

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Ema Saltović

BIOMARKERI U SLINI I KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S  
ORALNIM OČITOVANJIMA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Doktorski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Ema Saltović

BIOMARKERI U SLINI I KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S  
ORALNIM OČITOVANJIMA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Doktorski rad

Mentorica: prof. dr. sc. Miranda Muhvić-Urek, dr. med. dent.

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF MEDICINE

Ema Saltović

SALIVARY BIOMARKERS AND THE QUALITY OF LIFE IN  
PATIENTS WITH ORAL MANIFESTATIONS OF  
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Doctoral thesis

Rijeka, 2024

Mentorica rada: prof. dr. sc. Miranda Muhvić-Urek, dr. med. dent.

Doktorski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,  
pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_ (titula, ime i prezime)

2. \_\_\_\_\_ (titula, ime i prezime)

3. \_\_\_\_\_ (titula, ime i prezime)

4. \_\_\_\_\_ (titula, ime i prezime)

5. \_\_\_\_\_ (titula, ime i prezime)

Rad ima 119 listova.

UDK: \_\_\_\_\_

## **Predgovor**

Istraživanje je provedeno na Klinici za internu medicinu i Klinici za dentalnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka uz potporu projekta Sveučilišta u Rijeci „Orofacijalni poremećaji u bolesnika s autoimunim i kroničnim upalnim bolestima“ (uniri-biomed-18-65), voditeljice prof.dr.sc. Mirande Muhvić Urek.

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Mirandi Muhvić Urek i prof.dr.sc. Brankici Mijandrušić Sinčić na podršci i pomoći u provedbi istraživanja i oblikovanju doktorskog rada.

*Hvala svima mojima na beskrajnoj i bezuvjetnoj ljubavi i podršci.*

## SAŽETAK

**Ciljevi:** Utvrditi povezanost oralnih očitovanja upalnih bolesti crijeva (UBC) s vrstom bolesti, aktivnosti bolesti, vrstom terapije, upalnim markerima iz krvi i stolice, koncentracijama laktoferina i neopterina u slini te kvalitetom života povezanom s oralnim zdravljem. Utvrditi prevalenciju specifičnih i nespecifičnih oralnih promjena, prevalenciju oportunističkih oralnih infekcija u bolesnika na biološkoj terapiji, utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života i koncentraciju salivarnih laktoferina i neopterina u UBC ispitanika.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključen 71 UBC i 71 zdravi kontrolni ispitanik. Ispunili su anamnestički upitnik, upitnik samoprocjene oralnih simptoma i znakova i upitnik samoprocjene utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života. Napravljeni su oralno klinički pregled, obrisak oralne sluznice radi mikrobiološke analize i test lučenja nestimulirane sline. Uzorak sline je korišten za imunoenzimsku analizu koncentracije laktoferina i neopterina.

**Rezultati:** S oralnim očitovanjima se prezentiralo 73,2 % UBC i 22,5 % kontrolnih ispitanika ( $p < 0,001$ ). Viša prevalencija atrofičnog glositisa ( $p = 0,001$ ), bijelo obloženog jezika ( $p = 0,01$ ), protetskog palatitisa ( $p = 0,006$ ), kandidijaze ( $p = 0,003$ ) i hiposalivacije ( $p = 0,000$ ) je zabilježena u UBC ispitanika u odnosu na kontrolne ispitanike. Dva UBC ispitanika su imala specifična očitovanja. UBC ispitanici na anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji su imali višu prevalenciju kandidijaze ( $p = 0,016$ ) u odnosu na kontrolne ispitanike. Nije bilo značajne razlike u samoprocjeni utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života između UBC i kontrolnih ispitanika ( $p = 0,125$ ). Ispitanici s oralnim očitovanjem su imali veći utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života. UBC ispitanici s i bez oralnih očitovanja su imali višu koncentraciju laktoferina u slini u ng/ml ( $p = 0,020$ ) u odnosu na kontrolne ispitanike, ali nije zabilježena značajna razlika u koncentraciji salivarnog neopterina ( $p = 0,969$ ). Pronađena je povezanost hiposalivacije s koncentracijom laktoferina u slini u ng/ml ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,377$ ) i Mayo score indeksom ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,248$ ), atrofičnog glositisa s koncentracijom neopterina u slini u ng/ml ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,392$ ) i utjecajem oralnog zdravlja na kvalitetu života ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,393$ ) te ekfolijativnog glositisa s C-reaktivnim proteinom ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,453$ ).

**Zaključak:** UBC bolesnici imaju učestalije oralne promjene u odnosu na zdrave osobe. Uključenje specijalista oralne medicine u liječenje UBC bolesnika bi doprinijelo ranom prepoznavanju, dijagnostici i liječenju oralnih promjena sa svrhom poboljšanja oralnog zdravlja i njegovog utjecaja na kvalitetu života.

**Ključne riječi:** Biomarkeri; Kvaliteta života; Laktoferin; Neopterin; Oralna očitovanja; Upalne bolesti crijeva; Zdravlje, oralno.

## SUMMARY

**Objectives:** To determine the correlation between oral manifestations (OM) of inflammatory bowel disease (IBD) and disease type, disease activity, type of therapy, blood and faecal inflammation markers, salivary lactoferrin and neopterin concentrations and oral health-related quality of life. To define the prevalence of specific and non-specific OM, the prevalence of oral opportunistic infections in subjects receiving biologic therapy, the impact of oral health on the quality of life and concentrations of salivary lactoferrin and neopterin in IBD subjects.

**Patients and methods:** 71 IBD and 71 healthy control subjects were included in the study. All subjects completed the patients' history questionnaire, a self-assessment questionnaire on oral symptoms and signs, and a self-assessment oral health impact questionnaire. Oral examination, oral swab test and non-stimulated salivary flow rate were conducted. Saliva samples were used for immunoenzyme analysis of lactoferrin and neopterin concentrations.

**Results:** 73.2% of IBD and 22.5% of control subjects have presented with OM ( $p < 0.001$ ). IBD subjects had a higher prevalence of atrophic glossitis ( $p = 0.001$ ), coated tongue ( $p = 0.01$ ), denture palatitis ( $p = 0.006$ ), candidiasis ( $p = 0.003$ ) and hyposalivation ( $p = 0.000$ ) compared to control subjects, while 2 IBD subjects presented with specific manifestations. IBD subjects on anti-TNF $\alpha$  and anti-integrin  $\alpha 4\beta 7$  therapy had a higher prevalence of candidiasis ( $p = 0.016$ ) compared to control subjects. No significant difference was found in self-assessment of oral health impact on the quality of life between groups ( $p = 0.125$ ). Subjects with OM had higher oral health-related quality of life impact. IBD subjects with and without OM had higher concentrations of salivary lactoferrin (ng/ml) compared to control subjects ( $p = 0.020$ ), but no significant difference was found in salivary neopterin concentrations between groups ( $p = 0.969$ ). Hyposalivation was correlated with salivary lactoferrin concentration ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.377$ ) and Mayo score index ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.248$ ), atrophic glossitis was correlated with salivary neopterin concentration ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.392$ ) and oral health-related quality of life ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.393$ ), while exfoliating glossitis was in correlation with C-reactive protein ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.453$ ).

**Conclusion:** IBD patients have more OM than healthy subjects. The involvement of an oral medicine specialist in treating IBD patients could contribute to early recognition, diagnostics, and treatment of OM for oral health improvement and its impact on quality of life.

**Keywords:** Biomarkers; Health, Oral; Inflammatory bowel disease; Lactoferrin; Life Quality; Neopterin; Oral manifestations.

## Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Upalne bolesti crijeva .....	1
1.1.1. Crohnova bolest .....	2
1.1.2. Ulcerozni kolitis.....	3
1.2. Etiologija upalnih bolesti crijeva .....	5
1.3. Klinička slika i dijagnostika upalnih bolesti crijeva.....	6
1.4. Klinička i endoskopska procjena aktivnosti upalnih bolesti crijeva.....	8
1.5. Liječenje upalnih bolesti crijeva.....	9
1.5.1. Prehrana .....	9
1.5.2. Farmakološko liječenje .....	10
1.5.3. Kirurško liječenje.....	11
1.6. Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva .....	11
1.7. Oralna izvan crijevna očitovanja .....	12
1.7.1. Oralna očitovanja Crohnove bolesti.....	15
1.7.2. Oralna očitovanja ulceroznog kolitisa .....	18
1.7.3. Oralna očitovanja obje bolesti .....	18
1.7.4. Oralni simptomi povezani s upalnim bolestima crijeva.....	20
1.8. Oportunističke infekcije u upalnim bolestima crijeva .....	20
1.9. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem.....	21
1.10. Salivarni biomarkeri .....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	24
3. ISPITANICI I METODE.....	25
3.1. Ispitanici .....	25
3.1.1. UBC ispitanici.....	25
3.1.2. Kontrolni ispitanici .....	25
3.2. Metode .....	25
3.2.1. Upitnici .....	25
3.2.2. Oralno klinički pregled i oralni testovi .....	26
3.2.3. Mjerenje aktivnosti bolesti.....	27
3.2.4. Analiza obriska sluznice .....	28
3.2.5. Analiza koncentracije laktoferina i neopterina u slini.....	29
3.3. Etički aspekti istraživanja.....	31
3.4. Statistička obrada podataka .....	31



4. REZULTATI .....	33
4.1. Demografska i klinička obilježja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.....	33
4.2. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova.....	36
4.2.1. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	36
4.2.2. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	38
4.2.3. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika .....	41
4.3. Oralna očitovanja.....	45
4.3.1. Oralna očitovanja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.....	45
4.3.2. Oralna očitovanja CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	48
4.3.3. Oralna očitovanja ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika.....	52
4.4. Oralne oportunističke infekcije .....	57
4.4.1. Oralne oportunističke infekcije UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.....	57
4.4.2. Oralne oportunističke infekcije CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	58
4.4.3. Oralne oportunističke infekcije ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika .....	59
4.5. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života .....	61
4.5.1. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	61
4.5.2. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika .....	62
4.5.3. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika .....	63
4.5.4. Prediktori utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života .....	64
4.6. Salivarni laktoferin i neopterin .....	66
4.6.1. Koncentracija salivarnog laktoferina i neopterina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i kontrolnoj skupini.....	66
4.6.2. Koncentracija salivarnog laktoferina i neopterina ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika .....	70
4.6.3. Prediktori koncentracije salivarnog laktoferina i neopterina .....	72

5. RASPRAVA.....	75
5.1. Oralna očitovanja u UBC bolesnika .....	75
5.2. Oralni simptomi u UBC bolesnika.....	77
5.3. Oralne oportunističke infekcije u UBC bolesnika .....	77
5.4. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem u UBC bolesnika .....	79
5.5. Salivarni biomarkeri laktoferin i neopterin u UBC bolesnika .....	80
6. ZAKLJUČCI .....	82
7. LITERATURA.....	83
Popis slika.....	96
Popis tablica.....	97
Popis pokrata.....	99
Životopis .....	105

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Upalne bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (UBC) je izraz za skupinu bolesti karakteriziranu kroničnim i ponavljajućim upalnim stanjima gastrointestinalnog trakta (GIT), a čine ju Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) [1,2]. Bolesti se razlikuju po lokalizaciji i histološkim obilježjima, iako je moguće značajno preklapanje [3] te je u 10-15 % slučajeva prisutan nedeterminirani kolitis [4]. CB karakterizira transmuralna upala koja, u nekontinuiranom obrascu, može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta, dok je UK karakteriziran upalom limitiranom na sluznicu sa zahvaćanjem ograničenim na kolon, pritom se šireći u kontinuitetu od rektuma prema proksimalno [1], a rijetko bolest ne zahvaća rektum [5]. Tijek bolesti je promjenjiv s varijacijom od blagog oblika s povremenim simptomima do teškog oblika bolesti s posljedičnom hospitalizacijom, kirurškim liječenjem i invaliditetom. UBC često prati relapsno remitirajući tijek bolesti, pri čemu su relapsi karakterizirani simptomima i znakovima upale [2]. Moguća su izvan crijevna očitovanja bolesti u do 50 % bolesnika [6], a mogu prethoditi razvoju crijevnih simptoma [1]. Gotovo svaki organ može biti zahvaćen, dok se najčešće očituju na očima, koži, jetri i zglobovima [7,8], a postojanje jednog izvan crijevnog očitovanja, povećava rizik od nastajanja drugog [7,9]. Patofiziologija izvan crijevnih očitovanja nije u potpunosti poznata, a moguće je da uključuje širenje imunogeno posredovanog odgovora iz crijeva na druge organe, promjene crijevne mikrobiote i predisponirajuće genetske čimbenike [6]. UBC najčešće nastaju u ranoj odrasloj dobi, s mogućnošću nastanka i u ranom djetinjstvu [1,2]. Vršna pojavnost je između 15 i 30 godina [7,8,10], odnosno između 20 i 40 godina života [11]. U međusobnoj usporedbi, vršna pojavnost UK-a se javlja pet do deset godina nakon vršne pojavnosti CB-a. Postoji i sekundarna, manje izražena vršna pojavnost između 60 i 80 godina, ali to obilježje nije ujednačeno prilikom navođenja u istraživanjima [11]. Najčešće se navodi nepostojanje značajne spolne distribucije [7,8,10], međutim zabilježeno je da se godine života, u kojima se javlja UBC, razlikuju po zastupljenosti spolova [11]. Rizik za razvoj CB-a je manji u žena tijekom djetinjstva, a veći u žena nakon adolescencije, dok u UK-u nema značajne razlike u pojavnosti između spolova do 45. godine života nakon koje je viši rizik pronađen u muškog spola [11]. Prevalencija bolesti je viša u razvijenim zemljama, naročito u gradskim područjima, a praćena je porastom incidencije kroz godine [1,2]. U Europi se procjenjuje da 0,2 % populacije boluje od UBC-a, odnosno 1,3 milijuna ljudi. Iznosi prevalencije se razlikuju između zemalja, od 1,5 do 331 CB bolesnika na 100 000 stanovnika te od 2,4 do 432 UK

bolesnika na 100 000 stanovnika. U 2017. godini je ukupna prevalencija UBC-a u zapadnim europskim zemljama iznosila 136,6 na 100 000 stanovnika, dok je u istočnim zemljama iznosila 104,5 na 100 000 stanovnika [11].

### **1.1.1. Crohnova bolest**

Prevalencija CB-a je relativno visoka u razvijenim zapadnim zemljama s procjenom porasta od 4 do 15 % kroz zadnja tri desetljeća [12]. Područja niske prevalencije i incidencije bilježe porast slučajeva usporedno s razvojem regije [13]. Prema zadnjim podacima, incidencija u Europi je u rasponu od 0,4 do 22,8 bolesnika na 100 000 ljudi [11]. Izraženija vršna pojavnost je između drugog i četvrtog desetljeća života [13], dok je nešto manja od 50. do 60. godine života [13,14]. Nema specifične spolne distribucije u odrasloj dobi [13]. Oko 12 % bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu CB-a [13,15]. Patogenezi doprinosi više čimbenika, uključujući genetiku, domaćinov mikrobiom i okolišne čimbenike kao što su pušenje, prehrana [3] i lijekovi (antibiotici, oralni kontraceptivi i nesteroidni protuupalni lijekovi) [16]. Smatra se da je uzrokovana međusobnom interakcijom genetske osjetljivosti, okolišnih čimbenika i crijevne mikroflore koja rezultira nenormalnim imunskim odgovorom i kompromitiranom epitelnom barijerom [13]. Priroda bolesti je poligenetska s više od 100 genskih markera povezanih s CB-om. Uključeni geni sugeriraju da je imunoreaktivnost na crijevne bakterije glavna komponenta rizika za razvoj CB-a. Interakcija između gena i okoliša može pospješiti patogenezu CB-a oštećenjem crijevne sluznice ili poremećajem imunosne obrane čime se povećava izloženost stanica prirodne imunosti crijevnim bakterijama [3]. Lezije u CB-u obuhvaćaju cijelu debljinu crijevne stijenke [8], najčešće zahvaćajući terminalni ileum i kolon [8,13]. Međutim, svi segmenti GIT-a mogu biti zahvaćeni [8,13], od usne šupljine do anusa [8]. U tijeku bolesti, moguće su komplikacije, kao što su apscesi, fistule, suženja [1] i nemogućnost prolaska kroz crijeva zbog odebljanja crijevne stijenke [17]. Upala je tipično segmentalna, asimetrična i transmuralna [13]. Postoji više fenotipova bolesti, uključujući upalni, strikturirajući (suženi) i penetrirajući (fistulirajući) oblik bolesti [14]. Većina bolesnika se prezentira s upalnim fenotipom u vrijeme postavljanja dijagnoze, dok, u tijeku bolesti, polovica bolesnika razvija komplikacije koje često podliježu kirurškoj intervenciji [13]. Bolesnici s CB-om najčešće imaju simptome i do nekoliko godina prije postavljanja dijagnoze, a srednja vrijednost odgođenog postavljanja dijagnoze je 9 do 18 mjeseci od pojave simptoma [3]. Simptomi mogu biti heterogeni i podmukli te njihova klinička prezentacija ovisi o lokalizaciji bolesti, težini upale i fenotipu bolesti [13,14]. Najčešći simptomi su slabost, povišena tjelesna

temperatura, abdominalna bol, proljevaste stolice i gubitak težine [3,16,18], dok je rektalno krvarenje manje učestalo, osim kod zahvaćenosti distalnog kolona [3]. Trećina bolesnika se prezentira s perianalnom bolešću [13]. Tijek bolesti tipično ima periode remisije i relapsa [13,14]. Do 20 % bolesnika se inicijalno prezentiraju s komplikacijama CB-a [3], a do 50 % s izvan crijevnim očitovanjima [13]. Najčešća izvan crijevna očitovanja su enteropatski artritis, sakroileitis, ankilozirajući spondilitis, pioderma gangrenosum, eritema nodosum, uveitis, episkleritis, skleritis, primarni sklerozirajući kolangitis i oralne ulceracije [3]. Dijagnostika CB-a se bazira na kombinaciji prosudbe simptoma te radioloških, endoskopskih i histoloških nalaza. Kliničkim pregledom se procjenjuju znakovi sustavne toksičnosti, malnutricije, dehidracije, anemije i/ili malapsorpcije, a bolesnici se mogu prezentirati s palpabilnom masom u desnom donjem kvadrantu abdomena koja predstavlja zadebljale crijevne vijuge, zadebljani mezenterij ili apsces [13]. Veliki broj CB bolesnika ima znakove trombocitoze [13], anemije, deficijenciju željeza, nisku razinu vitamina D i povišene upalne markere, C-reaktivni protein (CRP), sedimentaciju eritrocita i fekalni kalprotektin [3]. Fekalni kalprotektin je najosjetljiviji *screening* test za UBC, ali može biti negativan u bolesnika s kratkim segmentom bolesti tankog crijeva. U bolesnika sa sustavnim simptomima, crijevnim simptomima i nalazom upale, nužna je endoskopska evaluacija s biopsijama. Glavni nalazi CB-a su diskontinuirana područja upale, karakterizirana ulceracijama, eritemom, edemom i/ili suženjem lumena. Histološki je bolest karakterizirana transmuralnom upalom s poremećajem arhitekture kripta, limfoidnim infiltratima i granulomima [3]. Kronična upala se očituje skraćanjem, atrofijom, grananjem i apscesima kripta, infiltratima limfocita, plazma stanica, granulocita, bazalnom limfocitozom i metaplazijom Panethovih stanica [14].

