

Dijagnostički značaj određivanja kortizola u uzorku sline

Matošić, Nina

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:656687>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-31**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Nina Matošić

**DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA KORTIZOLA
U UZORKU SLINE**

Završni rad

Split, 2023.godina

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Nina Matošić

**DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA KORTIZOLA
U UZORKU SLINE**

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING
CORTISOL IN SALIVA SAMPLE**

Završni rad/Bachelor's Thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Daniela Šupe-Domić

Split, 2023.godina

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Preddiplomski studij Medicinsko-laboratorijska dijagnostika

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: Doc.dr.sc. Daniela Šupe-Domić

Dijagnostički značaj određivanja kortizola u uzorku sline

Nina Matošić, 0346010899

Sažetak:

Cilj: Cilj ovog rada je istražiti razliku u koncentraciji kortizola u slini između bolesnika s dijagnozom OLP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika te vidjeti postoji li razlika u koncentraciji salivarnog kortizola između muškaraca i žena.

Materijali i metode: Materijal koji se koristio u analizi je uzorak sline. Istraživanje se sastojalo od 60 ispitanika. Njih 30 imalo je oralni linchen planus (OLP), dok je drugih 30 bilo kontrolna skupina. Prikupljeni su uzorci sline i analizirani su imunokemijskom ELISA metodom. Iz dobivenih podataka napravljena je statistička analiza.

Rezultati: U ovom istraživanju uspoređena je koncentracija salivarnog kortizola između dvije skupine ispitanika te razlika u koncentraciji po spolu. Napravljena je njihova usporedba i dobivena je slabo pozitivna korelacija.

Zaključak: Statistička analiza pokazala je da nema značajne razlike u koncentracijama kortizola OLP bolesnika i kontrolne skupine te da postoji slaba povezanost.

Ključne riječi: kortizol; salivarni kortizol; salivarna amilaza; OLP

Rad sadrži: 36 stranica, 3 tablice, 12 slika i 30 referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav povjerenstva za obranu:

1. Doc.dr.sc. Daniela Šupe-Domić
2. Doc.dr.sc. Esma Čečuk Jeličić
3. Doc.dr.sc. Sendi Kuret

Datum obrane: x rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split

University Department of Health Studies

Bachelor Study of Medical laboratory diagnostics

Scientific area: Biomedicine and health

Scientific field: Clinical medical sciences

Supervisor: Doc.dr.sc. Daniela Šupe-Domić

Diagnostic significance of determining cortisol in saliva sample

Nina Matošić, 0346010899

Summary:

Objectives: The main goal of this work is the difference in the concentration of cortisol in the saliva of patients diagnosed with OLP compared to the control group of the investigated subjects and see if there is a difference in salivary cortisol concentration between men and women.

Material and methods: The material used in the analysis of the image sample. The survey consisted of 60 respondents. 30 of them had oral lichen planus (OLP), while the other 30 were the control group. Saliva samples were collected and analyzed by immunochemical ELISA method. A statistical analysis was made from the obtained data.

Results: In this study, the concentration of salivary cortisol was compared between two groups of subjects and the difference in concentration by gender. Their comparison was made and a slightly positive correlation was obtained.

Conclusion: Statistical analysis showed that there is no significant difference in cortisol concentrations of OLP patients and control groups and that there is a weak connection.

Key words: cortisol; salivary cortisol; salivary amylase; OLP

Thesis contains: 36 pages, 3 tables, 12 figures and 30 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Doc.dr.sc. Daniela Šupe-Domić
2. Doc.dr.sc. Esma Čečuk Jeličić
3. Doc.dr.sc. Sendi Kuret

Defense date: September x, 2023.

Sadržaj

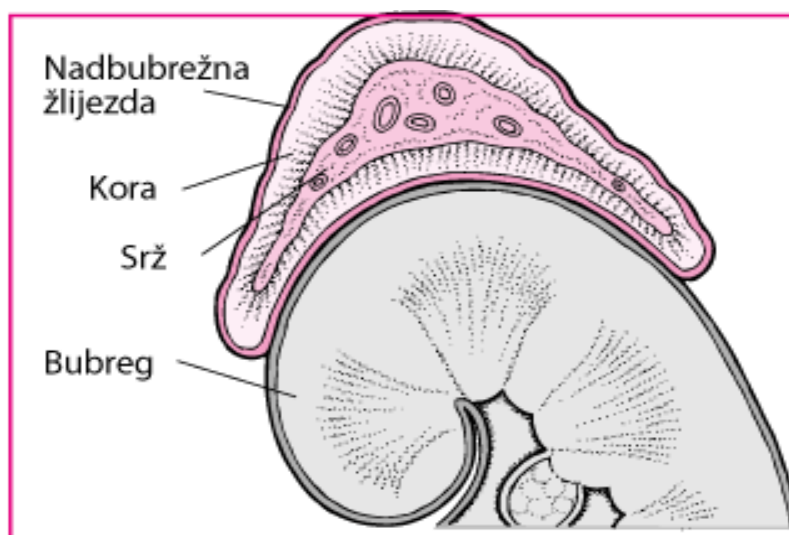
1. UVOD.....	1
1.1. KORA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE.....	1
1.1.1. Kortikosteroidi.....	2
1.2. KORTIZOL.....	3
1.2.1. Biosinteza kortizola	4
1.2.2. Metabolizam kortizola.....	5
1.2.3. Cirkadijalni ritam lučenja kortizola.....	6
1.2.4. Regulacija izlučivanja kortizola	7
1.3. POREMEĆAJI SUSTAVA HPA OSI	8
1.3.1 Hiperfunkcija.....	9
1.3.2. Hipofunkcija.....	9
1.4. VRSTE UZORAKA I METODE ZA ANALIZU KORTIZOLA	10
1.4.1. Određivanje kortizola u slini	11
1.5. AMILAZA	12
1.6. LICHEN PLANUS	13
1.6.1. Patogeneza OLP-a	14
1.6.2. Liječenje od OLP-a.....	14
2. CILJ RADA.....	15
3. MATERIJALI I METODE.....	16
3.1. ISPITANICI.....	16
3.2. UZIMANJE UZORAKA	17
3.3. METODE.....	18
4. REZULTATI.....	20
4.1. OBILJEŽJA ISPITANIKA	20
4.2. USPOREDBA VRIJEDNOSTI KORTIZOLA IZMEĐU OLP BOLESNIKA I KONTROLNE SKUPINE	22
5. RASPRAVA.....	24
6. ZAKLJUČAK	26
7. LITERATURA	27
8. ŽIVOTOPIS	31

1. UVOD

1.1. KORA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Nadbubrežna žlijezda jest parenhimatozni organ. Sastoji se od kore i srži. Srž nadbubrežne žlijezde izlučuje noradrenalin i adrenalin, dok kora izlučuje više različitih hormona koji se dijele u tri skupine; mineralokortikoide, glukokortikoide te spolne hormone. Aldosteron jest glavni mineralokortikoid, a zadaća mu je regulacija koncentracije kalija i natrija u tjelesnim tekućinama. Glavni glukokortikoid je kortizol, a njihova je uloga u reguliranju metabolizma hranjivih tvari. Treća skupina su spolni hormoni. Ženski spolni hormoni su estrogen i progesteron, dok je muški spolni hormon testosteron.(1)

Kora nadubrežne žlijezde se sastoji od zone fascikulate, zone glomeruloze i zone reticularis. Zona fascikulata luči kortizol, kortikosteron te androgene i estrogene pod utjecajem adrenokortikotropnog hormona. Zona glomeruloza izlučuje aldosteron u slučaju da je povišena razina kalija i angiotenzina II. Zona reticularis izlučuje glukokortikoide, estrogen, androstendion te dehidroepiandrosteron, androgen koji se u drugim tkivima pretvara u testosteron.(2)

