mail): \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

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

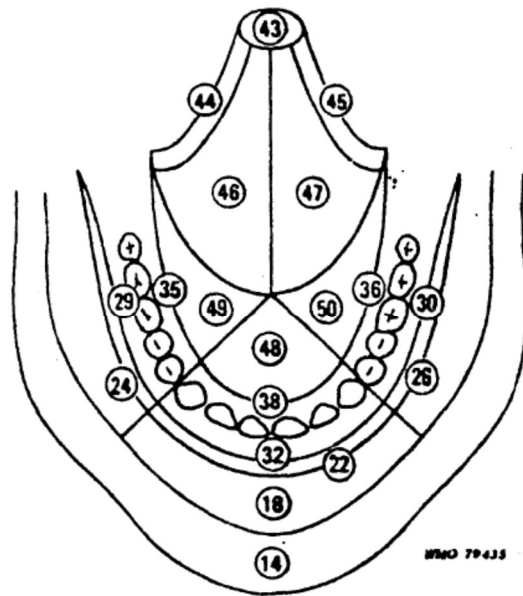
Istraživač: Ana Glavina, dr. med. dent., specijalistica oralne medicine

Potpis: \_\_\_\_\_

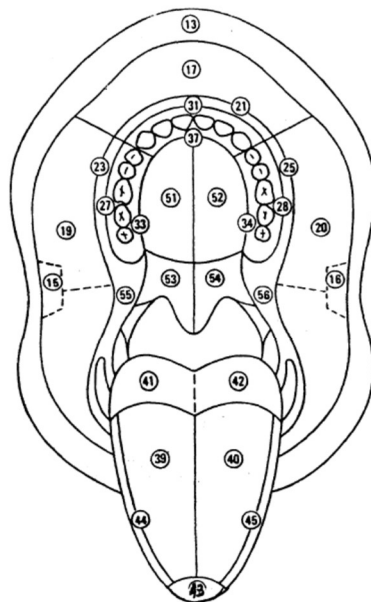
Ime i prezime (štampano): \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

PRILOG 3



Slika 1. Topografska shema sluznice usne šupljine prema WHO (154)



Slika 2. Topografska shema sluznice usne šupljine prema WHO (154)



## PRILOG 4

### **DASS-21 (DASS-21 – Depression, Anxiety, Stress Scale; Lovibond & Lovibond, 1995)**

Pažljivo pročitajte navedene tvrdnje i zaokružite broj uz svaku od njih koji pokazuje koliko se navedena tvrdnja odnosi na Vas (tijekom proteklog tjedna).

Brojevi znače sljedeće:

0 – uopće se nije odnosilo na mene

1 – odnosilo se na mene u određenoj mjeri ili neko vrijeme

2 – odnosilo se na mene u većoj mjeri ili dobar dio vremena

3 – gotovo u potpunosti ili većinu vremena se odnosilo na mene

1. Bilo mi je teško smiriti se.	0	1	2	3
2. Sušila su mi se usta.	0	1	2	3
3. Uopće nisam mogao/la doživjeti neki pozitivan osjećaj.	0	1	2	3
4. Doživio/la sam teškoće s disanjem (npr. ubrzano disanje, gubitak daha bez fizičkog napora).	0	1	2	3
5. Bilo mi je teško započeti aktivnosti.	0	1	2	3
6. Bio/la sam sklon/a pretjeranim reakcijama na događaje.	0	1	2	3
7. Doživljavao/la sam drhtanje (npr. u rukama).	0	1	2	3
8. Osjećao/la sam se jako nervozno.	0	1	2	3
9. Zabrinjavale su me situacije u kojima bih mogao/la paničariti ili se osramotiti.	0	1	2	3
10. Osjetio/la sam kao da se nemam čemu radovati.	0	1	2	3
11. Osjetio/la sam da postajem uznemiren/a.	0	1	2	3
12. Bilo mi je teško opustiti se.	0	1	2	3

13. Bio/la sam potišten/a i tužan/a.	0	1	2	3
14. Nisam podnosio/la da me išta ometa u onome što sam radio/la.	0	1	2	3
15. Osjetio/la sam da sam blizu panici.	0	1	2	3
16. Ništa me nije moglo oduševiti.	0	1	2	3
17. Osjetio/la sam da ne vrijedim mnogo kao osoba.	0	1	2	3
18. Događalo mi se da sam bio/la prilično osjetljiv/a.	0	1	2	3
19. Bio/la sam svjestan/na rada svog srca bez fizičkog napora (npr. osjećaj preskakanja i ubrzanog rada srca).	0	1	2	3
20. Bio/la sam uplašen/a bez opravdanog razloga.	0	1	2	3
21. Osjetio/la sam kao da život nema smisla.	0	1	2	3

## PRILOG 5

### Upitnik o zadovoljstvu pacijenata OHIP – CRO14

Molimo Vas da sljedeća 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 <b>poteškoća pri izgovaranju riječi</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
2. Jeste li osjetili ili <b>osjećate neugodan okus</b> zbog problema sa zubima, ustima čeljustima?	
3. Jeste li imali ili imate <b>jake bolove u ustima</b> ?	
4. Je li Vam bilo ili Vam je <b>nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
5. Jeste li bili svjesni da vaši zubi, usta, čeljust „postoje“ (Jeste li razmišljali o njima?)?	
6. <b>Osjećate li tjeskobu</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
7. Smatrate li da Vam je <b>prehrana nezadovoljavajuća</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
8. Jeste li morali <b>prekidati obrok</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
9. Je li vam se <b>teže opustiti</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
10. Jeste li se osjetili imalo neugodno zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
11. Jeste li bili <b>razdražljivi prema drugima</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
12. Jeste li imali <b>problema u obavljanju svakodnevnih poslova</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	

<b>13.</b> Smatrate li da Vam <b>život pruža manje zadovoljstva</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	
<b>14.</b> Je li Vam se dogodilo da <b>uopće ne funkcionirate</b> zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima?	