### **1.1.2. Ulcerozni kolitis**

Prema zadnjim podacima, incidencija UK-a u Europi je u porastu i iznosi od 2,4 do 44 bolesnika na 100 000 stanovnika [11]. U Europi je incidencija u zapadnim i sjevernim zemljama viša u odnosu na istočne zemlje [19], a općenito je viša u razvijenim zemljama i u gradskim područjima [20]. Bolest pokazuje bimodalni obrazac pojavnosti u odraslih osoba s izraženijom vršnom učestalošću između 30. i 40. godine života [19], a manje izraženom između 50. i 70. godine života [20], bez spolne predilekcije [19]. Pozitivna obiteljska anamneza se nalazi u 8-14 % bolesnika [19,21]. Rizični čimbenici za razvoj UK-a jesu genetska osjetljivost, koja je manje izražena, nego u CB-u, i okolišni čimbenici poput prestanka pušenja i lijekova (oralni kontraceptivi, hormonsko nadomjesno liječenje i nesteroidni protuupalni lijekovi) [19,20].

Smatra se da izlaganje rizičnim okolišnim čimbenicima dovodi do neprikladnog imunskog odgovora na komezalne crijevne mikroorganizme u genetski osjetljivih osoba [21]. Bolest je karakterizirana relapsom i remisijom crijevne upale [19,21], a započinje u rektumu s proksimalnim širenjem [19,21,22] po kontinuiranom i cirkumferentnom obrascu [19,21] te može zahvatiti dio ili cijelo debelo crijevo [10]. Lezije u UK-u su ograničene na sluznicu debelog crijeva [8,20], dok se u tankom crijevu ne nalaze [8]. Nastanak simptoma je često podmukao i traje tjednima ili mjesecima [23]. Najčešći simptomi su inkontinencija, tenezam [19], prolijevaste stolice, gubitak na težini, rektalno krvarenje [17], sluz u stolici, slabost, povećana frekvencija pokretljivosti crijeva, noćne defekacije, abdominalni grčevi [19] i bol u donjem lijevom dijelu trbuha [17]. Do 15 % bolesnika se inicijalno prezentira s teškom bolesti [19]. UK se klasificira prema zahvaćenosti kolona u proktitis, lijevostrani kolitis i pankolitis, o čemu ovisi i vrsta simptoma [19,20]. Do 10 % bolesnika s proktitisom i lijevostranim kolitisom se prezentira s paradoksalnom konstipacijom [19,23]. Kliničkim pregledom se palpira mekani abdomen i prisutnost krvi pri rektalnom pregledu [19]. Također, pri kliničkom pregledu je važno ustanoviti postoje li vidljiva izvan crijevna očitovanja [23]. Izvan crijevna očitovanja se javljaju u trećini UK bolesnika [19,24], a četvrtina ih može imati prije postavljanja dijagnoze [19]. Mogu biti prisutna i u neaktivnoj bolesti [24] te mogu zahvatiti gotovo svaki organ ili organski sustav, a najčešće koštani sustav, hepatobilijarni sustav, oko, usnu šupljinu, kožu i hematološki sustav [23]. Najčešća očitovanja su periferni artritis, primarni sklerozirajući kolangitis i pioderma gangrenosum te se češće javljaju, nego u CB-u [19]. Dijagnostika se bazira na kliničkim simptomima, laboratorijskom nalazu, radiološkom nalazu [25], endoskopskom nalazu, histologiji i isključenju drugih dijagnoza [19,20]. Moguća je anemija, deficijencija željeza, leukocitoza i trombocitoza, a hipoalbuminemija je moguća u teškom obliku bolesti. Upalni markeri (CRP i sedimentacija eritrocita) su povišeni u teškom obliku bolesti, a normalni u blagom do umjerenom obliku. Fekalni markeri su u velikoj mjeri specifični za UBC, a tome u prilog ide da niski fekalni kalprotektin upućuje na manje od 1 % vjerojatnosti za dijagnozu UBC-a [19]. Endoskopski nalaz s biopsijama je najpouzdaniji način za postavljanje dijagnoze [19,24]. Očituje se eritemom, gubitkom normalnog vaskularnog izgleda, granularnošću površine, erozijama, frijabilnošću, krvarenjem i ulceracijama. Upala sluznice često ima jasno ograničenje između klinički upalno promijenjene i nepromijenjene sluznice, iako histološki se upala može prikazati i u klinički urednoj sluznici [19]. Histološki su promjene ograničene na sluznični sloj u kontinuiranom uzorku, a tkivo pokazuje akutne i kronične upalne karakteristike [23]. Akutne karakteristike su neutrofilni infiltrati u kriptomama [23], a kronične su poremećaj

arhitekture kripti, skraćivanje kripti, povećani broj limfocita i plazma stanica u lamini propriji, smanjenje mucina te metaplazija Panethovih stanica [19,23].

## **1.2. Etiologija upalnih bolesti crijeva**

Uzrok nastanka UBC-a nije u potpunosti razjašnjen [10,22]. Smatra se rezultatom multifaktorijalne etiologije koja podrazumijeva interakciju genetskih, mikrobioloških, okolišnih i imunskih čimbenika [1], odnosno neprikladan imunski odgovor na okolišne i mikrobiološke čimbenike u genetski predisponiranih pojedinaca [2,7,22]. Iz genetskih analiza je proizašao pronalazak 163 genskih lokusa povezanih s nastankom bolesti [1,2,10,26], od kojih je 110 povezano s obje bolesti, a 30 specifično za CB, odnosno 23 za UK [10,26,27]. Genetske varijacije, povezane s većom osjetljivošću za razvoj CB-a, primarno su povezane s disfunkcijom prirodne imunosti, autofagije i fagocitoze, dok su u UK-u povezane s funkcijom crijevne barijere [10]. Općenito, genetske varijacije uzrokuju disfunkciju imunskog odgovora na crijevnu mikrobiotu [1,2], poremećaje autofagije i prepoznavanja antigena te neravnotežu djelovanja pro- i protuupalnih citokina [22]. Raznolikost i sastav crijevne mikrobiote je važan čimbenik crijevne homeostaze [2]. Smanjena bioraznolikost i/ili neravnoteža u sastavu mikrobiote je povezana s nastankom UBC-a [1,2], a pronađena je u upalom zahvaćenim područjima GIT-a [1]. Propusnost crijevne epitelne barijere je povećana, a njena funkcija poremećena u UBC-u, te zahvaća i mjesta bez aktivne upale [10]. Interakcija crijevnog mikrobioma s genetikom i imunskim sustavom domaćina je važan čimbenik u patogenezi bolesti, međutim, i drugi čimbenici imaju određujuću ulogu u zdravlju i bolesti [28]. Okolišni čimbenici kao prehrana, pušenje, korištenje antibiotika [1, 2], psihološki stres, depresivnost, apendektomija u anamnezi i smanjena koncentracija vitamina D imaju moguću ulogu u razvoju i relapsu bolesti [22]. Autoimune bolesti su češće u populaciji visoko razvijenih područja, što naglašava utjecaj vanjskih okolišnih čimbenika s naglaskom na prehranu i pušenje [17]. Prehrana ima kratkotrajni i dugotrajni učinak na crijevni mikrobiom te time utječe na tijek bolesti [28]. Pušenje je povezano s većim rizikom nastanka CB-a [3], težim tijekom bolesti te većim rizikom korištenja imunosupresiva i kirurških zahvata, dok u bolesnika s UK-om ima zaštitni učinak i povezano je s blažim tijekom bolesti i manjim rizikom za imunosupresivno i kirurško liječenje [18,27,28]. Smatra se da djelovanje antibiotika na crijevni mikrobiom u ranom djetinjstvu mijenja crijevni imunski odgovor i utječe na osjetljivost za razvoj UBC-a [28]. Apendektomija je povezana s većim rizikom nastanka CB-a i, suprotno, manjim rizikom nastanka UK-a [18,29,30]. Deficijencija vitamina D je nalaz u 16-95 % UBC bolesnika i

pridonosi većem riziku za nastanak osteoporoze povezane s UBC-om [18,27,31]. Kronične bolesti su povezane sa psihološkim stresom, depresivnosti, anksioznosti i promijenjenom kvalitetom života. Depresivnost i anksioznost su češće u bolesnika s UBC-om u usporedbi sa zdravom populacijom te su povezane s aktivnošću bolesti, a mogu doprinijeti razvoju bolesti, kao i biti posljedica same bolesti [28].

### **1.3. Klinička slika i dijagnostika upalnih bolesti crijeva**

Klinički simptom opće slabosti, dugotrajni proljevi praćeni bolovima u trbuhu, značajne promjene tjelesne težine i krv i/ili sluz u stolici mogu upućivati na UBC [1,2]. Uz to, postojanje izvan crijevnih simptoma i znakova povezanih s UBC-om i pozitivna obiteljska anamneza, mogu pomoći u postavljanju sumnje na dijagnozu. Rana dijagnostika je od iznimne važnosti radi prevencije teškog oblika bolesti i razvoja komplikacija. U CB-u, odgođena uspostava dijagnoze dovodi do kumulativnog oštećenja crijeva, fibroze i disfunkcije, što je moguće prevenirati ranom dijagnostikom. U UK-u, rana uspostava dijagnoze s učinkovitim liječenjem smanjuje dugoročni rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma i potrebu za kirurškim liječenjem [2]. Dijagnostički testovi obuhvaćaju pregled bolesnika, laboratorijske testove, endoskopsku pretragu (kolonoskopiju) s biopsijama i, ovisno o potrebi, ultrazvuk, magnetsku rezonancu ili kompjuteriziranu tomografiju [1]. Najčešće korišteni laboratorijski testovi su biokemijski testovi krvi s kompletnom krvnom slikom, upalni parametri CRP i sedimentacija eritrocita, elektroliti, jetreni enzimi i testovi uzorka stolice [2,18]. Kompletna krvna slika može otkriti trombocitozu (kao odgovor na upalu), anemiju i leukocitozu. Prisutnost povišenog CRP-a je povezana s kliničkom težinom CB-a, dok je povezanost manja u UK-u, osim u slučaju akutnog teškog kolitisa [18]. CRP slabo korelira s endoskopskim nalazom, a trećina bolesnika s CB-om nema povišene vrijednosti [13]. Povišeni CRP i/ili leukocitoza nisu specifični za UBC i ne razlučuju UBC od kolitisa druge etiologije [18]. Povišene razine fekalnog kalprotektina i laktoferina su osjetljiva metoda dijagnostike UBC-a [23,24], a pozitivno su povezane s endoskopski vidljivom upalom sluznice [23]. Fekalni kalprotektin je protein oslobođen iz neutrofila, s ukupnom osjetljivošću od 0,88 (95% CI, 0,84–0,92) i specifičnošću od 0,79 (95% CI, 0,68–0,87) u UK-u i ukupnom osjetljivošću od 0,87 (95% CI, 0,82–0,91) i specifičnošću od 0,68 (95% CI, 0,58–0,75) u CB-u [32]. Vrijednost fekalnog kalprotektina je povezana s endoskopskom aktivnosti bolesti te se koristi u početnoj dijagnostici, dijagnostici relapsa i praćenju učinka liječenja. Vrijednost fekalnog kalprotektina počinje rasti oko tri mjeseca prije klinički vidljivog relapsa bolesti [18]. Međutim, njime se ne ustanovljuje razlika između



različitih uzroka crijevne upale, stoga se ne može koristiti kao definitivna dijagnostička metoda [19].

Rastuća je potreba za zamjenom invazivne dijagnostike s neinvazivnom, naročito u praćenju mukoznog cijeljenja. Pri procjeni mukoznog cijeljenja, fekalni kalprotektin se pokazao točnijim pokazateljom od CRP-a [18]. Uz njega, i drugi markeri su istraživani u svrhu dijagnostike UBC-a, kao što su fekalni laktoferin i fekalni neopterin [33]. Fekalni laktoferin pokazuje ukupnu osjetljivost od 0,81 (95% CI, 0,64–0,92) i specifičnosti od 0,82 (95% CI, 0,61–0,93) za procjenu aktivnosti UK-a i ukupnu osjetljivosti od 0,82 (95% CI, 0,73–0,88) i specifičnosti od 0,71 (95% CI, 0,63–0,78) za procjenu aktivnosti CB-a [33,34]. Uz fekalni kalprotektin, fekalni laktoferin može, s viskom pouzdanošću, odrediti prisutnost endoskopski vidljive upale [32]. U povezanosti s endoskopskom aktivnosti bolesti, fekalni laktoferin pokazuje bolje rezultate u odnosu na CRP [35]. Fekalni neopterin se prezentira kao pouzdani marker s mogućnošću identificiranja UBC bolesnika s aktivnim lezijama crijevne sluznice i slične je točnosti kao fekalni kalprotektin u predviđanju i praćenju oštećenja crijevne sluznice. Fekalni kalprotektin i fekalni neopterin pokazuju slične rezultate predviđanja endoskopske aktivnosti bolesti u CB bolesnika (74 %) i u UK bolesnika (88 %, odnosno 90 %). Koncentracija fekalnog neopterina je više povezana s endoskopskim rezultatima u UK-u, nego u CB-u [36].

Za pouzdanu dijagnozu UBC-a, potrebna je ileokolonoskopija s minimalno dva uzorka biopsije iz upaljenih regija [18]. Endoskopski nalaz u CB-u su segmentalna upala, aftoidne, longitudinalne i vijugave ulceracije [13] koje se nalaze uz klinički urednu sluznicu [14]. Vijugave ulceracije prošarane s nodularnom, edematoznom sluznicom stvaraju kaldrasti izgled sluznice [13]. Endoskopski nalaz u UK-u pokazuje znakove kontinuirane upale koja započinje u rektumu, a karakterizirana je eritemom, gubitkom uobičajenog vaskularnog uzorka i granulanošću sluznice. U slučaju teške upale, vidljive su erozije, frijabilnost, krvarenje (moguće i spontano) i ulceracije, uključujući i duboke ulceracije nalik na krater koje su slične nalazu u CB-u [23]. Patohistološki nalaz CB-a je karakteriziran transmuralnim obrascem upale s mogućim zahvaćanjem cijele debljine stijenke crijeva, oštećenjem sluznice, epitelnom fokalnom infiltracijom leukocita, agregatnim nakupljanjem makrofaga [17] u obliku epiteloidnih nekazeoznih granuloma [13,14] te očuvanjem vrčastih stanica [13]. U UK-u, karakteristike patohistološkog nalazu su znakovi krvarenja ili nakupljanja upalnih stanica u lamini proprijji i distorzija arhitekture kripte zbog apscesa [17].

#### 1.4. Klinička i endoskopska procjena aktivnosti upalnih bolesti crijeva

Indeksi procjene kliničke i endoskopske aktivnosti i klasificiranja težine UBC-a imaju za cilj objektivnu procjenu aktivnosti bolesti, upućivanje u izbor liječenja i praćenje tijekom bolesti.