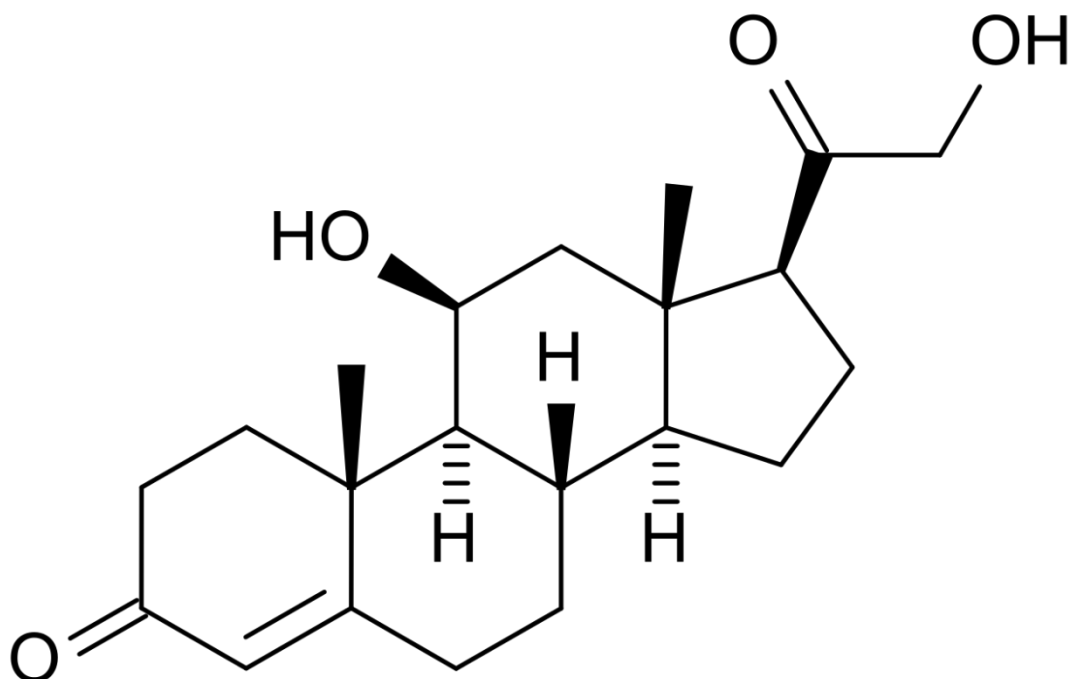


Slika 1. Bubreg i nadbubrežna žlijezda

Izvor: https://www.hemed.hr/Uploads/1/11527/11906/END_adrenal_glands_b_hr.gif

1.1.1. Kortikosteroidi

Adenokortikotropni hormon (ACTH) se luči iz adenohipofize uz djelovanje hipotalamusa te potiče nadbubrežnu žlijezdu na stvaranje hormona čiji je zajednički naziv kortikosteroidi. Postoji više vrsta kortikosteroida, iako su strukturno jako slični razlikuju se po fiziološkom djelovanju. Reguliraju metabolizam ugljikohidrata, vode i soli. Glavna podjela im je prema procesu na koji djeluju, a dijele se na mineralokortikoide i glukokortikoide. Svaki kortikosteroid ima 21 C atom, sadrži dvostruku vezu koja se nalazi između C-4 i C-5 atoma, također imaju ketonsku skupinu na atomu C-3 te na atomu C-17 imaju postrani lanac koji je u β - položaju. Glukokortikoidi na tom atomu u α - položaju sadržavaju i OH- skupinu te njihov C-11 atom sadrži ketonsku skupinu. Na C-10 i C-13 atomu se nalaze metilne skupine, osim kod aldosterona koji umjesto metilne skupine ima aldehidnu skupinu na C-13. (3)



Slika 2. Kemijska struktura kortizola

Izvor: <https://neuromedikus.com/kortizol/>

1.2. KORTIZOL

Kortizol je steroidni hormon. Glavni je predstavnik glukokortikoida, a njegov prekursor je molekula kolesterola. Izlučuje ga kora nadbubrežne žlijezde iz zone retikularis i zone fascikulate. Os hipotalamus- hipofiza- nadbubrežna žlijezda (HPAC) regulira sintezu i izlučivanje kortizola. Obuhvaća kontrolu kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) u hipotalamusu, ACTH u adenohipofizi te kortizola u kori nadbubrežne žlijezde. (4)

U krvi je najveći dio hormona vezan za transkortin (CBG, eng. corticosteroid binding protein), dio je vezan i za serumski albumin, a najmanji dio je slobodan i biološki aktivan. Kortizol ima različite učinke na brojne funkcije u tijelu. (5)

Kortizol povećava koncentraciju glukoze u krvi kada je to potrebno. Djeluje na jetru, mišiće, gušteraču te masno tkivo. Stimulira glukoneogenezu, lipolizu i proteolizu te tako podiže koncentraciju glukoze, dok sintezu glikogena i iskorištavanje glukoze u stanicama smanjuje. Također posjeduje imunološku funkciju, djeluje na imunološki sustav tako što potiskuju stvaranje antitijela B limfocita te za vrijeme upale sprječavaju odlazak neutrofila.(6)

Neutrofilu se infiltriraju na mjesto upale prateći signale kemokina i citokina koji se oslobađaju iz mastocita i endotelnih stanica. Glukokortikoidi sprječavaju migraciju neutrofila potiskujući ekspresije molekula stanične adhezije te mehanizmima koji sadrže pojačanu regulaciju anti-apoptotskih proteina sprječavaju apoptozu neutrofila. (28)

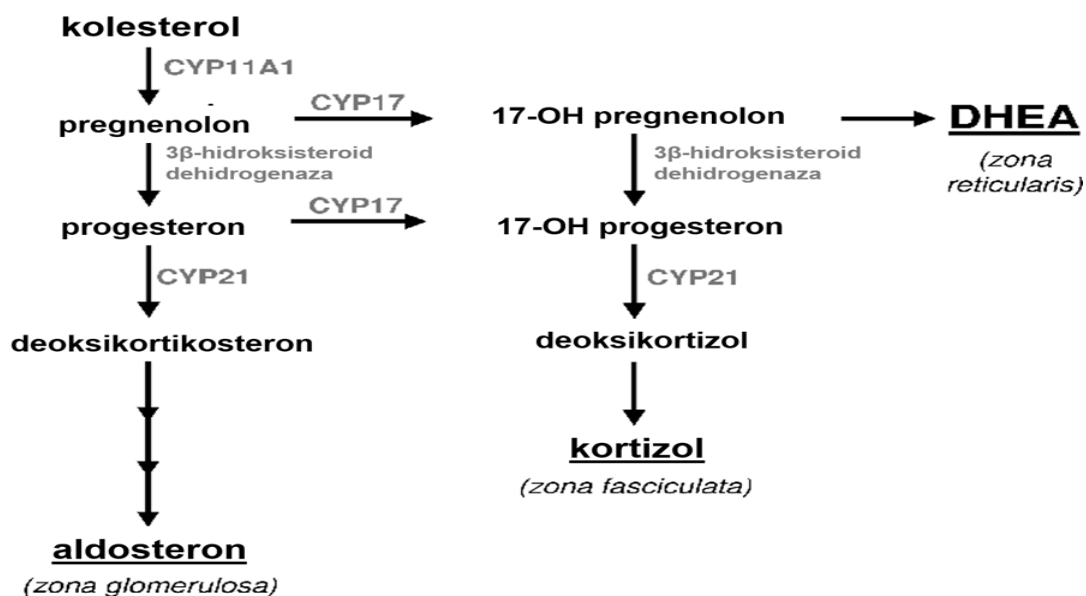
Neophodan je u održavanju homeostaze i predstavlja odgovor HPAC osi na stresne događaje. Čovjek svakodnevno reagira na vanjske i unutrašnje stresore, što dovodi do toga da hipotalamus aktivira HPAC os te dovodi do otpuštanja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. (7)

Tijekom stresa djeluje tako što smanjuje procese upale kako bi zaštitilo moguće oštećenje organskih sustava te smanjuje lučenje različitih hormona, među kojima su hormon koji stimulira folikule (engl. *follicle-stimulating hormone*, FSH), luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*, LH), hormon koji stimulira štitnu žlijezdu (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) i hormon rasta (engl. *growth hormone*, GH). U stanju

stresa kortizol djeluje i na druge organe. Na krvne žile djeluje tako što povećava krvni tlak, na bubrege retencijom vode i soli, dok na mišiće razgradnjom proteina i posljedično atrofijom. Zaključno kortizol ima dvostruku ulogu, djeluje i imunosupresivno i protuupalno. (8)

1.2.1. Biosinteza kortizola

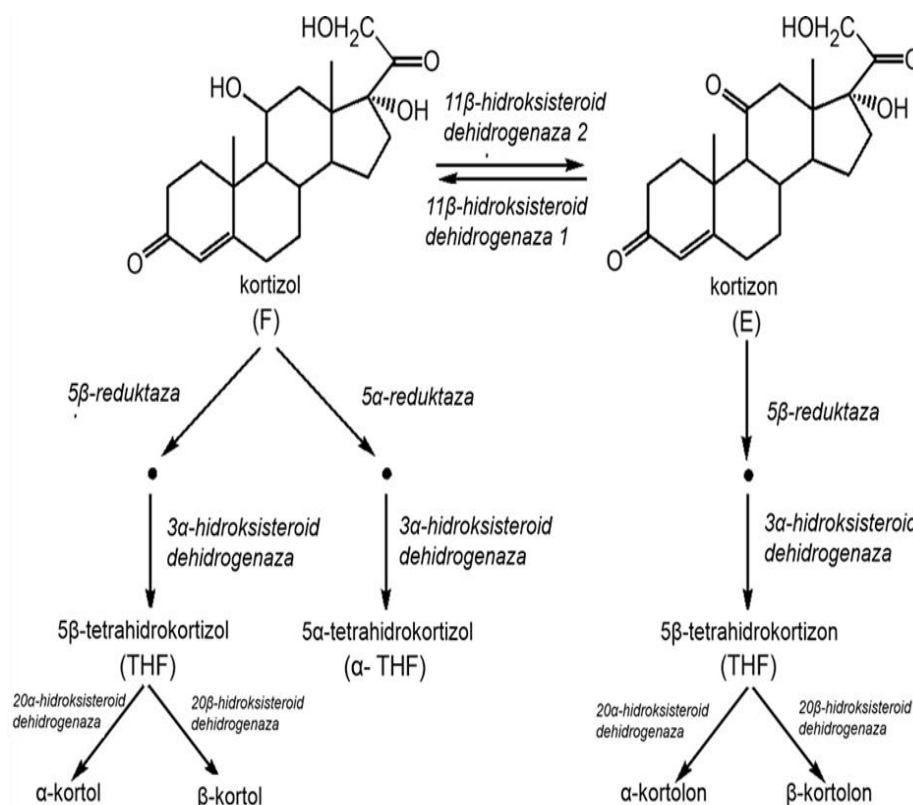
Preteča nastanka hormona kore nadbubrežne žlijezde je kolesterol. Kolesterol s unutarnje na vanjsku stranu mitohondrija prenosi steroidni akutni regulatorni protein (StAR). Hidroksilacijom kolesterola na atomu C-20 i atomu C-22 dolazi do nastanka pregnenolona. On prelazi u 17-hidroksipregnenolon uz djelovanje enzima citokroma P₄₅₀c17(17 α -hidroksilaza). 17-hidroksipregnenolon zajedno s pregnenolonom prelaze u 17-hidroksiprogesteron i progesteron uz djelovanje izomeraze i 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenaze. Nakon toga dolazi do prelaska u deoksikortikosteron tj. deoksikortizol, djelovanjem citokrom P₄₅₀c11 (11 β -hidroksilaza). Kortizol nastaje iz deoksikortizola. (3)



Slika 3. Sinteza hormona kore nadbubrežne žlijezde

1.2.2. Metabolizam kortizola

Metabolizam kortizola obavlja se većinom u jetri, a manjim dijelom u probavnom sustavu i bubrezima. Konjugira se i metabolizira u nekoliko inaktivnih oblika. Događa se enzimska redukcija dvostruke veze između dvaju C atoma (C-4 i C-5) te nastaju stereoizomeri tetrakortizol ili tetrakortizon. Enzimi dehidrogenaze i reduktaze sudjeluju u metabolizmu steroidnih hormona. Krajnji produkti metabolizma su kortol iz tetrakortizola i kortolon iz tetrakortizona. Većina kortizola i kortizona konjugira se sa sumpornom i glukuronskom kiselinom i u mokraći izlučuje kao konjugat. (3)



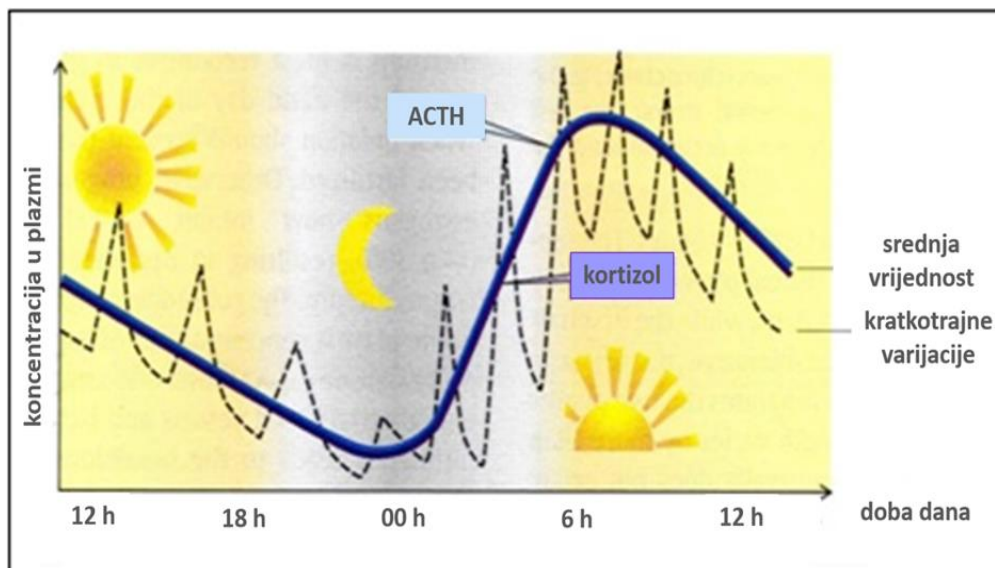
Slika 4. Razgradnja kortizola i metabolita kortizona

1.2.3. Cirkadijalni ritam lučenja kortizola

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda regulira cirkadijalni ritam lučenja glukokortikoidnih hormona. Cirkadijalni ritam lučenja kortizola pojavljuje se između 1,5 i 3. godine života, odnosno nije prisutan od rođenja. Značajke cirkadijalnog ritma su visoke razine kortizola pri buđenju i njegov velik porast 30-45 minuta nakon buđenja. To se ujedno i zove odgovor kortizola na buđenje (engl. *cortisol awakening response*, CAR). Tijekom dana koncentracija kortizola pada (cirkadijalno smanjenje kortizola, engl. *diurnal cortisol slope* ili *decline*, DCS ili DCD) te tako priprema organizam za spavanje, a najniža je navečer oko 24 sata. Istraživanja su pokazala da se koncentracija prije spavanja, izmjerena oko 23 sata, može se koristiti i za rezultat ukupnog lučenja kortizola tijekom 24 sata jer barem djelomično odražava ukupnost izlučenog kortizola. (9)

Koncentracija kortizola može narasti nakon obroka, ali to je prolazno. Važno je spomenuti da uz cirkadijalni postoji i ultradijalni ritam koji se na njega nadovezuje. U stanjima bez stresa, razine kortizola imaju manje pravilan ultradijalni ritam praćen kratkim intervalima pulsa od 90 do 120 minuta. (10), (11)

Kod ultradijalnog ritma, razine kortizola ujutro također su veće nego kod ostatka dana, što dovodi do pripreme organizma za nastavak dnevnih aktivnosti. Najniže koncentracije kortizola bit će za vrijeme spavanja između 22h i 4h jer je smanjena aktivnost osi HPAC. Kod cirkadijalnog ritma, koncentracija kortizola za vrijeme konzumiranja obroka za ručak će narasti, dok kod istog obroka za večeru razina kortizola će biti smanjena ili će razina ostati nepromijenjena. Također, kod fizičke aktivnosti i intenzivnog vježbanja uočen je porast razine kortizola u 7 h ujutro, dok navečer između 19 h i ponoći postoji porast, ali je znatno manji. Obrazac lučenja sličan ovom također se dao primijetiti i kod testova simultane supresije gdje je proveden eksperiment u prvoj polovici sna sa kortikotropin-oslobađajućim hormonom (CRH) i vazopresinom. (12)