Jedan od indeksa, za procjenu kliničke težine CB-a, je Harvey-Bradshaw indeks (HBI) koji se sastoji od kliničkih parametara, s procjenom prva tri parametra u prethodnom danu. Parametri uključuju opće stanje, bol u trbuhu, broj tekućih stolica u danu, palpabilnu trbušnu masu i komplikacije [37]. Raspon rezultata je od 0 do 50 [37], a HBI <5 se definira kao remisija, 5-7 kao blago aktivna bolest, 8-16 kao umjereno aktivna bolest i >16 kao teška bolest [38]. Primarno se odnosi na procjenu bolesnikovih simptoma s nedostatnim korištenjem objektivnih parametara i slabom povezanosti s biološkim pokazateljima aktivnosti bolesti, uključujući endoskopski nalaz i razinu CRP-a. Ograničenost je u procjenjivanju aktivnosti bolesti u prisutnosti konkomitantnih funkcionalnih crijevnih simptoma te u procjenjivanju aktivnosti bolesti u bolesnika koji imaju subkliničke strikture ili penetrirajuće luminalne komplikacije [37].

Za endoskopsku procjenu aktivnosti bolesti u CB-u, jedan od korištenih indeksa je Jednostavni endoskopski indeks za Crohnovu bolest (engl. *Simple endoscopic score for Crohn's disease*, SES-CD) koji uključuje četiri varijable, a svaka od njih se procjenjuje za pet crijevnih segmenata [37] (ileum, desni, transverzni i lijevi kolon i rektum) [39], s rasponom rezultata od 0 do 3 za svaku varijablu [40]. Varijable su veličina ulkusa (0: nema ulkusa, 1: promjer ulkusa 0,1-0,5 cm, 2: promjer ulkusa 0,5-2 cm, 3: promjer ulkusa >2 cm), opsežnost ulcerirane površine (0: nema ulcerirane površine, 1: <10 % ulcerirane površine, 2: 10-30 % ulcerirane površine, 3: >30 % ulcerirane površine), opsežnost zahvaćene površine (0: nema, 1: <50 % zahvaćene površine, 2: 50-75 % zahvaćene površine, 3: >75 % zahvaćene površine) i stenoza (0: nema stenozu, 1: jedna stenoza kroz koju se može proći, 2: više stenozu kroz koje se može proći, 3: nije mogući prolaz) [37,39,40]. Rezultat SES-CD-a od 0 do 2 se definira kao inaktivna bolest, od 3 do 6 kao blago aktivna bolest, od 7 do 16 kao umjereno aktivna bolest i >16 kao teška bolest [39].

Od indeksa za kliničku i endoskopsku procjenu aktivnosti UK-a, u korištenju je Mayo klinički indeks (engl. *Mayo Clinic Score*, MCS) s endoskopskom komponentom. MCS se sastoji od četiri komponente, od kojih je jedna endoskopska [37]. Kada se isključi endoskopska komponenta, radi se o djelomičnom indeksu. Koristi se četiri stupanjska skala procjene od 0 do 3, s ukupnim rasponom rezultata od 0 do 12 kad su uključene sve četiri komponente [41]. Skala

od 0 do 3 za pojedinu komponentu ukazuje na normalnu, blagu, umjerenu i tešku bolest, s višim rezultatima koji upućuju na veću težinu bolesti [42]. Procjenjuje se učestalost stolice, rektalno krvarenje, stanje sluznice i opća liječnička procjena stanja. Stupnjevanje učestalosti stolice uključuje 0: normalni dnevni broj stolice, 1: jedna do dvije stolice više u danu od normalnog broja stolica, 2: tri do četiri stolice više u danu od normalnog broja stolica i 3: pet stolica više u danu od normalnog broja stolica. Rektalno krvarenje se stupnjeva kao 0: nepostojeće, 1: vidljiva krv u stolici manje od polovice puta, 2: vidljiva krv u stolici više od polovice puta i 3: samo krv u stolici. Stanje sluznice se endoskopski procjenjuje i označuje kao 0: normalna sluznica ili inaktivna bolest, 1: blaga bolest (eritem, smanjeni vaskularni uzorak, blaga frijabilnost), 2: umjerena bolest (izraziti eritem, odsutnost vaskularnog uzorka, frijabilnost, erozije) i 3: teška bolest (spontano krvarenje, ulceracije). Opća liječnička procjena stanja se stupnjeva kao 0: normalna, 1: blaga, 2: umjerena i 3: teška bolest [37,41]. Klinička remisija je definirana ukupnim rezultatom od  $\leq 2$  i bez rezultata pojedinog stupnja većeg od 1 [37].

## **1.5. Liječenje upalnih bolesti crijeva**

Cilj liječenja UBC-a je postizanje i dugotrajno održavanje remisije bolesti s usmjerenjem na kontrolu sluznične upale, a ne samo na smanjivanje simptoma [2]. Kontrola upale pomaže u prevenciji kumulativnog oštećenja GIT-a i smanjivanju dugotrajnih komplikacija [43]. Vrsta liječenja se određuje ovisno o vrsti bolesti, aktivnosti i težini bolesti, zahvaćenosti, općem stanju, komorbiditetima, podnošenju i dostupnosti terapija. Liječenje se postiže promjenom prehranbenih navika, korištenjem farmakološkog liječenja i, u slučaju potrebe, kirurškim zahvatom [1].

### **1.5.1. Prehrana**

Malnutricija i deficijencije nutrijenata su česte radi smanjene apsorpcije [17]. Za uspostavljanje primjerenog režima prehrane UBC bolesnika, nužan je multidisciplinarni pristup koji uključuje nutricionista [1]. Kontrola prehrane i praćenje vrijednosti hemoglobina, željeza, proteina, vitamina i elektrolita su nužni za prevenciju malnutricije i pothranjenosti [1,2]. Malnutricija je česta u CB-u zbog smanjenje apsorpcije mikronutrijenata u oštećenom tankom crijevu. Više od 50 % CB bolesnika ima deficijenciju folne kiseline i vitamina D, dok više od 50 % UC bolesnika ima deficijenciju željeza [8]. U bolesnika s terminalnim ileitisom ili postilealnom resekcijom, potrebno je praćenje razina vitamina topljivih u mastima (A, D, E i K) i vitamina B12, dok, u bolesnika s opsežnom bolesti, je potrebno praćenje vrijednosti cinka

[22]. Tijekom aktivne faze bolesti, preporučeni je smanjeni unos hrane bogate vlaknima i smanjivanje količine hrane po obroku kako bi se smanjila pokretljivost crijeva. Preporučeno je izbjegavati laktozu, pšenicu i rafinirane šećere, a u prehranu uvesti probiotike [1].

### 1.5.2. Farmakološko liječenje

Kronična netretirana upala dovodi do nepovoljnog ishoda, čime se naglašava potreba rane dijagnostike, liječenja i čestog praćenja kako bi se prevenirao nastanak komplikacija. Mnogi čimbenici utječu na izbor terapije, poput zahvaćenog mjesta, aktivnosti i težine bolesti, ranijeg odgovora na liječenje i prisutnosti komplikacija [44]. U farmakološkom liječenju UBC-a se koriste konvencionalna (5-aminosalicilati, kortikosteroidi i imunomodulatori), biološka terapija [45] i tzv. male molekule [46].

Lijekovi bazirani na 5-aminosalicilnoj kiselini (5-ASA), sulfasalazin i mesalazin, su standardno liječenje za blago do umjereno aktivni UK, dok gotovo nemaju učinka u CB-u [2].

Lokalno djelujući kortikosteroidi (npr. budezonid) se koriste za indukciju remisije blago do umjereno aktivnog CB-a limitiranog na ileum i/ili uzlazni kolon i kod aktivnog distalnog kolitisa [44,45]. Sustavni kortikosteroidi se koriste za postizanje remisije aktivne bolesti u slučaju izostanka ili nedovoljnog odgovora na liječenje 5-ASA-om ili u slučaju umjerene do teške bolesti [1].

Imunomodulatori, najčešće tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), se primjenjuju za održavanje remisije u bolesnika sa steroidi-ovisnim UBC-om ili kod nepodnošenja 5-ASA-e u UK-u [45] i za indukciju remisije CB-a u kombinaciji s infliksimabom prilikom započinjanja biološke terapije [44]. Metotreksat se koristi u steroidi-ovisnih bolesnika s umjerenim do teškim CB-om kada se druge opcije, uključujući kirurško liječenje, ne mogu koristiti [44].

U tzv. male molekule spadaju Janus kinaza inhibitori i modulatori receptora sfingozin-1-fosfata [46]. Janus kinaza inhibitor tofacitinib se koristi u bolesnika s umjerenim do teškim UK-om koji ne podnose ili imaju neodgovarajući odgovor konvencionalnog liječenja [45], dok se upadacitinib koristi i za UK i za CB [46].

Pod biološku terapiju spadaju monoklonalna protutijela iz skupine anti-tumor nekroza faktor alfa (anti-TNF $\alpha$ ), anti-integrin  $\alpha 4\beta 7$ , anti-interleukin 12/23p40 (anti-IL12/23p40) i anti-interleukin 23 (anti-IL23) [16,44,45]. Anti-TNF $\alpha$  skupina lijekova su monoklonska protutijela kojoj pripadaju infliksimab, adalimumab, golimumab [2,45] i certolizumab-pegol [16,44]. Anti-TNF protutijela imaju višestruke mehanizme djelovanja, neutraliziraju TNF $\alpha$  vezujući se za topljivi i transmembranski TNF $\alpha$  čime inhibiraju njegovo vezanje na receptore što dovodi do

blokiranja proupalnih signala i molekula reguliranih putem  $TNF\alpha$ , djeluju obrnutim signaliziranjem koje rezultira supresijom citokina, potiču apoptozu T limfocita u lamini propriji i citotoksičnost ovisnu o protutijelima i komplementu [47]. U anti-integrin  $\alpha4\beta7$  skupinu spadaju monoklonska protutijela vedolizumab i natalizumab [16]. Vedolizumab ima crijevno selektivni učinak blokiranjem  $\alpha4\beta7$  integrina [2,13] čime inhibira adheziju leukocita na crijevni endotel i njihov prijenos iz krvnih žila u tkivo [48]. Ustekinumab je monoklonsko protutijelo iz skupine anti-IL12/23p40 [16] koje je usmjereno na IL12 i IL23 preko zajedničke podjedinice p40 [13] čime inhibira diferencijaciju i ekspanziju Th1 i Th17 limfocita [49]. Od anti-IL23, koristi se mirikizumab za liječenje UK-a [50]. Biološka terapija se primjenjuje u slučaju umjerenog do teškog oblika UBC-a, izostanka odgovarajućeg odgovora ili nepodnošenja konvencionalnog liječenja i za održavanje remisije postignute biološkom terapijom [45].

Cilj farmakološkog liječenja je postizanje i održavanje kliničke remisije (bez upotrebe kortikosteroida), preveniranje komplikacija i kirurških zahvata te poboljšanje kvalitete života [14].

### **1.5.3. Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje se provodi u bolesnika koji su rezistentni na farmakološko liječenje, imaju izražene nuspojave farmakološkog liječenja ili komplikacije bolesti koje mogu predstavljati životno ugrožavajuće stanje [1]. Do 57 % bolesnika s CB-om ima jedan ili više kirurških zahvata tijekom života [16], a dijelu tih bolesnika se kirurški izvodi privremena ili trajna stoma [12]. UK se najčešće prezentira kao blago stanje, ali može dovesti do životno ugrožavajućih i sustavnih komplikacija koje zahtijevaju hitne intervencije. Akutni teški UK i medicinski refraktorni UK su dvije glavne indikacije koje zahtijevaju kirurško liječenje [51]. Kolektomija je potrebna u do 15 % UK bolesnika [19].

## **1.6. Kvaliteta života bolesnika s upalnim bolestima crijeva**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, zdravlje nije samo odsustvo bolesti, već fizičko, psihološko i društveno blagostanje, što naglašava važnost poboljšanja kvalitete života u sklopu liječenja [37]. Kvaliteta života je definirana kao percepcija pojedinca o poziciji u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojem živi i u odnosu s vlastitim ciljevima, očekivanjima, standardima i brigama. Kvaliteta života povezana s općim zdravljem je multidimenzionalna mjera koja odražava utjecaj UBC-a na fizičko, psihološko i društveno funkcioniranje pojedinca [52]. Široko je prihvaćeno da priroda UBC-a ima negativan utjecaj na

kvalitetu života, naročito povezanu s općim zdravljem, stoga je procjena kvalitete života nužna u cjelovitom pristupu liječenju [37]. Više čimbenika utječe na kvalitetu života u UBC bolesnika, poput aktivnosti bolesti, psihološkog stanja, malaksalosti, percepcije bolesti, metoda nošenja s bolesti i društvene podrške [52]. Psihološki čimbenici mogu izazvati pojavu simptoma u bolesnika s UBC-om [53] te imaju negativan učinak na bolesnikovo opće stanje i kvalitetu života zbog nesposobnosti koju uzrokuju, a koja utječe na svakodnevne aktivnosti, i to sposobnost rada, školski uspjeh i društveni život [54]. Periodi relapsa i kronični tijek UBC-a, izlažu bolesnika neugodnim simptomima i neželjenim reakcijama lijekova, korištenih u liječenju UBC-a, što dovodi do smanjenja kvalitete života [52]. Aktivna faza bolesti može povisiti razinu stresa i uzrokovati depresivno raspoloženje te imati utjecaj na smanjenje kvalitete života [55,56]. UBC bolesnici imaju više razine anksioznih i depresivnih simptoma u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a pojavnost tih simptoma je povećana nakon dijagnoze UBC-a [57]. Između UBC-a i psiholoških čimbenika je dvosmjerna veza, odnosno postojanje anksioznih i/ili depresivnih simptoma ili poremećaja može pogoršati crijevnu upalu i doprinijeti relapsu bolesti te, suprotno, crijevna upala negativno utječe na psihološko stanje [58].

### **1.7. Oralna izvan crijevna očitovanja**

Oralna očitovanja se javljaju u 0,7 do 37 % bolesnika i češće se javljaju u CB-u, nego u UK-u [59,60]. U CB-u se javljaju u 20 do 50 % slučajeva [59,61,62], dok se u UK-u javljaju u 8 % slučajeva [59]. Viša pojavnost oralnih očitovanja je u dječjoj u usporedbi s odraslom dobi [61,63] te u muškom spolu [62,63]. Razlike u rasponu pojavnosti u istraživanjima su najvjerojatnije povezane s razlikom u godinama ispitanika, etničkom pripadnosti, genetskom predispozicijom razvoja pojedinih oralnih lezija, liječenjem bolesti u vrijeme izvođenja studije, iskustvom istraživača i različitosti u izvještavanju i definiciji oralnih lezija [63,64]. Mogu se pojaviti kao prvo očitovanje bolesti prije postave dijagnoze UBC-a [59,61,63,65-67] u 5 do 25 % slučajeva [59,63], i to godinama prije nastanka crijevnih simptoma [63].

Oralne lezije se dijele u specifične i nespecifične, ovisno o postojanju granuloma na patohistološkom nalazu [59,64]. Nespecifične lezije se javljaju u obje bolesti, s češćom pojavom u CB-u [59]. Oralne lezije povezane s UBC-om se mogu podijeliti i u one visoko specifične s karakterističnim izgledom i/ili histologijom (orofacijalna CB, granulomatozni heilitis u CB bolesnika i piostomatitis vegetans u CB i UK bolesnika), visoko sumnjive (gingivna hipertrofija, indurirane lezije nalik na pripoj, kaldrnasti izgled sluznice, mukogingivitis, otekline usnica s vertikalnim fisurama, duboke ulceracije sluznice obraza i

usnica, fisura sredine usnice) i nespecifične [61]. Oralna očitovanja UBC-a su često asimptomatska i prolaze bez specifičnog liječenja, ali je moguća pojava oralnih lezija s teškom kliničkom slikom koje zahtijevaju liječenje. Uz specifično liječenje oralnih lezija, liječenje crijevne bolesti se pokazalo učinkovitim u kontroli oralnih očitovanja UBC-a [59]. Iako se oralna očitovanja mogu prezentirati s težom kliničkom slikom u vrijeme aktivne crijevne bolesti, povezanost nije jedinstvena za sve oralne lezije te mogu biti prisutne u do 30 % bolesnika unatoč dobroj kontroli crijevne bolesti [63,64]. Prepoznavanje lezija i poznavanje moguće etiologije i patogeneze je od velike važnosti u odlučivanju potrebe za provođenjem dijagnostičkih postupaka i stvaranju plana praćenja i liječenja [59]. Oralne lezije mogu zahvatiti bilo koji dio usne šupljine i uzrokovati značajne simptome i onesposobljenost, zahtijevajući specifično lokalno i/ili sustavno liječenje. Najčešći simptomi su bol na dodir ili pri konzumaciji kisele i začinjene hrane, otežano žvakanje, govor i gutanje te psihološki stres i depresivno raspoloženje zbog promijenjenog izgleda [61]. S obzirom na mogućnost pojave oralnih očitovanja kao prvog znaka UBC-a, nužno je rano prepoznavanje i dijagnostika bolesti što dovodi do povoljnije prognoze bolesti i poboljšanja kvalitete života [68]. Spektar oralnih lezija i simptoma je širok i uključuje ponavljajuće oralne ulceracije, oteklinu usnica, obrazne sluznice i gingive, obrazne apscese, upalnu hiperplaziju sluznice, sluznične pripoje i fisure, gingivitis, paradontitis, mukogingivitis, granulomatoznu upalu malih žlijezda slinovnica, granulomatoznu upalu usnica, kandidijazu, upalu usnih kutova, oralni lihen planus/lihenoidnu reakciju, piostomatitis vegetans, limfadenopatiju, perioralni eritem, orofacijalnu granulomatozu, fisure sredine usnica, kaldrnasti izgled sluznice, karijes, suhoću usta, halitozu te promjene osjeta okusa [60,65]. Oralne lezije se mogu smatrati i prezentirati kao s UBC-om povezana izvan crijevna očitovanja ili širenje UBC-a, specifično CB-a, u usnu šupljinu [61]. Mogu nastati u sklopu bolesti kao izvan crijevna očitovanja, biti posljedica malnutricije ili neželjena reakcija farmakološke terapije [59,61,65]. Međutim, zahtjevno je odrediti koja oralna lezija je povezana s UBC-om, odnosno posljedica bolesti, a koja nastaje kao neželjena reakcija na farmakološku terapiju [65]. Točna patogeneza oralnih očitovanja UBC-a nije u potpunosti razjašnjena te postoji nekoliko patoloških mehanizama koji su u podlozi nastanka lezija [59,64], a koji se odnose na imunosni poremećaj, disbiozu, malnutriciju i neželjenu reakciju lijekova [59].