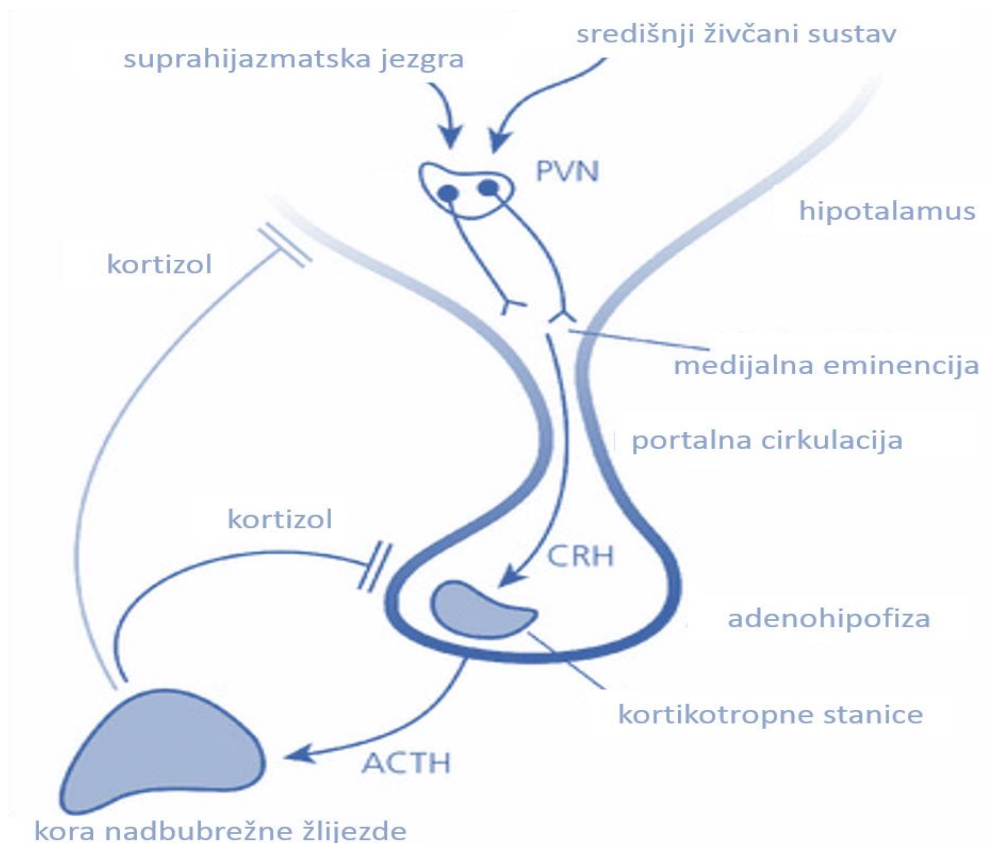


Slika 5. Cirkadijalni i ultradijalni ritam lučenja kortizola i ACTH

Izvor: <https://iceps.edu.rs/wp-content/uploads/2018/07/Nadbubre%C5%BEne-%C5%BElezde.pdf>

1.2.4. Regulacija izlučivanja kortizola

Suprahijazmatska jezgra (SCN) se smatra najbitnijim unutarnjim čimbenikom kontrole cirkadijalnog ritma. Glavna zadaća SCN-a jest sinkroniziranje unutarnjih bioloških procesa s promjenom ritma između dana i noći. Paraventrikularna jezgra hipotalamusa (PVN) prima cirkadijalne impulse iz središnjeg živčanog sustava i suprahijazmatske jezgre. Iz dijela PVN-a izlučuje se CRH, on potiče prednji režanj hipofize na izlučivanje ACTH. On potom potiče svoje endokrino djelovanje u kori nadbubrežne žlijezde, preciznije u zoni retikularis i zoni fascikulata te stimulira sintezu i lučenje kortizola. Kortizol dopijeva u centralnu cirkulaciju i odlazi u ciljna tkiva. Kortizol regulira rad HPAC osi i djeluje mehanizmom negativne povratne sprege, smanjuje sintezu i izlučivanje kako ACTH-a, tako i CRH-a. (3), (13)



Slika 6. Regulacija aktivnosti HPAC osi

Izvor:<https://journals.plos.org/plosbiology/article/figure/image?size=large&id=10.1371/journal.pbio.1001341.g001>

1.3. POREMEĆAJI SUSTAVA HPA OSI

Bolesti kore nadbubrežne žlijezde mogu se podijeliti na hiperfunkciju gdje dolazi do prekomjernog izlučivanja hormona ili hipofunkciju gdje je lučenje hormona kore nadbubrežne žlijezde smanjeno. Do povećane funkcije može dovesti poremećaj u nadbubrežnoj žlijezdi, povećano izlučivanje ACTH-a iz hipofize ili ektopično izlučivanje ACTH-a iz tumora koji se ne nalaze u hipofizi. Kod smanjene funkcije kore nadbubrežne žlijezde postoje primarna i sekundarna hipofunkcija. Primarna ili Addisonova bolest događa se zbog propadanja kore nadbubrežne žlijezde, dok se sekundarna javlja kao posljedica ozljede ili infekcije hipotalamo-hipofinog područja. (14)

1.3.1 Hiperfunkcija

Cushingov sindrom primarna je endokrinološka bolest koju karakterizira povećano izlučivanje kortizola koji se javlja zbog prisustva karcinoma ili adenoma kore nadbubrežne žlijezde. Javljaju se simptomi hiperglikemije, hipertenzije, centralni tip debljine gdje se maso tkivo nakuplja na vratu, trupu i licu, neuropsihijatrijski poremećaji te povećana razgradnja bjelančevina koja dovodi do stvaranja ljubičasto-plavih strija na trbuhu. (15)

Cushingova bolest sekundarna je endokrinopatija u kojoj iz bazofilnog adenoma hipofize pojačano luči ACTH. To dovodi do obostrane hiperplazije nadbubrežne žlijezde i prekomjernog lučenja kortizola. Lučenje ACTH u Cushingovoj bolesti ne regulira se negativnom povratnom spregom zbog toga što hormon luče stanice adenoma, samim tim prekomjerno lučenje kortizola ne sprječava lučenje ACTH. (15)

1.3.2. Hipofunkcija

Kod hipofunkcije kore nadbubrežne žlijezde Addisonova bolest je stečena primarna endokrinopatija. Posljedica je oštećenja kore nadbubrežne žlijezde upalnim ili autoimunskim procesima, što dovodi do smanjenog lučenja svih hormona te posljedično smanjeno djelovanje aldosterona i kortizola. Najčešći uzrok bolesti je autoimuna destrukcija. Prisutna je hiponatrijemija, hiperkalijemija te arterijska hipotenzija. Povećano lučenje ACTH-a, zbog smanjenog lučenja kortizola, dovodi do pojave tamno pigmentirane kože i sluznice. (16)

Kao posljedica smanjenog lučenja ACTH javlja se sekundarni hipokortizam. Smanjeno je lučenje svih hormona hipofize, kortizola i androgenih hormona. Izlučivanje mineralokortikoida ostaje na relativno normalnoj razini jer su oni regulirani renin-angiotenzin II sustavom. (16)

1.4. VRSTE UZORAKA I METODE ZA ANALIZU KORTIZOLA

Kortizol se može određivati u mokraći, slini i krvi. Kortizol i metaboliti kortizola 17-hidroksikortikosteroid (17-OHCS) i 17-ketosteroid nekad prije određivali su se u urinu kemijskim metodama, dok se danas koriste kompetitivne imunokemijske metode s neradioaktivnim obilježivačima. Novije metode omogućavaju nam određivanje slobodnog kortizola u mokraći te se danas smatraju najboljom pretragom za hiperkortizolizam. (3)

Određivanje kortizola u mokraći pogodno je kada se želi vidjeti i koncentracija njegovih metabolita uz koncentraciju slobodnog kortizola. (18) Također jedna od prednosti je dobra procjena slobodnog hormona te koncentracije kortizola koja se izlučuje noću, što je važno za neke bolesti kao što je posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), jer je tu dnevno izlučivanje normalno. (17)

Kortizol u mokraći ranije se mjerio fluorimetrijski, dok se sada koristi kemiluminiscentni test (CLIA) te enzimski imunometoda (EIA). Međutim, potrebna je ekstrakcija slobodnog kortizola prije analize zbog prisutnosti metabolita kortizola. Također se može mjeriti i metodom kromatografije uz poboljšanje specifičnosti određivanja kortizola. (18)

Mjerenje kortizola u različitim vrstama uzoraka ima kliničku korisnost. Kod određivanja serumskog kortizola određuje se ukupna frakcija kortizola, serumski ukupni kortizol (STC), globulin i kortizol koji se veže na proteine plazme kao što je transkortin. Kako bi se odredio i procjenio cirkadijalni ritam lučenja kortizola, što je ujedno i jedan od prvotnih testova u procjeni poremećaja HPA osi, vrijednosti u serumu mu se određuju ujutro, navečer i po noći. (19)

1.4.1. Određivanje kortizola u slini

Ljudska slina vodena je otopina bez boje, okusa i mirisa, kojoj se pH kreće od 6 do 7. Sastoji se od brojnih elektrolita, kao što su natrij, fosfati, kalij, kalcij, magnezij i bikarbonati. Uz elektrolite, nalaze se imunoglobulini, enzimi, urea, amonijak i proteini. Vrlo je razrijeđena tekućina, gdje je većina sastojaka voda (skoro 99%). Izlučuju je submandibularna, sublingvalna i parotidna žlijezda, koje spadaju u velike žlijezde slinovnice, te više manjih žlijezda slinovnica kao što su bukalne, nepčane i labijalne. (20)

Glavne žlijezde proizvode više sline od manjih, ali manje su važne zbog svoje zaštitne uloge. Dnevni protok sline otprilike varira između 1 i 1,5 L. U žlijezdama slinovnicama nalaze se acinarne, mioepitelne i stanice kanalnog sustava. Vrstu sekreta, koji proizvode žlijezde, određuju acinarne stanice. Postoji serozni sekret kojeg proizvode parotidne žlijezde, mukozni koji nastaje iz manjih žlijezda i miješani sekret kojeg proizvode submandibularna i sublingvalna žlijezda. (21)

Mjerenje kortizola u slini pouzdana je pretraga kod određivanja aktivnosti HPA osi jer se uzorci sline mogu dobiti neinvazivno i bez stresa kojeg može izazvati venepunkcija i prikupljanje 24 satne mokraće. (22)

Uzimanje sline jednostavan je postupak i nije potrebno obučeno medicinsko osoblje, dok je krv infektivniji materijal te može lakše doći do prijenosa infektivnih bolesti. Određivanje kortizola u slini odražava njegovu slobodnu frakciju jer on pasivnom difuzijom prelazi u slinu. Dio kortizola pretvara se u kortizon, pa je stoga koncentracija slobodnog kortizola manja nego serumskog za 30ak%. Kortizol u slini stabilan je i do 7 dana na sobnoj temperaturi i moguće je uzimati uzorak u bilo koje vrijeme. (19)

Lažno povećanoj koncentraciji kortizola u slini može biti uzrok kontaminacija krvlju prilikom sakupljanja te pušenje ili konzumiranje hrane netom prije uzimanja sline. Zbog toga je bitno izbjegavati prikupljanje sline 30 minuta nakon jela ili pranja zubi. (18)

1.5. AMILAZA

Amilaza je enzim koji razgrađuje škrob na manje molekule ugljikohidrata, zastupljen je u gotovo svim oblicima živih bića, od mikroorganizama do sisavaca. Postoje tri vrste amilaze : α , β i γ , a razlikuju se prema tome gdje razgrađuju veze molekule škroba. α -amilazu proizvode žlijezde slinovnice i pH joj iznosi od 6,7-7. β -amilaze se nalaze u plijesnima, biljkama, bakterijama i kvascima te njihov optimalni pH je između 4,0-5,0. Glavna zadaća γ -amilaza kidanje je glikozidnih veza u kiselim sredinama, a pH im iznosi oko 3,0. (23)

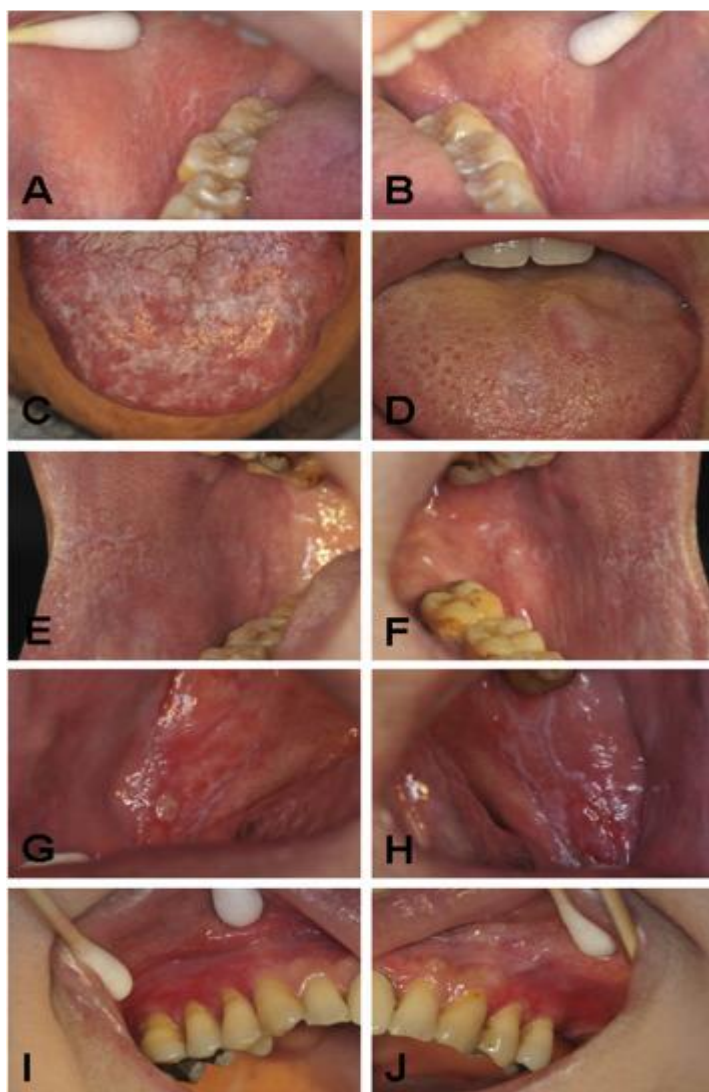
Ptialin ili salivarna amilaza je probavni enzim i on svojim djelovanjem na složene ugljikohidrate doprinosi nutritivnom statusu organizma. Osnovna fiziološka uloga usne šupljine je usitnjavanje hrane žvakanjem, miješanje sa slinom te gutanje kako bi se hrana potisnula u jednjak i želudac. Alfa-amilazama, čija je zadaća cijepanje glikozidne veze između molekule glukoze na položaju 1:4, u molekulama amiloze i amilopektina uz ptialin pripada i amilaza gušterače. Razgradnja ugljikohidrata djelovanjem ptialina može se nastaviti i u želucu, ali ne dugo zbog kiselosti želučanog soka. (24)

U slini se nalaze i enzimi i hormoni čija je aktivnost i koncentracija povezana s aktivacijom mnogih sustava. Autonomni živčani sustav regulira izlučivanje sline. Kod odgovora organizma na stres, salivarna amilaza se smatra jednim od bioloških pokazatelja stupnja adrenergične aktivnosti. Dokazano je da se koncentracija amilaze u slini povećava značajno u stresnim okolnostima. (24)

1.6. LICHEN PLANUS

Mnoge bolesti mogu se manifestirati u usnoj šupljini. Mogu se javiti promjene strukture usne šupljine ili kao popratni simptomi neke druge bolesti koji se manifestiraju u usnoj šupljini. (25)

Oralni lichen planus (OLP) je autoimuna i kronična upalna bolest oralne sluznice. Postoji šest vrsta OLP-a: retikularni, papularni, erozivni, nalik plaku, bulozni i ulcerativni. Najčešće zahvaća desne, jezik i bukalnu sluznicu. Bolesnici s OLP-om nekad razvijaju i popratne kožne i genitalne lezije.