Oralna očitovanja UBC-a mogu biti povezana s pretjeranom ekspresijom proupalnih citokina u usnoj šupljini potaknutom poremećajem imunosnog sustava, odnosno u bolesnika s aktivnom bolesti, mogu nastati zbog poremećene aktivnosti citokina u GIT-u, uključujući i usnu šupljinu [59]. U velikom broju istraživanja salivarnih biomarkera u UBC-u, rezultati su pokazali povišene vrijednosti proupalnih citokina u UBC bolesnika u usporedbi sa zdravim

ispitanicima [59]. Povišene salivarne vrijednosti interleukina 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) su zabilježene u obje bolesti, dok su povišene vrijednosti interleukina 6 (IL6) i interleukina 8 (IL8) zabilježene u UK-u, a povišene vrijednosti TNF $\alpha$  u CB-u [69]. U aktivnom CB-u su pronađene povišene vrijednosti IL6, IL1 $\beta$  i TNF $\alpha$  u usporedbi s inaktivnom bolesti i zdravim ispitanicima. U usporedbi oralnih lezija i salivarnih proupalnih citokina, IL6 i TNF $\alpha$  su pozitivno povezani sa specifičnim lezijama [70]. Povećani omjer između interleukina 17 i interleukina 10 se pokazao kao mogući marker težine i progresije bolesti na temelju njegove povezanosti s crijevnim i izvan crijevnim karakteristikama. Oralna očitovanja u bolesnika s aktivnim UK-om mogu biti povezana s promjenama u aktivnosti citokina unutar GIT-a i usne šupljine [67]. Križna antigenska reakcija između crijeva i oralne sluznice se smatra odgovornom za nastanak sekundarnih mukokutanih očitovanja UBC-a [59]. Moguće je da UBC izaziva izvan crijevni upalni odgovor putem prepoznavanja zajedničkih epitopa u tijelu čime može dovesti do oralnih očitovanja bolesti. Imunosni odgovor na crijevne bakterije u UBC bolesnika potiče T stanične odgovore i produkciju citokina, inducirajući piostomatitis vegetans [67]. T stanice se transferiraju do oralne sluznice pod utjecajem antigenske stimulacije, a uz to je zabilježena pretjerana ekspresija IL6, IL8 i TNF $\alpha$  u piostomatitis vegetansu [71].

Bakterije, uključene u nastanak i progresiju parodontitisa, stimuliraju domaćinove stanice za produkciju različitih citokina, poput IL8 i TNF $\alpha$ , potičući daljnju destrukciju tkiva [59,72]. Moguća je povezanost oralnih očitovanja UBC-a i mikrobioma zbog pojave bakterija povezanih s crijevnom disbiozom u slini UBC bolesnika u odnosu na zdravu kontrolu [59,69]. Disbioza je povezana s povišenim vrijednostima različitih upalnih citokina i imunoglobulina A te smanjenom vrijednosti lizozima u slini UBC bolesnika [59,67]. Utvrđena je povezanost između vrijednosti lizozima i IL1 $\beta$  i relativne zasićenosti određenih bakterijskih vrsta te je ustanovljeno da je disbioza salivarne mikrobiote povezana s upalnim odgovorima u UBC-u [59,69]. Moguće je da poremećaj mikrobioma u UBC-u dovodi do oralne disbioze i upalnog odgovora koji rezultira razvojem oralnih očitovanja [59,67].

Najčešće posljedice malnutricije UBC bolesnika su anemija s deficijencijom željeza, vitamina B12 i folne kiseline te deficijencija elektrolita, vitamina i elemenata u tragovima. Oralna očitovanja sideropenične anemije su atrofična sluznica jezika, glositis, upala usnih kutova, blijeda boja sluznice, rekurentne oralne ulceracije i osjećaj pečenja. Deficijencija vitamina B12 i folne kiseline rezultira glositisom s linearnim lezijama, atrofičnom sluznicom jezika, promjenom osjeta okusa, upalom usnih kutova, rekurentnim oralnim ulceracijama, difuznim eritematoznim stomatitisom ili blijedom oralnom sluznicom. Deficijencija vitamina D može pospješiti gingivitis i parodontitis te povećati rizik nastanka karijesa, a deficijencija



vitamina A dovodi do upale usnih kutova, atrofije i suhoće oralne sluznice. Deficijencija cinka može uzrokovati osjećaj pečenja, promijenjenog okusa, erozije, ulceracije i fisure oralne sluznice, glositis i heilitis [59].

Većina lijekova korištenih za liječenje UBC-a može direktno ili indirektno toksično djelovati na oralna tkiva. Indirektni utjecaj se očituje imunosupresivnim učinkom kortikosteroida, imunomodulatora, bioloških lijekova i Janus kinaza inhibitora te mogućim rizikom razvoja oportunističkih infekcija [59]. Sulfasalazin je povezan s nastankom lihenoidne reakcije, budezonid s hiposalivacijom [59,73], azatioprin s promjenom osjeta okusa, metotreksat sa stomatitisom i oralnim ulceracijama, ciklosporin s gingivnom hiperplazijom, anti-TNF $\alpha$  lijekovi s lihenoidnom reakcijom, a metronidazol s metalnim okusom [59].

### **1.7.1. Oralna očitovanja Crohnove bolesti**

Ranija učenja navode da se CB pruža od usta do anusa, međutim, izolirana CB gornjeg GIT-a i oralna CB su veoma rijetki nalazi s nepotpuno poznatom patogenezom. Podaci su oprečni u definiranju jesu li oralne lezije u CB-u izvan crijevna očitovanja ili su dio cjelokupne bolesti, stoga dokumentiranje oralnih lezija nije uvijek adekvatno [9]. Teško je odrediti koje su oralne lezije u potpunosti povezane s oralnim CB-om, a koje su neželjena posljedica liječenja ili povezane s nekim drugim uzrokom [61]. Ovisno o uključenju nespecifičnih lezija, velika je varijabilnost u izvještavanju prevalencije oralnih lezija u CB-u, a raspon se navodi i od 0,5 do 80 % [74]. Specifična i nespecifična oralna očitovanja su povezana s CB-om, s češćom pojavom nespecifičnih očitovanja [63]. Oprečni su navodi o povezanosti oralnih lezija s indeksom aktivnosti bolesti i mjestom crijevnih lezija [59]. Prevalencija oralnih lezija je viša u bolesnika s perianalnim zahvaćanjem i zahvaćenim proksimalnim GIT-om [61]. Oralna očitovanja CB-a mogu biti prvi znak bolesti [9,68] te se pojaviti usporedno s crijevnim simptomima ili godinama prije njihove pojave [63]. Razlika između specifičnih i nespecifičnih očitovanja bolesti je nalaz granuloma u histološkom uzorku kod specifičnih očitovanja [59,61,63,68]. U većini histoloških nalaza specifičnih očitovanja su vidljivi granulomi sastavljeni od jezgre makrofaga okružene limfocitima i fibroznom tkivom [64], odnosno nekazeozna granulomatozna upala s limfocitnim infiltratom i prisutnim višejezgrenim divovskim stanicama, monocitima i plazma stranicama [68]. U CB bolesnika sa specifičnim lezijama, histološki nalaz granulomatozne upale mora biti razdvojen od ostalih granulomatoznih oralnih poremećaja poput reakcije stranog tijela, sarkoidoze, tipične i atipične mikobakterijske infekcije, oralnog sifilisa, bolesti mačjeg ogreba, gljivične infekcije, granulomatoznog vaskulitisa s poliangiitisom i T staničnog limfoma

[59,61]. Kao i u crijevnoj bolesti, prisutnost granuloma nije u potpunosti specifična zbog moguće pojave i u drugim bolestima niti osjetljiva zbog varijabilnosti u pojavnosti granuloma u histološkom uzorku, kao i nejednakoj distribuciji unutar lezije [74]. Histološki su granulomi vidljivi u 75 do 100 % slučajeva, neovisno o izgledu specifične lezije [9].

Specifične lezije su orofacijalna granulomatoza, oteklina usnica, kaldrnasti izgled sluznice, mukogingivitis, duboke linearne ulceracije i sluznični pripoji, a mogu uzrokovati bol i psihološki stres, narušiti oralnu funkciju i estetiku [61,74,75]. Od specifičnih lezija, češće se javljaju indurirane lezije nalik na pripoj, kaldrnasti izgled sluznice, mukogingivitis, dok su rjeđe oteklina usnica s vertikalnim fisurama, duboke linearne ulceracije i fisura sredine usnica [59]. Najčešće zahvaćene lokalizacije su usnice, gingiva, obrazna sluznica i retromolarno područje [63]. Lezije mogu biti asimptomatske i spontano zacijeliti s vremenom [9]. Iako su indikativne za CB, nisu povezane s dinamikom crijevne bolesti [66]. Sluznični pripoji najčešće nastaju u fornixu vestibuluma usnica i obraza i u retromolarnom području [9,59,63] kao bjelkasti mrežasti pripoji, bez povezanosti s crijevnom aktivnosti bolesti [59,63]. Najčešće su asimptomatski i prolaze na liječenje primarne crijevne bolesti [59]. Većina ovih lezija pokazuje nekazeozne granulome na histološkom nalazu [59], i to u do 75 % slučajeva [63]. Kaldrnasti izgled sluznice se najčešće pojavljuje na stražnjem dijelu obrazne sluznice, a izgled kaldrme poprima zbog kombinacije dubokih, transverzalnih i longitudinalnih ulceracija koje odvajaju klinički nepromijenjene dijelove sluznice što se prezentira naborima boje sluznice [9,59,60,63] koji stvaraju čvrste plakoidne lezije na obraznoj i nepčanoj sluznici [59,60,64]. Lezije mogu biti bolne te otežavati žvakanje i govor, ali ne pokazuju povezanost s crijevnom aktivnosti bolesti. Kaldrnasti izgled sluznice se smatra patognomoničnim za CB i liječenje podležuće bolesti je nužno. Ove lezije uglavnom odgovaraju na topikalno kortikosteroidno liječenje, no, u otpornim slučajevima, potreban je sustavni oblik liječenja [59,63]. Mukogingivitis je upala gingive s edematoznom, eritematoznom, granularnom i hiperplastičnom prezentacijom [60,62,64] te s mogućim ulceracijama [63,64]. Gingiva može biti zahvaćena do mukogingivnog spojišta, a kao i druge specifične lezije, ne pokazuje povezanost s crijevnom aktivnosti bolesti [63]. Liječenje obuhvaća terapiju crijevne bolesti i topikalno kortikosteroidno liječenje [63]. Duboke linearne ulceracije s hiperplastičnim rubovima se najčešće javljaju u obraznim sulkusima i u sredini usnica, bez povezanosti s crijevnom aktivnosti bolesti. Praćene su osjećajem boli i, u slučaju pojave na usnici, mogu dovesti do estetskog defekta. Liječenjem podležuće bolesti, najčešće dolazi do rezolucije lezija, a mogu se liječiti i topikalnim takrolimusom ili intralezijskom aplikacijom kortikosteroida. U teškim slučajevima, potrebno je sustavno imunosupresivno liječenje [59]. Orofacijalna granulomatoza (OFG) je rijedak sindrom

koji se prezentira kroničnom oteklinom usnica i donje trećine lica te je povezan s oralnim ulceracijama i hiperplastičnim gingivitisom [63]. Rijetko se može javiti i pareza ličnog živca, vratna limfadenopatija [60] i fisurirani jezik, kada se takvo stanje naziva Melkersson-Rosenthalov sindrom [61]. Može se prezentirati i samo oteklinom usnica s ili bez vertikalnih fisura, tzv. *cheilitis granulomatosa*, te zahvatiti jednu ili obje usnice [63], s češćim zahvaćanjem donje usnice [68] kada se često navodi kao zaseban entitet, naziva Miescherov heilitis [61]. Oralne ulceracije u OFG-u se prezentiraju u tri oblika, kao duboki obrazni ulkusi s hiperplastičnim rubom, aftoidni ulkusi i mikroapscesi najčešće lokalizirani na gingivnom rubu ili mekom nepcu [63]. Na patohistološkom nalazu se prezentira s nekazeoznim granulomima, a diferencijalno dijagnostički, osim Crohnove bolesti, može se raditi o alergijskoj reakciji kasnog tipa, sarkoidozi, infektivnim uzrocima [60], granulomatoznom vaskulitisu [68] i reakciji stranog tijela [9]. Nije moguće klinički i histološki odvojiti OFG i orofacijalnu CB te se samo u prisustvu crijevne bolesti naziva orofacijalnim CB-om. U slučaju dugog trajanja ili ne liječenja, lezije mogu rezultirati hiperplastičnom, edematoznom i granulomatoznom reakcijom tkiva u području ulkusa, dajući sluznici kaldrmast izgled [61]. Liječenje se provodi liječenjem podležne bolesti te intralezijskom primjenom kortikosteroida, a ponekad je potreban i kirurški zahvat [60]. Ne pokazuje povezanost s aktivnošću crijevne bolesti [63], a ukoliko nastane prije pojave crijevnih simptoma, najčešće se crijevna bolest razvije unutar nekoliko mjeseci, iako je opisana odgoda i do 9 godina [61].

Nespecifične lezije CB-a su najčešće posljedica kroničnog upalnog stanja, malnutricije i neželjenih reakcija lijekova, a većinom nemaju nekazeozne granulome na histološkom nalazu [59]. Aftozni stomatitis je najčešće nespecifično očitovanje, dok se rjeđe javljaju angularni heilitis, perzistentna submandibularna limfadenopatija, ponavljajući obrazni apscesi, perioralni eritem s ljuskanjem kože, glositis, piostomatitis vegetans [59], suhoća usta, halitoza, karijes, gingivitis, kandidijaza, odinofagija, disfagija, oralni lihen planus/lihenodina reakcija, metalna disgeuzija i povećanje malih žlijezda slinovnica [66].

Intenzitet pojave oralnih lezija u aktivnom CB-u nije u potpunosti razjašnjen i trećina bolesnika se prezentira s oralnim očitovanjima tijekom kontrole crijevne bolesti te nije u potpunosti utvrđena povezanost oralnih očitovanja s lokalizacijom ili aktivnosti crijevne bolesti [9].

### **1.7.2. Oralna očitovanja ulceroznog kolitisa**

Oralna očitovanja UK-a mogu služiti kao znak težine crijevne bolesti, a čije prepoznavanje doprinosi ranom otkrivanju UBC-a [67]. Velike su sličnosti između oralnih očitovanja CB-a i UK-a i, iako su oralne lezije češće u CB-u, gotovo sve nespecifične lezije se javljaju i u UK-u [63]. Od svih nespecifičnih očitovanja, piostomatitis vegetans se češće javlja u UK-u [63,67] te se u ponekoj literaturi navodi kao specifičan za UK [59,67]. Druga nespecifična očitovanja su afte, glositis, heilitis, stomatitis, oralni lihen planus/lihenoidna reakcija, difuzne pustule, nespecifični gingivitis, obložen jezik [59,63] i površinske hemoragične ulceracije [66]. Uz navedena, javlja se halitoza, kiseli okus, promjene okusa i suhoća usta [59].

Oralni lihen planus je kronična upala koja se najčešće očituje kao bilateralne, simetrične hiperkeratoze papularnog, retikularnog i/ili plakoznog oblika te erozivne, bulozne i/ili atrofične lezije [59,60]. Nije u potpunosti jasno je li oralni lihen planus izvan crijevno očitovanje UK-a kao posljedica imunogeno posredovanog mehanizma koji uključuje T limfocite i dendritičke stanice ili je posljedica reakcije na mesalazin i sulfasalazin [59,60,76] te se očituje kao lihenoidna reakcija uzrokovana lijekovima [60], pri čemu nestaje nakon prekida terapije mesalazinom i sulfasalazinom [76].

### **1.7.3. Oralna očitovanja obje bolesti**

Afte su bolne, plitke ulceracije s centralnim fibrinskim eksudatom, okružene eritematoznim rubom [59,64]. Najčešće su izvan crijevno očitovanje UBC-a s rasponom javljanja od 0,7 do 21,6 % [59]. Javljaju se u 20 do 30 % CB bolesnika i do 10 % UK bolesnika [63,64]. Češće se javljaju u UBC bolesnika u odnosu na opću populaciju i nalikuju ulceracijama prisutnim u GIT-u [59]. Najčešće su posljedica nedostataka željeza, cinka i vitamina B12 ili nastaju kao neželjena reakcija na lijekove [60,74]. Podaci su oprečni u odnosu na povezanost pojave aftoznih ulceracija i aktivnosti bolesti [59,60]. Većinom se liječe topikalnim protuupalnim i imunosupresivnim agensima te anestheticima i analgeticima [59].

Piostomatitis vegetans (PV) je rijetko, kronično upalno stanje karakterizirano eruptivnim ulceroznim lezijama [59]. Jedino je izvan crijevno očitovanje koje se češće javlja u UK-u [59,66] i neki autori PV smatraju specifičnim za tu bolest [59,64]. Uvijek se pojavljuje u povezanosti s UBC-om [77] i smatra se oralnim ekvivalentom piodermatitis vegetansa (gangrenosuma) koji zahvaća kožu [61,63,64,77]. Zahvaća bilo koji dio oralne sluznice, s češćim zahvaćanjem pričvrstne gingive, sluznice tvrdog i mekog nepca, obrazne i labijalne

sluznice [59,60,64] i tonzilarne regije [77]. Karakteriziran je višebrojnim bjelkastim ili žućkastim pustulama s eritematoznom bazom koje nekrotiziraju, pucaju i spajaju se, pritom oblikujući tzv. izgled puževog traga [59,60,63,64,67]. Histološki pokazuje intra i/ili subepitelne mikroapscese s neutrofilnim i eozinofilnim infiltratom, hiperkeratozu, akantozu i akantolizu, bez dokazivog infektivnog uzročnika [59,60,63,67]. Može biti praćen općim simptomima i perifernom eozinofilijom [67,77]. Postoji jaka povezanost između PV-a i UBC-a [63] te se smatra markerom aktivnosti bolesti u UK-u [59,62-64], odnosno može upućivati na aktivnu bolest ili pogoršanje [67]. Liječenje je usmjereno na podležuću bolest, uz topikalnu primjenu kortikosteroida ili imunomodulatora [59,67].

Upala usnih kutova je upalno stanje različite etiologije koje je lokalizirano u komisurama usnica, a očituje se crvenilom s mogućim fisurama i ragadama sluznice i kože [59,64,67]. U UBC bolesnika najčešće nastaje kao posljedica anemije ili deficijencije vitamina, željeza i cinka [59]. Liječenje ovisi o etiologiji [78].

Glositis se očituje kao ekfolijativni ili atrofični oblik u kojem dolazi do ljuštenja i atrofije filiformnih papila [59,67]. Simptomi variraju od asimptomatskog oblika do osjećaja pečenja i boli različitog intenziteta [59]. U UBC bolesnika, nastanak je povezan s deficijencijom nutrijenata te se smatra povezanim s aktivnosti bolesti, s obzirom na veći nedostatak nutrijenata u izraženijoj crijevnoj upali [59,67].

Parodontitis je polimikrobna, biofilmom posredovana bolest koja rezultira progresivnom, upalnom destrukcijom i resorpcijom parodontnog ligamenta i alveolarne kosti [59]. Reportirano je da UBC bolesnici imaju veću prevalenciju parodontitisa u odnosu na osobe koje nemaju UBC [59,60,64], a smatra se da UBC potiče odgovor citokina koji induciraju parodontnu bolest i da je povezan s aktivnosti crijevne bolesti [59]. UBC bolesnici imaju višu koncentraciju matriksne metaloproteinaze 8, koja je uključena u progresiju parodontitisa, u gingivnoj krevikularnoj tekućini u usporedbi sa zdravim ispitanicima [67,79]. Međudjelovanje patogeneze parodontitisa i UBC-a je složeno i podrazumijeva interakciju imunosnog odgovora i disbioze, pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika, a mogući je i ciklički utjecaj između obje bolesti [80].

Rizik nastanka karijesa u UBC bolesnika se smatra povezan s prehrambenim navikama, smanjenim lučenjem sline, promjenom mikrobioloških uvjeta usne šupljine, nedostatkom crijevne apsorpcije nutrijenata i nedostatkom vitamina D [64].

#### **1.7.4. Oralni simptomi povezani s upalnim bolestima crijeva**

Uz oralne lezije, brojni oralni simptomi se povezuju s UBC-om, kao što su promjene osjeta okusa, halitoza i kserostomija [60].

Promjene osjeta okusa su česti simptom u UK bolesnika, s prevalencijom od 40 % [59,67] i češćim javljanjem u bolesnika s pankolitisom [59]. Mogu nastati i kao posljedica dugotrajnog uzimanja sulfasalazina ili metronidazola [59].

Halitoza je posljedica povećanog broja crijevnih bakterija koje povećavaju koncentraciju vodikovog sulfida [59,76] koji ima značajnu ulogu u nastanku neugodnog zadaha [81]. UBC bolesnici se često žale na neugodan zadah, a prevalencija se procjenjuje na 50 % u UK-u i 29 % u CB-u [59].

Suhoća usta se prezentira objektivno kao hiposalivacija i subjektivno kao kserostomija, a oba oblika se svrstavaju u nespecifična očitovanja [82]. Osjećaj suhoće usta se javlja u 29-38 % CB bolesnika [82] i u oko 30 % UK bolesnika [59]. Pretpostavlja se da je uzrok dugotrajno uzimanje kortikosteroida i sulfasalazina koji smanjuju kapacitet izlučivanja stanica acinusa žlijezda slinovnica [59,76].

#### **1.8. Oportunističke infekcije u upalnim bolestima crijeva**

Oportunističke infekcije su potencijalno napredujuće infekcije uzrokovane mikroorganizmom koji nema ili ima ograničenu patološku sposobnost u uobičajenim okolnostima imunokompetentnog domaćina, ali može uzrokovati ozbiljnu bolest u narušenom imunosnom stanju kao rezultat predisponirajućeg utjecaja druge bolesti ili njenog liječenja [83-87]. Čimbenici rizika za razvoj oportunističkih infekcija u UBC-u su malnutricija, viša životna dob, imunodeficijencije i imunosupresivna terapija [83]. Mogu se podijeliti u unutarnje i vanjske čimbenike rizika. Unutarnji su godine života, konkomitantna bolest i malnutricija, a vanjski su imunosupresivno liječenje i izlaganje patogenim mikroorganizmima. Dodatni čimbenici rizika u UBC bolesnika mogu biti povišeni indeks tjelesne mase, parenteralno hranjenje, kirurški zahvat na crijevima, prisutnost komorbiditeta i aktivnost UBC-a [83,84]. U UBC-u, imunosupresivno liječenje povećava rizik oportunističkih infekcija, naročito kod kombiniranog liječenja. Pojedini imunosupresivni lijekovi su povezani s učestalošću određene vrste infekcija [83]. Kortikosteroidi su povezani s češćom pojavom gljivičnih infekcija, i to prvenstveno roda *Candida*, tiopurini s virusnim infekcijama, a anti-TNF $\alpha$  lijekovi s gljivičnim i mikobakterijskim infekcijama [88]. Vedolizumab se ne povezuje s razvojem ozbiljnih infekcija zbog crijevno selektivnog djelovanja [89]. Nema specifične granice životne dobi koja

je povezana s češćim javljanjem oportunističkih infekcija jer su pragovi najčešće postavljani na 45, 50 i 65 godina života [83,90]. Stariji bolesnici su posebno osjetljivi na razvoj oportunističkih infekcija te je ustanovljeno da je 20 puta veći rizik u bolesnika s >65 godina liječenih adalimumabom ili infliksimabom [90]. Anti-TNF $\alpha$  liječenje je povezano s višim rizikom infekcija, stoga je moguće da će vedolizumab biti prvi izbor liječenja u bolesnika s višim rizikom nastanka infekcija, kao što su stariji bolesnici [91]. Smatra se da je i duljina liječenja povezana s rizikom za razvoj oportunističkih infekcija te da je rizik povećan unutar prve godine liječenja s anti-TNF $\alpha$  lijekovima [92,93]. Od oralnih infekcija, zabilježeno je da je primarni ili ponavljajući oralni herpes češći, teži i opsežniji u imunokompromitiranih bolesnika [83].

### **1.9. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem**

Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem je multidimenzionalni konstrukt koji se sastoji od fizičkih, psiholoških i društvenih dijelova, a ukazuje na stanje oralnog zdravlja i utjecaj istog na kvalitetu života [94]. Subjektivna procjena kvalitete života povezane s oralnim zdravljem reflektira osobni utjecaj oralnog stanja na hranjenje, spavanje, društvene interakcije, samopouzdanje i zadovoljstvo u odnosu na oralno zdravlje [95]. Važna je komponenta koja se mora uzeti u obzir pri procjenjivanju utjecaja oralne bolesti kao i evaluiranju potrebe za intervencijom [96]. Oralno zdravstveni problemi su povezani s narušenom UBC specifičnom i sa zdravljem povezanom kvalitetom života i, obrnuto, UBC je povezan s narušenom kvalitetom života povezanom s oralnim zdravljem [97].

Profil utjecaja oralnog zdravlja (engl. *Oral Health Impact Profile*, OHIP) je instrument za mjerenje samoprocjene disfunkcije, nemogućnosti i nelagode uzrokovane oralnim stanjem [96]. Originalna verzija instrumenta se sastoji od 49 čestica, dok se skraćena verzija sastoji od 14 čestica. Nedostatak duže verzije instrumenta je dužina vremena ispunjavanja i visoki stupanj ne odgovaranja na pojedine čestice [98]. U originalnoj verziji, instrument se sastoji od sedam dimenzija, i to funkcijske ograničenosti, fizičke boli, psihološke nelagode, fizičke nemogućnosti, psihološke nemogućnosti, društvene nemogućnosti i društvenog hendikepa [94,96]. Odgovori se odnose na procjenu učestalosti pojave određenog problema, a bilježe se Likertovom petostupanjskom ljestvicom od 0 do 4 (0 - nikada, 1 - gotovo nikada, 2 - ponekad, 3 - često, 4 - vrlo često) [98]. Rezultat se dobiva zbrajanjem svih odgovora, s rasponom od 0 do 56. Više vrijednosti upućuju na lošiju kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem [94]. Instrument pokazuje zadovoljavajuća psihometrijska svojstva [98] te se pokazao pouzdanim, osjetljivim na promjene i s prikladnom međukulturalnom konzistencijom [96].

## 1.10. Salivarni biomarkeri

Oralna očitovanja nisu samo ograničena na oralnu sluznicu, već su promjene prisutne i u slini [99]. S obzirom na složenost etiologije i patofiziologije, dijagnoza UBC-a zahtjeva kliničke, endoskopske, radiološke i histološke analize [100,101]. Invazivne dijagnostičke pretrage su standard za uspostavljanje dijagnoze, neovisno o novim saznanjima patofiziologije bolesti [101]. Endoskopija je skupa dijagnostička metoda, zahtjevna za provođenje, nelagodna za bolesnika, ne može se učestalo provoditi i ima moguće komplikacije [43]. Razvoj neinvazivnih dijagnostičkih metoda ima za cilj smanjivanje stresa UBC bolesnika [101,102], a polučio je otkrivanje brojnih fekalnih biomarkera kao metoda dijagnostike UBC-a [103]. Fekalni biomarkeri se smatraju pouzdanim markerima stanja crijevne sluznice s obzirom na direktnu povezanost s upaljenom sluznicom [33,104]. Upaljena crijevna sluznica sadrži veliki broj neutrofila i izlučenih biomarkera, kao što su laktoferin i kalprotektin [104]. Uz kalprotektin kao standardni fekalni biomarker, novi fekalni biomarkeri laktoferin i neopterin su predstavljeni kao osjetljivi biomarkeri crijevne upale [33,103]. Istraživanja su pokazala da fekalni laktoferin i fekalni neopterin imaju slične rezultate u predviđanju težine oštećenja sluznice [33].

Laktoferin je glikoprotein koji veže željezo s protuupalnim, protumikrobnim, imunomodulatornim, protuoksidativnim i protukancerogenim funkcijama [105]. Izlučuje se prvenstveno iz neutrofila nakon njihove migracije u upalu u crijevnoj sluznici [33,103,106-108] i smatra se važnim čimbenikom akutnog upalnog odgovora [104] sa svojim imunomodulatornim funkcijama i zaštitom epitelne barijere [105]. Osjetljivi je i specifični marker aktivnosti UBC-a, s višim detektabilnim vrijednostima u aktivnom CB-u i UK-u [108] i pozitivnom povezanošću s endoskopskim i histološkim nalazima [34]. Fekalni laktoferin se pokazao povoljnim markerom crijevne upale [109]. Dio je i oblagajućeg sekreta mukoznih membrana koje su u interakciji s vanjskim patogenima, kao što su slina, suze, nazalna sekrecija, sinovijalna tekućina, vaginalna sekrecija, mlijeko i serum [34,104]. Osim neutrofila, laktoferin izlučuju i acinarne stanice žlijezda slinovnica te ne pokazuje značajne varijacije u izlučivanju tijekom dana [110]. Koncentracija laktoferina iznosi oko 1,23 mg/l u gingivnoj krevikularnoj tekućini, oko 8,96 mg/l u nestimuliranoj slini i 7,11 mg/l u stimuliranoj slini [111]. Povišene vrijednosti salivarnog laktoferina su pronađene u parodontitisu [111,112], dok su smanjenje vrijednosti zabilježene u Alzheimerovoj bolesti [113,114], iako isto nije potvrđeno u novijem istraživanju [115]. Pojačana tjelesna aktivnost utječe na izlučivanje salivarnog laktoferina [116] te se preporučuje skupljanje uzorka sline barem 1 sat nakon tjelesne aktivnosti kada se



vrijednost vraća na onu zabilježenu prije tjelesne aktivnosti [110,117]. Nije zabilježena značajna razlika vrijednosti salivarnog laktoferina između pušača i nepušača [118].

Neopterin je metabolit biopterina kojeg izlučuju aktivirani limfociti i makrofagi [104,119] na mjestu upale [120]. Fekalna koncentracija neopterina je pozitivno povezana s težinom crijevne upale i viša je u aktivnom UBC-u [104]. U usporedbi s fekalnim kalprotektinom, jednako je točan u predviđanju crijevnog mukoznog oštećenja [105], ali se pretpostavlja da se izlučivanje neopterina pojavljuje ranije u upali, nego izlučivanje kalprotektina [104]. Vrijednosti neopterina su zabilježene i u različitim tjelesnim tekućinama, poput sline, gingivne krevikularne tekućine, seruma, sinovijalne tekućine i urina [120,121]. Povišene vrijednosti salivarnog neopterina su zabilježene u parodontitisu, Sjögren sindromu, oralnom liheni planusu i karcinomu usne šupljine, međutim nije u potpunosti poznata biološka funkcija povišene koncentracije salivarnog neopterina u ovim bolestima [122]. Izvor neopterina u oralnoj tekućini nije u potpunosti poznat [120]. Pretpostavlja se da salivarni neopterin većinom dolazi iz žlijezda slinovnica [122,123], a manjim dijelom iz plazme [122]. Međutim, pronađena je i značajna povezanost između serumskog i salivarnog neopterina koja upućuje da je serum glavni izvor [124]. Postojeća literatura ne pruža dovoljno podataka o rasponu koncentracije neopterina u slini, osobito u odnosu na referentne vrijednosti u populaciji zdravih ljudi [125]. Salivarni neopterin pokazuje varijacije u dnevnom lučenju koje su individualne i vjerojatno ovise o genetskim i okolišnim čimbenicima kao što su stres, tjelesna aktivnost i nutritivni status, za razliku od urinarnog neopterina koji pokazuje cirkadijani ritam, s maksimalnim lučenjem između 7 i 12 sati [122]. Ne postoje univerzalni podaci o utjecaju pušenja na vrijednosti salivarnog neopterina [121].

Razvoj dijagnostičkih metoda podrazumijeva pronalazak pouzdanog biološkog uzorka putem neinvazivnih metoda, a koji sadrži biomarkere koji su standardizirani u krvi [101]. Slina je složena tekućina koja sadrži razne biomarkere i radi tog svojstva se koristi kao dijagnostički medij posljednjih godina [101,126]. Sastav sline je reguliran molekularnim prijenosom uz i kroz stanice iz plazme u slinu, stoga, biomarkeri povezani s bolestima, mogu prijeći iz plazme u slinu i promijeniti sastav sline [101]. I sustavne i oralne bolesti imaju povezujuće biomarkere koji su vidljivi analizom sline [126]. Upala u CB-u može zahvatiti cijeli gastrointestinalni trakt, stoga promjene sastava sline mogu odraziti težinu bolesti [70]. Nestimulirana slina sadrži veći udio proteina od stimulirane, zbog čega se češće upotrebljava u dijagnostičke svrhe [126]. Uzorkovanje sline je neinvazivno, jednostavno za prikupljanje i obradu te pridonosi smanjenju psihološkog stresa [101].

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

### Glavni cilj:

Utvrditi povezanost oralnih očitovanja upalnih bolesti crijeva s vrstom bolesti, aktivnosti bolesti, vrstom terapije, upalnim markerima iz krvi i stolice, koncentracijama laktoferina i neopterina u slini te kvalitetom života povezanom s oralnim zdravljem.