Slika 7. Šest tipova OLP-a

Izvor: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0929664618300524-gr1.jpg>

Isprepletene bijele linije karakteristika su retikularnog OLP-a koji se nalazi na slici A i B. Najčešće zahvaća dorzalnu površinu jezika (slika C), gdje se može javiti i OLP nalik na plak kao na slici D, i bilateralno bukalnu sluznicu. Usporedno s retikularnim, na sluznici usne šupljine u obliku papula javlja se papularni OLP. (slika E i F). Erozivni OLP karakteriziraju bijele zrakaste strije na periferiji kao na slici G i H. (26)

1.6.1. Patogeneza OLP-a

OLP je autoimuna kronična bolest koja je posredovana T-limfocitima. Antigen-specifični i antigen-nespecifični mehanizmi uključeni su u patogenezu Linchen Planusa. Kod antigen-specifičnog mehanizma, langerhansove stanice i keratinociti prezentiraju antigene pomoćničkim i citotoksičnim T limfocitima. Citotoksični T-limfociti potiču apoptozu bazalnih keratinocita što rezultira propadanjem bazalnih epitelnih stanica koje se nalaze u lezijama OLP-a. Degranulacija mastocita i oslobađanje faktora nekroze tumora α (TNF- α) dio je antigen nespecifičnog mehanizma. TNF- α pomaže T-stanicama da migriraju u izvanstanični matriks, uništava se bazalna membrana i dolazi do migracije citotoksičnim T-limfocita u epitel OLP lezija. (26)

1.6.2. Liječenje od OLP-a

Liječenje ovisi o simptomima i vrsti lezije. U slučaju da nema osjeta boli i peckanja nakon konzumiranja različite vrste hrane, lezije nije potrebno odmah liječiti. Bolesnici s erozivnim OLP-om uglavnom imaju simptome upale i javlja se bol prilikom unosa hrane te je tada potrebno liječenje lijekovima. (26)

Iako je OLP benigna bolest, u 1,4% slučajeva može doživjeti malignu transformaciju, češće se pojavljuje u žena, a čimbenici rizika su ulceracija i mjesto lezije na jeziku. (27)

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je istražiti razliku u koncentraciji kortizola u slini između bolesnika s dijagnozom OLP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika te vidjeti postoji li razlika u koncentraciji salivarnog kortizola između muškaraca i žena.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. ISPITANICI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 60 ispitanika koji su bili podijeljeni u dvije skupine. 30 bolesnika imalo je potvrđenu OLP-a, dok je ostalih 30 zdravih ispitanika predstavljalo kontrolnu skupinu. U skupinu bolesnika s OLP-om njih 20 imalo je erozivni oblik bolesti, a ostalih 10 neerozivni oblik bolesti. Kontrolna skupina sastojala se od nasumice odabranih pacijenata koji su došli radi rendgenskog snimanja zuba u Odjel stomatološke rtg dijagnostike Stomatološke poliklinike Split. Svakom ispitaniku se objasnio protokol istraživanja te je nakon potpisivanja informiranog pristanka, bio uključen u istraživanje. Istraživanje je trajalo dvije godine 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 njezinim naknadnim izmjenama i dopunama.

3.2. UZIMANJE UZORAKA

Kako bi istraživanje uspjelo ispitanike se zamolilo da se suzdržavaju od psihičkog napora i teže fizičke aktivnosti tri dana prije uzimanja uzorka sline. Ispitanike se također zamolilo da se suzdržavaju od jela, pića i pranja zubi 90 minuta prije postupka uzorkovanja. Kako bi se izbjegle dnevne varijacije, slina se sakupljala ujutro između 9 i 10 sati. Ispitanicima su dane upute da se udobno smjeste s glavom blago nagnutom prema naprijed. Neposredno prije uzimanja uzorka sline svi ispitanici su isprali usnu šupljinu vodom kako bi se izbjegla kontaminacija iz drugih izvora, i zatim su pričekali 10 minuta do uzimanja uzorka. Rečeno im je da progutaju slinu neposredno prije početka skupljanja. Kontrolnim ispitanicima i ispitanicima s OLP-om se sakupilo približno 2.00 do 2.50 ml sline u graduiranim epruветama (*Salivette*) koristeći „metodu pljuvanja“. U „metodi pljuvanja“, ispitanik je skupljao slinu u ustima 60 sekunda, a potom ju je ispljunuo u graduiranu epruветu. Taj postupak se ponavljao sljedećih 10 minuta.



Slika 8. *Salivette* epruвета za prikupljanje sline

Izvor: https://www.sarstedt.com/fileadmin/user_upload/99_Broschueren/Englisch/156_Salivette_GB_0813.pdf

3.3. METODE

Uzorci sline su dostavljeni u Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku, KBC Split, potom su se centrifugirali na 1,500 x g tijekom pet minuta. Nakon toga jastučić se odbacio, a *Salivette* su uskladištene na -20°C dok nisu bile upotrijebljene u svrhu istraživanja. Na dan određivanja koncentracije salivarnog kortizola, uzorci koji su prethodno bili zamrznuti ostavljeni su na sobnoj temperaturi 30 minuta. Zatim su se centrifugirali pet minuta na 1,500 x g. Koncentracija salivarnog kortizola se analizirala imunokemijskom ELISA metodom reagensima tvrtke EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck (Germany)).



Slika 9. Uređaj Elysis Duo

Izvor:<https://mediwellenterprise.com/image/cache/data/Products/Elysis%20Duo-500x500.png>

Donja granica osjetljivosti koncentracije salivarnog kortizola testirana od strane proizvođača je 0.15 ng/ml, a linearnost je 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 su analizirani na uređaju Elysis Duo (Human, Wiesbaden, Njemačka) prema upotrebama proizvođača. Statistička obrada rezultata izvršena je statističkim paketom Statistica. Vrijednost dobivenih rezultata statistički je značajna ako je $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. OBILJEŽJA ISPITANIKA

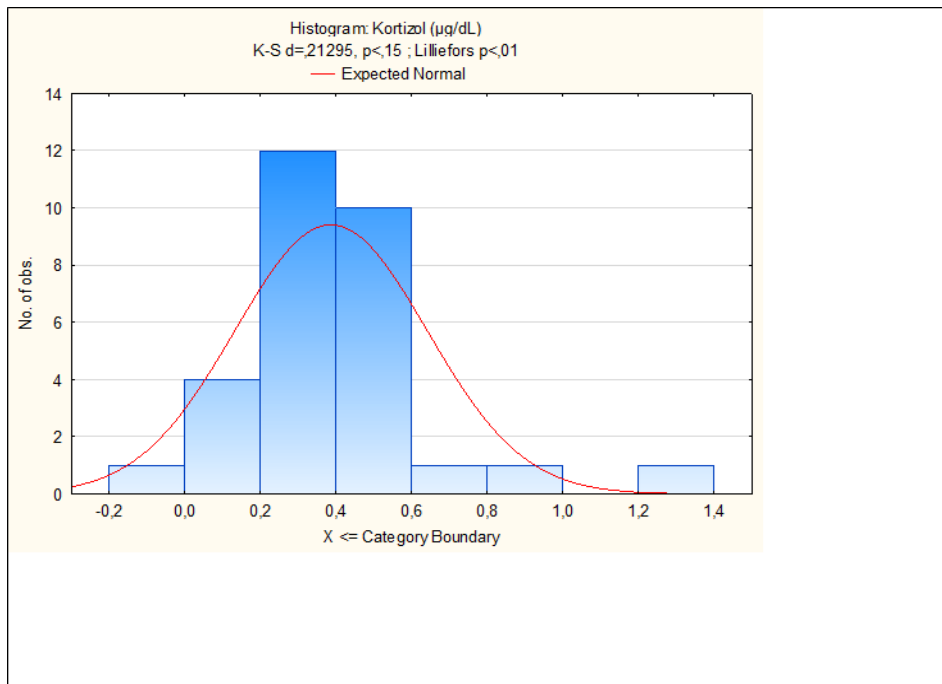
U Tablici 1. prikazane su osnovne demografske karakteristike, spol i dob ispitanika. Kontrolna skupina je po dobi bila podudarna skupini bolesnika s OLP-om ($p=0,265$). Srednja vrijednost dobi ispitanika bila je 62,0 godina. Od ukupnog broja ispitanika, više je sudjelovalo ženskih nego muških osoba ($p=0,197$). Sveukupno je bilo 20% muških i 80% ženskih ispitanika.