### Specifični ciljevi:

- utvrditi prevalenciju specifičnih i nespecifičnih oralnih promjena u bolesnika s upalnim bolestima crijeva
- utvrditi prevalenciju oportunističkih oralnih infekcija u bolesnika na biološkoj terapiji
- utvrditi utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva
- utvrditi koncentracije salivarnih laktoferina i neopterina u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

### Hipoteze:

1. Oralno zdravstveni problemi imaju negativan utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s UBC-om.
2. Bolesnici s UBC-om na anti-TNF $\alpha$  terapiji imaju više oralnih oportunističkih infekcija, nego bolesnici koji u terapiji dobivaju anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiju.
3. Koncentracija salivarnog laktoferina i salivarnog neopterina je viša u UBC bolesnika s oralnim promjenama u odnosu na UBC bolesnike bez oralnih promjena i zdrave ispitanike.
4. Koncentracija salivarnog laktoferina i salivarnog neopterina pozitivno korelira s aktivnošću bolesti i oralnim promjenama.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

U istraživanju je sudjelovalo 142 ispitanika, od čega 71 UBC ispitanik i 71 kontrolni ispitanik. UBC ispitanici su prikupljeni na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a kontrolni ispitanici na Klinici za dentalnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Svi ispitanici su pročitali obavijest o istraživanju i potpisali suglasnost za sudjelovanje u istom.

##### **3.1.1. UBC ispitanici**

Od 71 UBC ispitanika, sudjelovalo je 37 ispitanika s dijagnozom Crohnove bolesti i 34 ispitanika s dijagnozom ulceroznog kolitisa. Od ukupnog broja ispitanika, 27 ih je primalo anti-TNF $\alpha$  biološku terapiju (22 infliksimab i 5 adalimumab), 22 anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  biološku terapiju, 15 konvencionalnu terapiju (14 mesalazin i 1 sulfasalazin), a 7 ih je bilo bez farmakološke terapije. Uključenje UBC ispitanika u istraživanje je bilo po kriterijima punoljetnosti, postavljene dijagnoze upalnih bolesti crijeva (Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa), dok su kriteriji isključenja bili postojanje komorbiditeta gastrointestinalnog trakta, Sjögren sindrom, Alzheimerova bolest, sustavna imunosupresivna terapija, parodontitis, korištenje antibiotika, antimikotika i oralnih antiseptika unazad mjesec dana.

##### **3.1.2. Kontrolni ispitanici**

U istraživanju je sudjelovao 71 kontrolni ispitanik. Uključeni su bili punoljetni kontrolni ispitanici, bez sustavnih bolesti. Kriteriji isključenja su bili parodontitis i korištenje antibiotika, antimikotika i oralnih antiseptika unazad mjesec dana.

#### **3.2. Metode**

##### **3.2.1. Upitnici**

U istraživanju su korišteni anamnestički upitnik, upitnik samoprocjene oralnih simptoma (Privitak 1) i upitnik samoprocjene utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života (Profil utjecaja oralnog zdravlja-14, OHIP-14) (Privitak 2).

Anamnestički upitnik za UBC ispitanike je sadržavao pitanja o općim podacima (spol, dob, visina i tjelesna težina), pušenju, sustavnim bolestima, farmakološkoj terapiji te specifična pitanja vezana uz UBC koja su se odnosila na vrstu UBC-a, duljinu trajanja UBC-a, vrstu i duljinu trajanja biološke terapije. Anamnestički upitnik za kontrolne ispitanike, osim pitanja o općim podacima i navikama pušenja, sadržavao je pitanje o postojanju pozitivne obiteljske anamneze UBC-a.

Upitnik samoprocjene oralnih simptoma i znakova je bio jednak za UBC i kontrolne ispitanike, a procjenjivao je pojavu oralnih simptoma i znakova u zadnjih godinu dana, s mogućim pozitivnim i negativnim odgovorom (da/ne). Navedeni oralni simptomi i znakovi su bili osjećaj suhoće usta, osjećaj pečenja usta, promjena, smanjenje ili gubitak osjeta okusa, zadah, krvarenje gingive, upala usnih kutova, crvenilo jezika, bijelo obložen jezik, ponavljajuće aftozne ulceracije i oralni herpes.

Za UBC ispitanike koji su liječeni biološkim lijekovima, bila su navedena i dva pitanja samoprocjene vezana uz učestalost pojave infekcija u ustima i učestalost pojave problema u ustima koju povezuju s biološkom terapijom, odnosno koje se javljaju od kada primaju biološku terapiju.

Za samoprocjenu utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života za UBC i kontrolne ispitanike, korišten je upitnik Profil utjecaja oralnog zdravlja (engl. *Oral Health Impact Profile*, OHIP) u skraćenoj verziji od 14 čestica. Odgovori na pitanja su bilježeni četiri stupanjskom Likertovom skalom (0 - nikada, 1 - gotovo nikada, 2 - ponekad, 3 - često, 4 - vrlo često). Rezultat se dobio zbrajanjem odgovora na svaku česticu, s mogućim rasponom rezultata od 0 do 56 po ispitaniku. Viši rezultat sume je upućivao na lošiju kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem.

Uz OHIP, dodano je pitanje samoprocjene utjecaja oralnog stanja na kvalitetu života s moguća četiri stupnja odgovora (0 - ne, 1 - malo, 2 - umjereno, 3 - jako, 4 - vrlo jako).

### **3.2.2. Oralno klinički pregled i oralni testovi**

Ispitanicima se napravio oralni klinički pregled korištenjem stomatološkog ogledala, parodontne sonde i prikladnog osvjetljenja. Zabilježila se prisutnost i vrsta oralnih lezija te se parodontnom sondom, označenom milimetarskim oznakama, bilježila dubina parodontnih džepova svih zubi (izuzev umnjaka) na šest mjesta (vestibularno, oralno, meziobukalno, distobukalno, meziopalatinalno/lingvalno i distopalatinalno/lingvalno), a iznosi  $\geq 4$  mm su se označavali kao parodontitis.

Obrisak oralne sluznice se uzeo sa sterilnim štapićem u svrhu mikrobiološke analize gljiva i bakterija. U slučaju postojanja oralnih lezija moguće infektivne etiologije, s tog mjesta se uzeo obrisak sluznice, a, u slučaju izostanka istih, obrisak se uzeo s obrazne sluznice.

Napravio se test lučenja nestimulirane sline metodom pljuvanja u epruvetu kroz pet minuta. Slina se prikupljala između 10 i 12 sati. Vrijednosti ispod 1 ml su se označavale kao smanjeno lučenje sline (hiposalivacija).

Nakon prikupljanja sline u epruvetu tijekom testa lučenja sline, uzorci su centrifugirani na 800 x g tijekom 10 minuta. Pipetom se izdvojio supernatant od taloga i pohranio u zamrzivač na -80 °C do izvođenja imunoenzimske analize enzimskim povezanim imunosorbentnim testom (engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Epruvete s uzorcima sline su se obilježile šifrom radi poštivanja privatnosti ispitanika uključenih u istraživanje.

### **3.2.3. Mjerenje aktivnosti bolesti**

Iz medicinske dokumentacije UBC ispitanika, izvučeni su podaci o vrsti terapije, vrijednostima iz laboratorijskih nalaza krvi (crvena i bijela krvna slika, željezo, glukoza, CRP) i stolice (kalprotektin) te nalazu kolonoskopije. Svi nalazi su učinjeni unutar mjesec dana od uključenja u istraživanje i čine dio standardne obrade UBC ispitanika. Učinjena je procjena aktivnosti upalnih bolesti crijeva korištenjem standardiziranih indeksa za obje bolesti. Korišteni su HBI i SES-CD indeksi za procjenu kliničke i endoskopske aktivnosti CB-a i potpuni Mayo indeks za procjenu kliničke i endoskopske aktivnosti UK-a.

HBI je korišten za određivanje kliničke aktivnosti CB-a, procjenom pet kliničkim parametara. Parametri su opće stanje bolesnika (u prethodnom danu) koje se ocjenjuje kao jedan od pet stupnjeva (0=izvršno, 1=dobro, 2=loše, 3=vrlo loše, 4=izrazito loše), bol u trbuhu (u prethodnom danu) koja se ocjenjuje kao jedan od četiri stupnja (0=bez bolova, 1=blaga bol, 2=umjereno teška bol, 3=teška bol), broj tekućih i/ili kašastih stolica u danu (prethodni dan) pri čemu se svakom pražnjenju crijeva dodjeljuje jedan bod, palpabilna abdominalna masa koja se ocjenjuje s jednim od četiri stupnja (0=nema, 1=suspektna, 2=sigurno prisutna, 3=prisutna i na palpaciju bolno osjetljiva) te komplikacije koje se ocjenjuju jednim bodom za svaku prisutnu komplikaciju (bolnost zglobova/ova, uveitis, nodozni eritem, aftozni stomatitis, pioderma gangrenozum, analna fisura, nova fistula, apsces). Ukupni rezultat se dobiva zbrajanjem rezultata svakog parametra, a interpretira se remisijom kad je suma rezultata <5, blagom bolesti kad je raspon sume rezultata od 5 do 7, umjereno teškom bolesti kad je raspon sume rezultata od 8 do 16 i teškom bolesti kad je suma rezultata >16.

SES-CD indeks je korišten za procjenu endoskopske aktivnosti bolesti, pri čemu su se za pet crijevnih segmenata (ileum, desni, transverzni i lijevi kolon i rektum) procjenjivala četiri parametra. Parametri uključuju veličinu ulkusa (0=nema ulkusa, 1=promjer ulkusa 0,1-0,5 cm, 2=promjer ulkusa 0,5-2 cm, 3=promjer ulkusa >2 cm), opsežnost ulcerirane površine (0=nema ulcerirane površine, 1=<10 % ulcerirane površine, 2=10-30 % ulcerirane površine, 3=>30 % ulcerirane površine), opsežnost zahvaćene površine (0=nema, 1=<50% zahvaćene površine, 2=50–75% zahvaćene površine, 3=>75% zahvaćene površine) i stenozu (0=nema stenoza, 1=jedna stenoza kroz koju se može proći, 2=više stenoza kroz koje se može proći, 3=nije mogući prolaz). Ukupni rezultat se dobiva zbrajanjem rezultata pojedinih parametra, pri čemu se ukupni rezultat od 0 do 2 definira kao inaktivna bolest, od 3 do 6 kao blago aktivna bolest, od 7 do 16 kao umjereno aktivna bolest i >16 kao teška bolest.

Mayo score indeks je korišten za procjenu kliničke i endoskopske aktivnosti bolesti UK-a. S obzirom na nedostatak opisa graničnih vrijednosti indeksa u literaturi, koristio se potpuni indeks radi smanjenja mogućnosti pogreške pri računanju rezultata. Indeksom se procjenjuju četiri parametra s mogućim rezultatom od 0 do 3 za svaki parametar. Parametri su učestalost stolice (0=normalni dnevni broj stolice, 1=jedna do dvije stolice više u danu od normalnog broja stolica, 2=tri do četiri stolice više u danu od normalnog broja stolica, 3=pet stolica više u danu od normalnog broja stolica), rektalno krvarenje (0=nepostojeće, 1=vidljiva krv u stolici manje od polovice puta, 2=vidljiva krv u stolici više od polovice puta, 3=samo krv u stolici), endoskopsko stanje sluznice (0=normalna sluznica ili inaktivna bolest, 1=blaga bolest - eritem, smanjeni vaskularni uzorak, blaga frijabilnost, 2=umjerena bolest - izraziti eritem, odsutnost vaskularnog uzorka, frijabilnost, erozije, 3=teška bolest - spontano krvarenje, ulceracije) i opća liječnička procjena stanja (0=normalna, 1=blaga, 2=umjerena, 3=teška bolest). Inaktivna bolest je definirana s ukupnim rezultatom  $\leq 2$ , pri čemu rezultat pojedinog parametra ne smije biti veći od 1.

#### **3.2.4. Analiza obriska sluznice**

Analiza obriska sluznice za detekciju gljiva roda *Candida* se radila standardnim nasađivanjem na podlogu Sabouraud dekstroza agar na 37 °C kroz 48 sati. Uzorci su se identificirali presađivanjem kolonije na selektivni hranjivi medij s kromogenim enzimima (HiCrome™ Candida Differential Agar, HiMedia, Mumbai, Indija) i, po potrebi, korištenjem automatskog identifikacijskog uređaja Vitek 2 YST (bio-Merieux, Marcy-l'Etoile, Francuska).

Analiza obriska sluznice za detekciju aerobnih bakterija se provela nasadivanjem na podlogu 5%-tne defibrinirajuće ovčje krvi (Blood Agar Base, Biolab, Budimpešta, Mađarska) na 37 °C kroz 48 sati. Jednostavni biokemijski testovi i automatski identifikacijski uređaj Vitek 2 (bio-Merieux, Marcy-l'Etoile, Francuska) se koristio za razdvajanje i identifikaciju patogenih bakterija od fiziološke mikroflore usne šupljine.

### **3.2.5. Analiza koncentracije laktoferina i neopterina u slini**

Za određivanje koncentracije laktoferina i neopterina u slini, koristila se ELISA analiza. Prije provođenja ELISA analize, uzorci su izvađeni iz zamrzivača i stavljeni u hladnjak na 4 °C radi otapanja. Nakon otapanja, prebačeni su na sobnu temperaturu i podvrgnuti strojnom miješanju na vibrirajućem aparatu kako bi se dobio ujednačen uzorak. Za analizu salivarnog laktoferina, korišten je tvornički ELISA set Human lactoferrin ELISA kit proizvođača Creative diagnostics (London, Ujedinjeno kraljevstvo), a za salivarni neopterin tvornički ELISA set Neopterin ELISA kit proizvođača Abbexa (Cambridge, Ujedinjeno kraljevstvo). Radi utvrđivanja optimalnog razrjeđenja uzoraka sline, provedeno je pilot istraživanje s osam nasumično izabranih uzoraka. Za ELISA analizu salivarnog laktoferina, određeno je razrjeđenje 1:1000 te najviša koncentracija standarda od 20 ng/ml, u skladu s prijedlogom proizvođača za uzorke sline. U uputama proizvođača za ELISA analizu salivarnog neopterina, nije bila navedena preporuka za uzorke sline, stoga se, kroz pilot istraživanje, dobilo optimalno razrjeđenje od 1:2 s najvišom koncentracijom standarda od 10 ng/ml.

Korišteni ELISA set za analizu salivarnog laktoferina je kvantitativna „sendvič“ imunometoda koja podrazumijeva vezanje laktoferina iz uzorka na tvornički prethodno vezano poliklonsko protutijelo specifično za ljudski laktoferin na stijenkama jažice. Postupak je započeo pripremom reagensa, otopine standarda i uzorka (razrjeđenje 1:1000) prema uputama proizvođača. Po 50 µl standarda od najviše do najniže koncentracije (20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,625 ng/ml, 0,313 ng/ml) se dodalo u sedam jažica u duplikatu, a u zadnju jažicu u stupcu se dodala otopina za razrjeđivanje kao slijepa proba (engl. *blank*). U ostale jažice se dodalo 50 µl uzorka, ploča se prekrila i inkubirala tijekom dva sata na sobnoj temperaturi. Tijekom tog vremena, laktoferin se iz uzorka (antigen) vezao s vezujućim protutijelima za ljudski laktoferin tvornički postavljenim na stijenkama jažice. Nakon inkubacije, ploča se ručno ispirala pet puta s puferskom otopinom za ispiranje u količini od 200 µl po svakom ispiranju, a sav višak otopine se izbacio. Zatim se u jažice dodalo 50 µl biotinirajućeg protutijela ljudskog laktoferina koje se vezao za prethodno vezani laktoferin, a

ploča se prekrila i inkubirala na sobnoj temperaturi tijekom jednog sata. Po isteku vremena inkubacije, ploča se ručno isprala pet puta s 200  $\mu$ l puferne otopine za ispiranje, a višak otopine se izbacio. U jažice se dodalo 50  $\mu$ l konjugata streptavidin peroksidaze, kao kromogeni supstrat, koji se vezao za biotin u prethodnom koraku dodanog biotinirajućeg protutijela. Ploča se prekrila i inkubirala tijekom 30 minuta, a potom se pet puta isprala s 200  $\mu$ l puferne otopine za ispiranje s izbacivanjem rezidualne otopine. U svaku jažicu se dodalo 50  $\mu$ l kromogen supstrata, koji se vezao na prethodno dodanu streptavidin peroksidazu, te se ploča inkubirala tijekom 15 minuta na sobnom svjetlu do optimalne plave boje. Razvoj boje se zaustavio dodavanjem 50  $\mu$ l otopine za zaustavljanje, čime je prethodno razvijena plava boja prešla u žutu. Odmah po zaustavljanju razvoja boje, ploča se premjestila u spektrofotometar za očitavanje rezultata na valnoj duljini od 450 nm. Vrijednost optičke gustoće je povezana s vrijednosti koncentracije laktoferina u uzorku tako da izraženija boja upućuje na višu koncentraciju i obrnuto. Prema srednjoj vrijednosti optičke gustoće standarda (ljudski liofilizirani laktoferin u puferiranoj proteinskoj bazi) od koje se oduzela srednja vrijednost optičke gustoće slijepe probe, odredila se logaritamska krivulja te se izvela jednadžba za određivanje koncentracije laktoferina u uzorku sline iz dobivenih vrijednosti optičke gustoće. Od vrijednosti optičke gustoće uzoraka, oduzela se srednja vrijednost optičke gustoće slijepe probe te se, prema dobivenoj jednadžbi iz logaritamske krivulje, izračunala vrijednost koncentracije laktoferina u svakom uzorku sline. Dobivena koncentracija salivarnog laktoferina se pomnožila s faktorom razrjeđenja ( $\times 1000$ ) te se prikazala u ng/ml. ELISA analiza salivarnog laktoferina je napravljena u monoplakatu.

Korišteni ELISA set za analizu salivarnog neopterina je kompetitivna imunometoda koja se provodi kompetitivnom inhibicijskom reakcijom između tvornički vezanog neopterina na stijenkama jažica i neopterina u uzorku sline s protutijelom označenim biotinom. Postupak je započeo pripremom reagensa, otopine standarda i uzoraka (razrjeđenje 1:2). Analiza se provodila na dvije ploče te se po 50  $\mu$ l otopine standarda dodalo u sedam jažica u duplikatu od najviše do najniže koncentracije (10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml, 0,31 ng/ml, 0,16 ng/ml), a u zadnju jažicu u stupcu se u duplikatu dodala otopina za razrjeđenje standarda kao slijepa proba (engl. *blank*). Razrijeđeni uzorci sline su se u količini od 50  $\mu$ l u duplikatu dodali u ostale jažice. Potom se odmah dodao pripremljeni reagens A u jažice u količini od 50  $\mu$ l, ploče su se prekrile i inkubirale na 37 °C kroz 45 minuta. Nakon inkubacije, ploče su se ručno isprale tri puta s pripremljenom pufernom otopinom za ispiranje u količini od 350  $\mu$ l po svakom ispiranju, s periodom natapanja kroz jedne do dvije minute i kompletnim izbacivanjem otopine iz jažica. Zatim se u jažice dodalo 100  $\mu$ l pripremljenog reagensa B, a



ploče su se prekrile i inkubirale na 37 °C kroz 30 minuta. Po isteku vremena inkubacije, izbacila se otopina iz ploča i ploče su se isprale pet puta s 350 µl otopine za ispiranje. U jažice se dodao tetrametilbenzidin supstrat koji prepoznaje peroksidazu hrena i time producira plavu boju. Ploče su se inkubirale na 37 °C tijekom 10 minuta (do optimalne boje), a razvoj boje se zaustavio otopinom za zaustavljanje koja se stavlja u sve jažice u količini od 50 µl po jažici. Ploče su se potom odmah premjestile u spektrofotometar gdje se očitala optička gustoća na valnoj duljini od 450 nm. S obzirom na to da je analiza kompetitivna, postoji inverzna povezanost između koncentracije uzorka i izmjerene optičke gustoće, odnosno izraženija boja upućuje na nižu koncentraciju i obrnuto. Vrijednosti optičke gustoće standarda su korištene za izradu dvije standardne krivulje (jedna za svaku ploču) i izvođenje jednadžbi za izračun koncentracije neopterina u uzorku. Analiza je napravljena u duplikatu te je korištena srednja vrijednost optičke gustoće uzorka koja se, korištenjem jednadžbe, pretvorila u koncentraciju. Koncentracija je pomnožena s faktorom razrjeđenja (x2) i prikazana u ng/ml.

### **3.3. Etički aspekti istraživanja**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka (Klasa: 003-05/21-1/125, Ur.broj: 2170-29-02/1-21-2) i Etičkog povjerenstva Fakulteta dentalne medicine Sveučilišta u Rijeci (Klasa: 602-01/21-01/17, Ur.broj: 2170-57-006-21-1). Ispitanici su informirani o prirodi i ciljevima istraživanja u razgovoru s istraživačem, ali i putem obavijesti za ispitanike. Pri prihvaćanju sudjelovanja u istraživanju, potpisali su Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju. Upućeni su da u bilo kojem trenutku mogu povući svoj pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje se provelo u skladu sa svim primjenjivim smjernicama koje imaju za cilj osigurati ispravno provođenje istraživanja, kao i sigurnost osoba uključenih u istraživanje. Poštovane su Osnove dobre kliničke prakse i temeljni bioetički principi – autonomnost, pravednost, dobročinstvo, i neškodljivost, kao i oni iz njih izvedeni, a sve u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije te ostalim mjerodavnim dokumentima.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Veličina uzorka za istraživanje prevalencije oralnih očitovanja upalnih bolesti crijeva i kvalitete života povezane s oralnim zdravljem određena je na temelju prethodnih istraživanja [65,73,127] i dobivena je minimalna veličina uzorka od 50 UBC ispitanika. Veličina uzorka za

određivanje koncentracije salivarnih biomarkera je izračunata korištenjem rezultata koncentracije laktoferina u slini u postojećoj studiji o vrijednostima laktoferina u slini u osoba s i bez parodontitisa [112], pri čemu je dobiven minimalni uzorak od 12 ispitanika uz snagu testa od 80% i razinu značajnosti od 95%.

Sve obrade podataka su napravljene korištenjem programskog paketa R 4.3.1. (R Core Team, 2023). Normalnost raspodjele podataka testirana je Shapiro-Wilk testom. Kategorički podaci su se prikazali apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su se brojčani podaci prikazali aritmetičkom sredinom uz standardnu devijaciju, medijanom i interkvartilnim rasponom uz minimalne i maksimalne vrijednosti. Razlike u kategoričkim vrijednostima između dvije skupine su izračunate Fischerovim egzaktnim testom uz  $f_i$  koeficijent veličine efekta, a između tri i više skupine s hi-kvadrat testom s Cramerovom V veličinom efekta. Razlike između brojčanih podataka dvije skupine su izračunate t-testom uz Cohenovu D veličinu efekta, a između tri i više skupina analizom varijance (ANOVA). Za određivanje prediktora varijable, korištena je višestruka regresijska analiza. Povezanost među varijablama je određena Pearsonovom korelacijom. Rezultati s vrijednosti  $p < 0,05$  su smatrani statistički značajnima.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografska i klinička obilježja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo 142 ispitanika, po 71 UBC ispitanik i 71 kontrolni ispitanik. Od ukupnog broja ispitanika, sudjelovalo je 74 muškaraca (52,1 %) i 68 žena (47,9 %). Medijan životne dobi je iznosio 43 s interkvartilnim rasponom od 33,5 do 55,5 za UBC ispitanike i 45 s interkvartilnim rasponom od 36,5 do 52 za kontrolne ispitanike. Raspon životne dobi je iznosio od 18, odnosno 19 godina do 83 godine u UBC i kontrolnih ispitanika. Ispitanicima se odredio Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*, BMI). Skupine su uparene po broju pušača. Demografske i kliničke karakteristike UBC i kontrolnih ispitanika su prikazane u tablici 1.

Tablica 1. Prikaz demografskih i kliničkih obilježja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

		<b>UBC ispitanici n = 71</b>	<b>Kontrolni ispitanici n = 71</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b>	M <sup>1</sup> ± SD <sup>2</sup>	45,5 ± 15,3	45,3 ± 12,64	0,919 <sup>a</sup>
	Mdn <sup>3</sup>	43	45	
	IQR <sup>4</sup>	22	15,5	
	Min – Max <sup>5</sup>	18 - 83	19 - 83	
<b>Spol M / Ž</b>	n	37/34	37/34	1,000 <sup>b</sup>
	(%)	(52,1/47,9)	(52,1/47,9)	
<b>BMI<sup>6</sup> kg/m<sup>2</sup> n (%)</b>	Blaga pothranjenost	2 (2,8)	2 (2,8)	1,000 <sup>b</sup>
	Normalna težina	39 (54,9)	41 (57,8)	0,735 <sup>b</sup>
	Prekomjerna težina	21 (29,6)	23 (32,4)	0,717 <sup>b</sup>
	Debljina 1. stupnja	7 (9,9)	4 (5,6)	0,346 <sup>b</sup>
	Debljina 2. stupnja	2 (2,8)	1 (1,4)	0,560 <sup>b</sup>
<b>Pušenje n (%)</b>	Pušač	15 (21,1)	15 (21,1)	1,000 <sup>b</sup>
	Nepušač	56 (78,9)	56 (78,9)	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina (engl. *mean*); <sup>2</sup> Standardna devijacija; <sup>3</sup> Medijan; <sup>4</sup> Interkvartilni raspon; <sup>5</sup>

Minimalna vrijednost – maksimalna vrijednost; <sup>6</sup> Indeks tjelesne mase; <sup>a</sup> T-test; <sup>b</sup> Hi-kvadrat test

U istraživanju je sudjelovalo 37 CB ispitanika (52,1 %) i 34 UK ispitanika (47,9 %). Medijan trajanja bolesti iznosio je 10 godina s interkvartilnim rasponom od 4 do 15. Određena je klinička i endoskopska aktivnost Crohnove bolesti korištenjem HBI, odnosno SES-CD indeksa, dok je ukupna aktivnost bolesti određena za ulcerozni kolitis korištenjem Mayo score indeksa. Anti-TNF $\alpha$  terapiju je primalo ukupno 27 ispitanika (22 ispitanika je primalo infliksimab i pet ispitanika je primalo adalimumab), anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiju (vedolizumab) je primalo ukupno 22 ispitanika, 14 ispitanika je uzimalo mesalazin, jedan ispitanik sulfasalazin, a sedam ispitanika nije bilo u aktivnom farmakološkom liječenju. U tablici 2 su navedene prosječne vrijednosti i interpretacija vrijednosti eritrocita, hemoglobina, leukocita, trombocita, glukoze, željeza, C-reaktivnog proteina i fekalnog kalprotektina.

Tablica 2. Klinička obilježja UBC ispitanika

<b>Upalna bolest crijeva n (%)</b>	Crohnova bolest	37 (52,1)
	Ulcerozni kolitis	34 (47,9)
<b>Trajanje bolesti godine</b>	M <sup>1</sup> $\pm$ SD <sup>2</sup>	10,7 $\pm$ 7,88
	Mdn <sup>3</sup>	10
	IQR <sup>4</sup>	11
	Min – Max <sup>5</sup>	1 - 32
<b>HBI<sup>6</sup> n (%)</b>	Inaktivna bolest	21 (56,8)
	Blaga bolest	8 (21,6)
	Umjereno teška bolest	7 (18,9)
	Teška bolest	1 (2,7)
<b>SES-CD<sup>7</sup> n (%)</b>	Inaktivna bolest	12 (32,45)
	Blaga bolest	12 (32,45)
	Umjereno teška bolest	8 (21,6)
	Teška bolest	5 (13,5)
<b>Mayo score indeks n (%)</b>	Inaktivna bolest	10 (29,4)
	Blaga bolest	14 (41,2)
	Umjereno teška bolest	8 (23,5)
	Teška bolest	2 (5,9)

Tablica 2. (nastavak)

<b>Vrsta terapije n (%)</b>	Anti-TNF $\alpha$	27 (38)
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22 (31)
	Konvencionalna/Bez terapije	22 (31)
<b>Vrsta lijeka n (%)</b>	Infliksimab	22 (31)
	Adalimumab	5 (7)
	Vedolizumab	22 (31)
	Mesalazin	14 (19,7)
	Sulfasalazin	1 (1,4)
	Bez lijeka	7 (9,9)
<b>Eritrociti <math>\times 10^{12}/L</math></b>	Mdn <sup>3</sup>	5
	IQR <sup>4</sup>	0.8
	Uredna vrijednost n (%)	61 (85,9)
	Povišena vrijednost n (%)	7 (9,9)
	Snižena vrijednost n (%)	3 (4,2)
<b>Hemoglobin g/L</b>	Mdn <sup>3</sup>	140
	IQR <sup>4</sup>	24.5
	Uredna vrijednost n (%)	61 (85,9)
	Povišena vrijednost n (%)	0 (0)
	Snižena vrijednost n (%)	10 (14,1)
<b>Trombociti <math>\times 10^9/L</math></b>	Mdn <sup>3</sup>	284
	IQR <sup>4</sup>	120,5
	Uredna vrijednost n (%)	62 (87,3)
	Povišena vrijednost n (%)	8 (11,3)
	Snižena vrijednost n (%)	1 (1,4)
<b>Leukociti <math>\times 10^9/L</math></b>	Mdn <sup>3</sup>	7
	IQR <sup>4</sup>	3
	Uredna vrijednost n (%)	62 (87,3)
	Povišena vrijednost n (%)	9 (12,7)
	Snižena vrijednost n (%)	0 (0)

Tablica 2. (nastavak)

<b>Glukoza mmol/L</b>	Mdn <sup>3</sup>	5.3
	IQR <sup>4</sup>	1
	Uredna vrijednost n (%)	65 (91,6)
	Povišena vrijednost n (%)	5 (7)
	Snižena vrijednost n (%)	1 (1,4)
<b>Željezo <math>\mu</math>mol/L</b>	Mdn <sup>3</sup>	12
	IQR <sup>4</sup>	8
	Uredna vrijednost n (%)	53 (74,7)
	Povišena vrijednost n (%)	1 (1,4)
	Snižena vrijednost n (%)	17 (23,9)
<b>C-reaktivni protein mg/L</b>	Mdn <sup>3</sup>	3
	IQR <sup>4</sup>	5,9
	Uredna vrijednost n (%)	47 (66,2)
	Povišena vrijednost n (%)	24 (33,8)
<b>Kalprotektin <math>\mu</math>g/g</b>	Mdn <sup>3</sup>	209
	IQR <sup>4</sup>	518
	Uredna vrijednost n (%)	17 (23,9)
	Povišena vrijednost n (%)	54 (76,1)

<sup>1</sup> Aritmetička sredina (engl. *mean*); <sup>2</sup> Standardna devijacija; <sup>3</sup> Medijan; <sup>4</sup> Interkvartilni raspon; <sup>5</sup> Minimalna vrijednost – maksimalna vrijednost; <sup>6</sup> Harvey-Bradshaw indeks; <sup>7</sup> Jednostavni endoskopski indeks Crohnove bolesti (engl. *Simple endoscopic score for Crohn's disease*)

## 4.2. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova

### 4.2.1. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Svi ispitanici su ispunili upitnik o samoprocjeni oralnih simptoma i znakova. Za procjenu razlike u samoprocjeni oralnih simptoma i znakova, korišten je Fisherov egzaktni test. Rezultat testa je p vrijednost s fi koeficijentom ( $\phi$ ) veličine efekta.

Statistički značajna razlika je pronađena u samoprocjeni zadaha ( $p=0,046$ ,  $\phi=0,183$ ) sa zanemarivom veličinom efekta, pri čemu UBC ispitanici češće navode zadah od kontrolnih

ispitanika, dok među ostalim simptomima i znakovima nisu pronađene statistički značajne razlike (Tablica 3).

Tablica 3. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Samoprocjena oralnih simptoma i znakova		UBC ispitanici n=71	Kontrolni ispitanici n=71	p	φ
Osjećaj suhoće usta	Da (%)	29,6	23,9	0,570	0,064
	Ne (%)	70,4	76,1		
Osjećaj pečenja usta	Da (%)	9,9	12,7	0,792	0,045
	Ne (%)	90,1	87,3		
Promijenjen/oslabljen okus	Da (%)	12,7	5,6	0,244	0,122
	Ne (%)	87,3	94,4		
Zadah	Da (%)	31	15,5	<b>0,046</b>	0,183
	Ne (%)	69	84,5		
Krvarenje gingive	Da (%)	22,5	28,2	0,563	0,065
	Ne (%)	77,5	71,8		
Crvenilo usnih kutova	Da (%)	15,5	14,1	1,000	0,020
	Ne (%)	84,5	85,9		
Crvenilo jezika	Da (%)	7	9,9	0,764	0,051
	Ne (%)	93	90,1		
Bijelo obložen jezik	Da (%)	23,9	16,9	0,405	0,087
	Ne (%)	76,1	83,1		
Ponavljajuće aftozne ulceracije	Da (%)	28,2	29,6	1,000	0,016
	Ne (%)	71,8	70,4		
Oralni herpes	Da (%)	28,2	31	0,854	0,031
	Ne (%)	71,8	69		

UBC ispitanici na biološkoj terapiji nisu učestalo procjenjivali prisutnost infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom (Tablica 4).

Tablica 4. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom UBC ispitanika

Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima		UBC ispitanici n=49
Učestale infekcije u ustima povezane s biološkom terapijom	Da (%)	8,2
	Ne (%)	91,8
Učestali problemi u ustima povezani s biološkom terapijom	Da (%)	8,2
	Ne (%)	91,8

#### 4.2.2. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Za testiranje razlike između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika u samoprocjeni oralnih simptoma i znakova, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, u post-hoc testiranju, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti  $f_i$  koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti.

Statistički značajna razlika je uočena kod samoprocjene osjećaja suhoće usta ( $\chi^2=7,61$ ,  $p=0,022$ ,  $V=0,232$ ) sa srednjom veličinom efekta te je post-hoc testovima utvrđeno da je simptom suhoće usta učestaliji u UK ispitanika u odnosu na CB ispitanike ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,305$ ) sa srednjom veličinom efekta i kontrolne ispitanike ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,205$ ) s niskom veličinom efekta. Statistički značajna razlika je utvrđena i kod samoprocjene crvenila usnih kutova ( $\chi^2=12,48$ ,  $p=0,002$ ,  $V=0,296$ ) sa srednjom veličinom efekta, a post-hoc testovima je utvrđeno da UK ispitanici imaju značajno manju samoprocjenu crvenila usnih kutova u odnosu na CB ispitanike ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,410$ ) s visokom veličinom efekta i kontrolne ispitanike ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,225$ ) s niskom veličinom efekta. Kod ostalih oralnih simptoma i znakova, nije uočena statistički značajna razlika u samoprocjeni oralnih simptoma i znakova među skupinama (Tablica 5).