Tablica 1. Razlike u spolu i dobi ispitanika

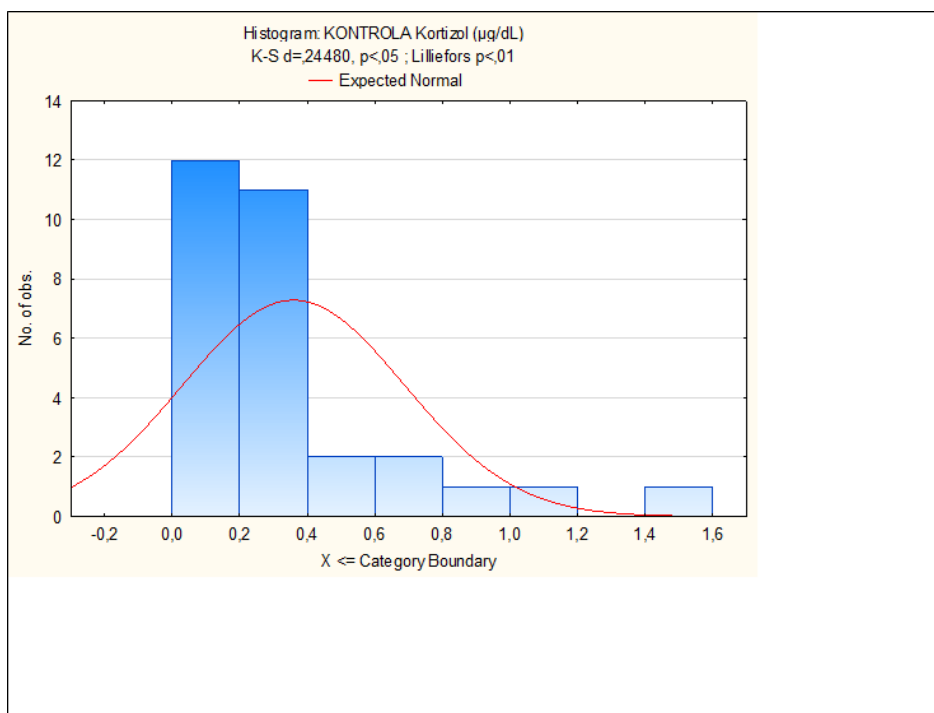
	Ispitivani uzorak N = 60	OLP skupina N = 30	Kontrolna skupina N = 30	p-vrijednost
Spol (N, %)				
Muškarci	12 (20,0)	8 (26,7)	4 (13,3)	0,197*
Žene	48 (80,0)	22 (73,3)	26 (86,7)	
Dob (godine)	62,0 (52,0-70,0)	63,0 (51,5-70,5)	61,0 (52,0-65,0)	0,265**

*hi-kvadrat test ** Studentov t-test

Na slici 10. i 11. prikazana su dva histograma, jedan za distribuciju koncentracija OLP bolesnika (slika 10.), a drugi prikazuje distribuciju salivarnih koncentracija kortizola kontrolnih ispitanika (slika 11.). Distribucija u bolesnika s OLP-om je normalna što možemo zaključiti po crvenoj liniji u obliku zvona. Dok je distribucija u kontrolnih ispitanika pozitivno asimetrična jer je crvena linija pozicionirana više u lijevo.



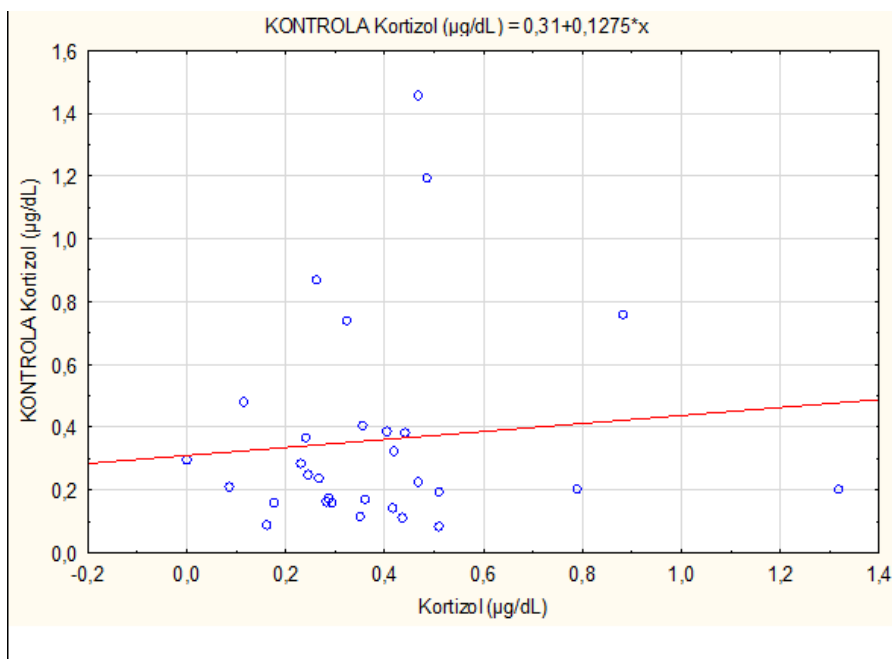
Slika 10. Histogram bolesnika s OLP-om



Slika 11. Histogram kontrolne skupine

4.2. USPOREDBA KONCENTRACIJA KORTIZOLA IZMEĐU OLP BOLESNIKA I KONTROLNE SKUPINE

Raspršeni grafikon (eng. Scatter plot) prikazuje vezu između dvije varijable. Prikazuje se povezanost između koncentracija salivarnog kortizola u bolesnika i kontrolnih ispitanika. Analiza je dala jednadžbu $y=0,31+ 0,1275*x$, nagib pravca iznosi 0,1275, a presjecište pravca 0,31. Scatter plot graf prikazuje odstupanja od linearnosti variranja oko pravca i objašnjava korelaciju koja je matematički dobivena i iznosi $r=0,099$. Korelacija je značajna na $p< 0,05$, pozitivna je, ali je jako slaba. Može se zaključiti da postoji slaba povezanost između dvije skupine.



Slika 12. Scatter plot graf usporedbe OLP bolesnika i kontrolne skupine

Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u salivarnoj koncentraciji kortizola između OLP bolesnika i kontrolne skupine ($p=0,718$) (Tablica 2.).

Tablica 2. Procjena značajnosti razlika između OLP bolesnika i kontrolne skupine ispitanika T- testom

	Sredina (OLP)	Sredina (KONTROLA)	p- vrijednost*
OLP kortizol vs. KONTROLA kortizol	0,387 ± 0,255	0,359367±0,329	0,718148

*Studentov t-test

Testiranjem bolesnika s OLP-om po spolu se također utvrdilo da nema statistički značajne razlike u koncentraciji kortizola u slini. Dobivena je p-vrijednost veća od 0,05 (p=0,0963)(Tablica 3.)

Tablica 3. Procjena značajnosti razlika između žena i muškaraca kod bolesnika s OLP-om

	Sredina (Žene)	Sredina (Muškarci)	p-vrijednost*
Žene vs. Muškarci	0,3402 ± 0,1854	0,5153± 0,3737	0,0963

*Studentov t-test

T

5. RASPRAVA

Kortizol je steroidni hormon koji se iz sline može dobiti potpuno bezopasno i bez stresa te je jedna od najpouzdanijih metoda mjerenja kortizola upravo iz sline, za koju ne treba posebno znanje i vještina. Međutim, postoje i neki nedostaci kao što su kontaminacija uzorka krvlju ili konzumacija hrane prije prikupljanja uzorka. U ovom istraživanju cilj je bio istražiti postoji li razlika u koncentraciji kortizola u bolesnika s OLP-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika u uzorku sline.

U istraživanju je sudjelovalo sveukupno 60 ispitanika, njih 30 imalo je OLP, dok je drugih 30 ispitanika bilo zdravo. Sudjelovalo je više ženskih nego muških osoba čija je dob bila prosječno 62,0 godine. Nakon što su se prikupili i obradili salivarni uzorci, radila se statistička obrada dobivenih podataka. Za povezanost između dvije ispitivane skupine koristio se Scatter plot, a za provjeru jesu li podatci normalno distribuirani koristio se histogram. Analiza pomoću Scatter plota dala je jednadžbu $y = 0,31 + 0,1275x$ te korelacija je iznosila $r = 0,099$. Korelacija se odnosila na intenzitet i smjer povezanosti varijabli. Dobilo se da je korelacija slabo pozitivna, što bi značilo da OLP bolesnici i kontrola imaju isto kretanje, odnosno porastom vrijednosti kod OLP skupine raste i vrijednost koncentracija salivarnog kortizola u kontrolnoj skupini. Statističkom analizom t- testa, pokazalo se kako je tu p-vrijednost veća od 0,05 te da nije statistički značajna te kako nema veće razlike u aritmetičkim sredinama ove dvije ispitivane skupine. Analizom t- testa bolesnika s OLP-om po spolu također se utvrdilo da nema statistički značajne razlike ($p = 0,0963$). S obzirom na statističku analizu te usporedbu ove dvije skupine, možemo zaključiti da postoji slaba povezanost u koncentraciji kortizola između te dvije ispitivane skupine te da nema statistički značajne razlike u salivarnoj koncentraciji kortizola između zdravih i bolesnika s OLP-om, te muških i ženskih ispitanika.

U istraživanju koje je proveo B.Shah sa suradnicima rezultati nisu bili istoznačni rezultatima naše studije. Tu je razina kortizola u bolesnika s OLP-om u više od 50% ispitanika bila povišena u odnosu na normalnu razinu. To se ne slaže s našim rezultatima, ali smatramo da je razlog toga što su ti pacijenti bili povezani s depresijom i ankcioznošću. (29)

Rezultati istoznačni našima nisu bili ni u istraživanju kojeg su proveli P.Karhikeyan i N. Aswaht. Rezultati te studije pokazali su da bolesnici s OLP-om imaju više razine kortizola od kontrolne skupine, to se ne slaže s našim rezultatima. Mislimo da je tog zbog uključenog malog broja ispitanika i da bi rezultati bili drugačiji kada bi njih više sudjelovalo. (30)

6. ZAKLJUČAK

Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje kortizol, hormon koji je neophodan za održavanje ravnoteže u organizmu. Kortizol posjeduje brojne funkcije kao što je povećanje koncentracije glukoze, imunološka funkcija i odgovor na stresne događaje. Koncentracija se može izmjeriti u krvi, mokraći i slini. U ovom istraživanju uspoređena je koncentracija salivarnog kortizola između dvije skupine ispitanika te između spolova. Jedna skupina ispitanika imala je jednaku bolest OLP, dok je druga bila zdrava. Statistička analiza pokazala je da nema značajne razlike u koncentracijama između te dvije skupine i kod spolova te da postoji slaba povezanost.

7. LITERATURA

- (1) Bajek S., Bobinac D., Jerković R., Malnar D., Marić I. Sustavna anatomija čovjeka. Rijeka: *Medicinski fakultet u Rijeci* 2007.
- (2) Guyton A.C., Hall J.E. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: *Medicinska naklada*, 2012.
- (3) Čvorišćec D., Čepelak I. Ur. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: *Medicinska naklada*, 2009.
- (4) Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25480800; PMCID: PMC4324701.
- (5) Sertić J. i sur. Klinička kemija i molekularna dijagnostika. Zagreb: *Medicinska naklada*, 2008.
- (6) Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30855827.
- (7) Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015 Apr;48(4):209-16. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.275. PMID: 25560699; PMCID: PMC4436856.
- (8) Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1711-23. doi: 10.1056/NEJMra050541. PMID: 16236742.
- (9) Golden SH, Sánchez BN, Wu M, Champaneri S, Diez Roux AV, Seeman T, Wand GS. Relationship between the cortisol awakening response and other features of the diurnal cortisol rhythm: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11):2720-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.06.032. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23890985; PMCID: PMC3812410.
- (10) Qian X, Droste SK, Lightman SL, Reul JM, Linthorst AC. Circadian and ultradian rhythms of free glucocorticoid hormone are highly synchronized between the blood, the

- subcutaneous tissue, and the brain. *Endocrinology*. 2012 Sep;153(9):4346-53. doi: 10.1210/en.2012-1484. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22822164; PMCID: PMC3480985.
- (11) Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci*. 2010 Jun 7;277(1688):1627-33. doi: 10.1098/rspb.2009.2148. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20129987; PMCID: PMC2871854.
- (12) Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol*. 1997 Jun;9(6):479-84. doi: 10.1046/j.1365-2826.1997.00605.x. PMID: 9229358.
- (13) Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009 Jan;200(1):3-22. doi: 10.1677/JOE-08-0415. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18971218.
- (14) Utiger R.D.. Adrenal gland. *Encyclopedia Britannica*, 24 Jun. 2023. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/adrenal-gland>.
- (15) Gamulin S., Patofiziologija za visoke zdravstvene škole. Zagreb: *Medicinska naklada*, 2005.
- (16) Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Addison Disease. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28723023.
- (17) Remer T, Maser-Gluth C, Wudy SA. Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Feb;8(2):153-70. doi: 10.2174/138955708783498096. PMID: 18289099.
- (18) El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem*. 2017 May;54(3):308-322. doi: 10.1177/0004563216687335. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28068807.
- (19) Cieszyński Ł, Jendrzewski J, Wiśniewski P, Kłosowski P, Sworczak K. Correlation analysis of cortisol concentration in hair versus concentrations in serum, saliva, and urine. *Endokrynol Pol*. 2020;71(6):539-544. doi: 10.5603/EP.a2020.0058. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32944922.

- (20) Veerman EC, van den Keybus PA, Vissink A, Nieuw Amerongen AV. Human glandular salivas: their separate collection and analysis. *Eur J Oral Sci.* 1996 Aug;104(4 (Pt 1)):346-52. doi: 10.1111/j.1600-0722.1996.tb00090.x. PMID: 8930581.
- (21) Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001 Feb;85(2):162-9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778. PMID: 11208206.
- (22) Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology.* 1989;22(3):150-69. doi: 10.1159/000118611. PMID: 2485862.
- (23) Britannica. The Editors of Encyclopaedia. Amilase. *Encyclopedia Britannica*, 25 Jul. 2023. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/amylase>.
- (24) Vuletić L, Alajbeg I. Salivarna amilaza : više od pomoćnog probavnog enzima?. Sonda [Internet]. 2013 [pristupljeno 29.07.2023.];25.(2):34-38. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/305158>
- (25) Gruden Pokupec JS, Gruden V, Gruden Jr. V. LICHEN RUBER PLANUS AS A PSYCHIATRIC PROBLEM. *Psychiatria Danubina* [Internet]. 2009 [pristupljeno 29.07.2023.];21(4):514-516. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/49603>
- (26) Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematonic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2018 Sep;117(9):756-765. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29472048.
- (27) Hamour AF, Klieb H, Eskander A. Oral lichen planus. *CMAJ.* 2020 Aug 4;192(31):E892. doi: 10.1503/cmaj.200309. PMID: 32753462; PMCID: PMC7828879.
- (28) Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Sep;34(9):518-30. doi: 10.1016/j.tips.2013.07.003. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23953592; PMCID: PMC3951203.
- (29) Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2009 Jul-Sep;20(3):288-92. doi: 10.4103/0970-9290.57361. PMID: 19884710.

(30) Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci.* 2016;58(2):237-40. doi: 10.2334/josnusd.15-0610. PMID: 27349545.

8. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Nina Matošić

Datum i mjesto rođenja: 27.12.2001., Split, Hrvatska

E- mail adresa: ninamatosic2001@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2008.- 2016. Osnovna škola “Manuš” Split

2016.- 2020. Opća gimnazija “Marko Marulić” Split

2023. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija u Splitu, Medicinsko laboratorijska dijagnostika

STRANI JEZICI:

Engleski jezik

Talijanski jezik