Tablica 5. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Samoprocjena oralnih simptoma i znakova	Ispitanici	N	Da (%)	Ne (%)	$\chi^2/df/p$	V	Crohnova bolest $\phi$	Ulcerozni kolitis $\phi$
Osjećaj suhoće usta	Kontrolni	71	23,9	76,1	7,61	0,232	0,090	<b>0,205*</b>
	Crohnova bolest	37	16,2	83,8	2		-	<b>0,305*</b>
	Ulcerozni kolitis	34	44,1	55,9	<b>0,022</b>		<b>0,305*</b>	-
Osjećaj pečenja usta	Kontrolni	71	12,7	87,3	3,4	0,155	-	-
	Crohnova bolest	37	16,2	83,8	2			
	Ulcerozni kolitis	34	2,9	97,1	0,182			
Promijenjen/oslabljen okus	Kontrolni	71	5,6	94,4	4,06	0,169	-	-
	Crohnova bolest	37	8,1	91,9	2			
	Ulcerozni kolitis	34	17,6	82,4	0,132			
Zadah	Kontrolni	71	15,5	84,5	4,85	0,185	-	-
	Crohnova bolest	37	29,7	70,3	2			
	Ulcerozni kolitis	34	32,4	67,6	0,089			
Krvarenje gingive	Kontrolni	71	28,2	71,8	2,23	0,125	-	-
	Crohnova bolest	37	16,2	83,8	2			
	Ulcerozni kolitis	34	29,4	70,6	0,329			
Crvenilo usnih kutova	Kontrolni	71	14,1	85,9	12,48	0,296	0,188	<b>0,225*</b>
	Crohnova bolest	37	29,7	70,3	2		-	<b>0,410***</b>
	Ulcerozni kolitis	34	0	100	<b>0,002</b>		<b>0,410***</b>	-

Tablica 5. (nastavak)

<b>Crvenilo jezika</b>	Kontrolni	71	9,9	90,1	1,78	0,112	-
	Crohnova bolest	37	10,8	89,2	2		
	Ulcerozni kolitis	34	2,9	97,1	0,410		
<b>Bijelo obložen jezik</b>	Kontrolni	71	16,9	83,1	2,28	0,127	-
	Crohnova bolest	37	18,9	81,1	2		
	Ulcerozni kolitis	34	29,4	70,6	0,319		
<b>Ponavljajuće aftozne ulceracije</b>	Kontrolni	71	29,6	70,4	0,13	0,030	-
	Crohnova bolest	37	29,7	70,3	2		
	Ulcerozni kolitis	34	26,5	73,5	0,939		
<b>Oralni herpes</b>	Kontrolni	71	31	69	0,23	0,040	-
	Crohnova bolest	37	29,7	70,3	2		
	Ulcerozni kolitis	34	26,5	73,5	0,893		

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Nije pronađena statistički značajna razlika u samoprocjeni učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom između CB i UK ispitanika na biološkoj terapiji (Tablica 6).

Tablica 6. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom CB i UK ispitanika

Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima		CB ispitanici n=27	UK ispitanici n=22	p	φ
Učestale infekcije u ustima povezane s biološkom terapijom	Da (%)	7,4	9,1	1,000	0,031
	Ne (%)	92,6	90,9		
Učestali problemi u ustima povezani s biološkom terapijom	Da (%)	11,1	4,5	0,617	0,119
	Ne (%)	88,9	95,5		

#### 4.2.3. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Za testiranje razlike između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji (infliksimab i adalimumab), ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji (vedolizumab), ispitanika na konvencionalnoj terapiji (aminosalicilati i ispitanici bez farmakološke terapije) i kontrolnih ispitanika u samoprocjeni oralnih simptoma i znakova, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, u post-hoc testiranju, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti fi koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti.

Statistički značajna razlika je uočena kod samoprocjene zadaha ( $\chi^2=8,7$ ,  $p=0,034$ ,  $V=0,248$ ) sa srednjom veličinom efekta te je post-hoc testovima utvrđeno da je simptom zadaha učestaliji u ispitanika na konvencionalnoj terapiji u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,263$ ) s niskom veličinom efekta. Kod ostalih oralnih simptoma i znakova, nije uočena statistički značajna razlika u samoprocjeni između skupina (Tablica 7).

Tablica 7. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Samoprocjena oralnih simptoma i znakova	Skupina	N	Da (%)	Ne (%)	$\chi^2/df/p$	V	Anti-TNF $\alpha$ $\phi$	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ $\phi$	Konvencionalna $\phi$
Osjećaj suhoće usta	Kontrolna	71	23,9	76,1	3,47 3 0,324	0,156		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	29,6	70,4					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	18,2	81,8					
	Konvencionalna	22	40,9	59,1					
Osjećaj pečenja usta	Kontrolna	71	12,7	87,3	1,58 3 0,664	0,105		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	14,8	85,2					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	4,5	95,5					
	Konvencionalna	22	9,1	90,9					
Promijenjen/ oslabljen okus	Kontrolna	71	5,6	94,4	3,84 3 0,279	0,165		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	7,4	92,6					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	13,6	86,4					
	Konvencionalna	22	18,2	81,8					
Zadah	Kontrolna	71	15,5	84,5	8,7 3 <b>0,034</b>	0,248	0,037	0,220	<b>0,263*</b>
	Anti-TNF $\alpha$	27	18,5	81,5			-	0,201	0,247
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	36,4	63,6			0,201	-	0,047
	Konvencionalna	22	40,9	59,1			0,247	0,047	-

Tablica 7. (nastavak)

<b>Krvarenje gingive</b>	Kontrolna	71	28,2	71,8	1,09	0,087	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	18,5	81,5	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	27,3	72,7	0,780		
	Konvencionalna	22	22,7	77,3			
<b>Crvenilo usnih kutova</b>	Kontrolna	71	14,1	85,9	3,26	0,151	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	18,5	81,5	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	22,7	77,3	0,354		
	Konvencionalna	22	4,5	95,5			
<b>Crvenilo jezika</b>	Kontrolna	71	9,9	90,1	0,67	0,068	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	7,4	92,6	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	9,1	90,9	0,881		
	Konvencionalna	22	4,5	95,5			
<b>Bijelo obložen jezik</b>	Kontrolna	71	16,9	83,1	4,01	0,168	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	33,3	66,7	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	13,6	86,4	0,261		
	Konvencionalna	22	22,7	77,3			
<b>Ponavljajuće aftozne ulceracije</b>	Kontrolna	71	29,6	70,4	1,6	0,106	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	33,3	66,7	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	31,8	68,2	0,660		
	Konvencionalna	22	18,2	81,8			

Tablica 7. (nastavak)

<b>Oralni herpes</b>	Kontrolna	71	31	69	7,43	0,229	-
	Anti-TNF $\alpha$	27	18,5	81,5	3		
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	18,2	81,8	0,059		
	Konvencionalna	22	50	50			

\*  $p < 0,05$

Nije pronađena statistički značajna razlika u samoprocjeni učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji i ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji (Tablica 8).

Tablica 8. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji i ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji

Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima		Anti-TNF $\alpha$ ispitanici n=27	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ ispitanici n=22	p	$\phi$
Učestale infekcije u ustima povezane s biološkom terapijom	Da (%)	3,7	13,6	0,314	0,180
	Ne (%)	96,3	86,4		
Učestali problemi u ustima povezani s biološkom terapijom	Da (%)	3,7	13,6	0,314	0,180
	Ne (%)	96,3	86,4		

### 4.3. Oralna očitovanja

#### 4.3.1. Oralna očitovanja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Oralne promjene su zabilježene kliničkim pregledom i mjerenjem razine sline svih ispitanika. Za procjenu razlike u pojavi oralnih očitovanja, korišten je Fisherov egzaktni test. Rezultat testa je p vrijednost s fi koeficijentom ( $\phi$ ) veličine efekta.

Statistički značajna razlika je zabilježena u višoj prevalenciji atrofičnog glositisa ( $p=0,001$ ,  $\phi=0,275$ ) s niskom veličinom efekta, bijelo obloženog dorzuma jezika ( $p=0,010$ ,  $\phi=0,234$ ) s niskom veličinom efekta, protetskog palatitisa ( $p=0,006$ ,  $\phi=0,244$ ) s niskom veličinom efekta i hiposalivacije ( $p=0,000$ ,  $\phi=0,420$ ) s visokom veličinom efekta UBC ispitanika u odnosu na kontrolne. Kod drugih zabilježenih oralnih očitovanja, nije pronađena statistički značajna razlika među skupinama (Tablica 9). Specifična oralna očitovanja su pronađena samo u dva ispitanika (2,8%), i to u obliku kaldrmastog izgleda oralne sluznice u CB ispitanika i piostomatitis vegetansa u UK ispitanika.

Tablica 9. Prevalencija oralnih očitovanja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Oralna očitovanja		UBC ispitanici n=71	Kontrolni ispitanici n=71	p	$\phi$
Aftozne ulceracije	Prisutno (%)	5,6	5,6	1,000	0,000
	Odsutno (%)	94,4	94,4		
Angularni heilitis	Prisutno (%)	4,2	0	0,245	0,147
	Odsutno (%)	95,8	100		
Eksfolijativni heilitis	Prisutno (%)	1,4	0	1,000	0,084
	Odsutno (%)	98,6	100		
Oralni lihen planus /lihenoidna reakcija	Prisutno (%)	2,8	0	0,496	0,120
	Odsutno (%)	97,2	100		
Eksfolijativni glositis	Prisutno (%)	7	2,8	0,441	0,098
	Odsutno (%)	93	97,2		
Romboidni glositis	Prisutno (%)	2,8	0	0,496	0,120
	Odsutno (%)	97,2	100		
Atrofični glositis	Prisutno (%)	14,1	0	<b>0,001</b>	0,275
	Odsutno (%)	85,9	100		
Bijelo obloženi jezik	Prisutno (%)	23,9	7	<b>0,010</b>	0,234
	Odsutno (%)	76,1	93		
Protetski palatitis	Prisutno (%)	11,3	0	<b>0,006</b>	0,244
	Odsutno (%)	88,7	100		
Hiposalivacija	Prisutno (%)	47,9	9,9	<b>0,000</b>	0,420
	Odsutno (%)	52,1	90,1		

Pored oralnih očitovanja, zabilježena je i značajna razlika u učestalosti fisuriranog dorzuma jezika ( $p=0,017$ ,  $\phi=0,220$ ) s niskom veličinom efekta u UBC ispitanika u odnosu na kontrolne. Mobilne protetske nadomjestke je nosilo 18,3 % UBC i 4,2 % kontrolnih ispitanika.

Pearsonovom korelacijom je utvrđena srednja pozitivna povezanost eksfolijativnog glositisa s vrijednosti CRP-a ( $p<0,01$ ,  $r=0,453$ ) i niska pozitivna povezanost hiposalivacije s Mayo score indeksom ( $p<0,05$ ,  $r=0,248$ ).

T-test je korišten za testiranje razlike u razini sline između UBC i kontrolnih ispitanika. Rezultat je prikazan p vrijednošću s Cohenovom D veličinom efekta. U UBC ispitanika je



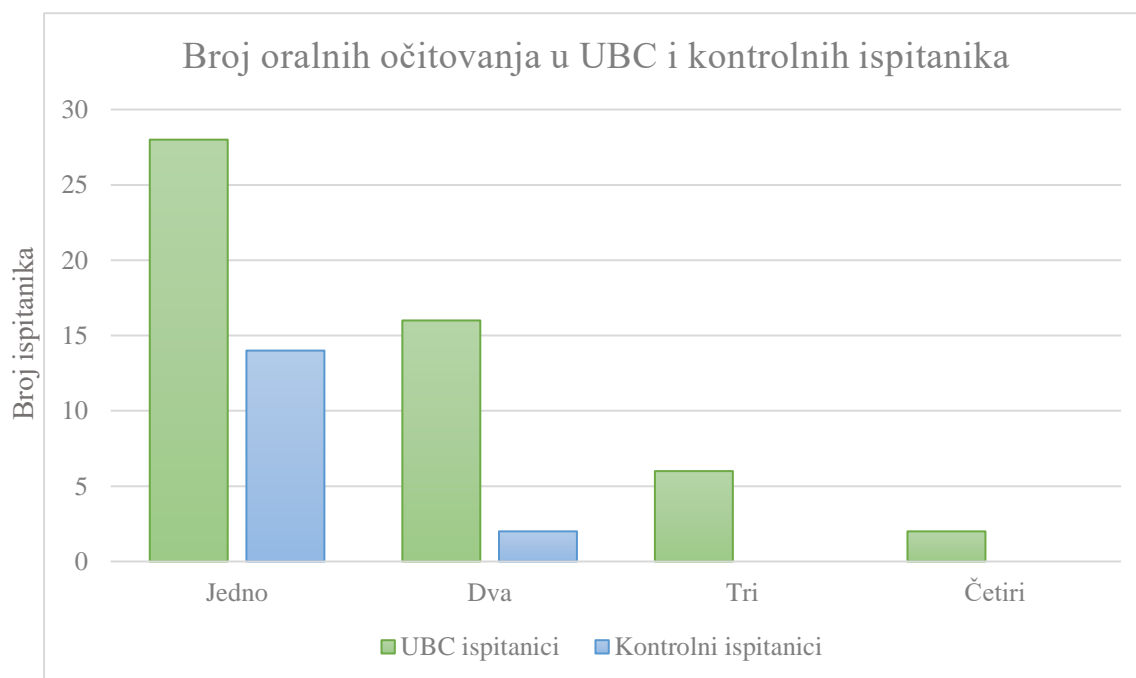
zabilježena statistički značajno manja razina sline ( $p=0,000$ ,  $D=0,865$ ) s visokom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike (Tablica 10).

Tablica 10. Razina sline UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Varijabla	Ispitanici	$M \pm SD^2$	Min <sup>3</sup>	Max <sup>4</sup>	t/df/p	D
Razina sline ml / 5 min	<b>UBC</b> n=71	1,2±0,98	0,0	4,5	-5,15	0,865
	<b>Kontrolni</b> n=71	2,0±0,73	0,7	4,2	<b>0,000</b>	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija; <sup>3</sup> Minimalna vrijednost; <sup>4</sup> Maksimalna vrijednost

Prevalencija barem jednog oralnog očitovanja je izračunata hi-kvadrat testom s pripadajućom Cramerovom V veličinom efekta. Od ukupnog broja UBC ispitanika, 73,2 % prezentiralo s barem jednim oralnim očitovanjem, u usporedbi s 22,5 % od ukupnog broja kontrolnih ispitanika ( $\chi^2=36,57$ ,  $p < 0,001$ ,  $V=0,507$ ), a broj oralnih očitovanja ispitanika obje skupine je prikazan na slici 1.



Slika 1. Broj oralnih očitovanja u UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.

#### 4.3.2. Oralna očitovanja CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Za testiranje razlika između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika u prevalenciji oralnih očitovanja, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, u post-hoc testiranju, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti  $f_i$  koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti. Razlika u prevalenciji oralnog lihen planusa/lihenoidne reakcije i romboidnog glositisa je testirana Fisherovim egzaktnim testom. Rezultat testa je  $p$  vrijednost s  $f_i$  koeficijentom ( $\phi$ ) veličine efekta. Razlog tome je mali broj pozitivnih slučajeva.

Statistički značajna razlika je zabilježena u višoj prevalenciji atrofičnog glositisa u CB i UK ispitanika ( $\chi^2=13,52$ ,  $p=0,001$ ,  $V=0,309$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike, a u post-hoc testiranju razlika je sa srednjom veličinom efekta ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,365$ ) u CB ispitanika i niskom veličinom efekta ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,248$ ) u UK ispitanika. Bijelo obloženi dorzum jezika je učestaliji u CB i UK ispitanika ( $\chi^2=7,75$ ,  $p=0,021$ ,  $V=0,234$ ) sa srednjom veličinom efekta u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, a post-hoc testiranjem je zabilježena niska veličina efekta u CB ispitanika ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,244$ ) i u UK ispitanika ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,234$ ). Viša prevalencija protetskog palatitisa je zabilježena u CB i UK ispitanika ( $\chi^2=8,51$ ,  $p=0,014$ ,  $V=0,245$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike, dok je post-hoc testiranjem utvrđena razlika s niskom veličinom efekta za CB ispitanike ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,272$ ) i UK ispitanike ( $p<0,01$ ,  $\phi=0,288$ ). Statistički značajna razlika je zabilježena i u višoj prevalenciji hiposalivacije u CB i UK ispitanika ( $\chi^2=31,12$ ,  $p=0,000$ ,  $V=0,468$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike, a post-hoc testovima je utvrđena viša prevalencija hiposalivacije CB ispitanika ( $p<0,01$ ,  $\phi=0,309$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike te viša prevalencija hiposalivacije UK ispitanika ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,549$ ) s visokom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike i viša prevalencija hiposalivacije UK ispitanika ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,226$ ) s niskom veličinom efekta u odnosu na CB ispitanike. Kod drugih zabilježenih oralnih očitovanja, nije pronađena statistički značajna razlika među skupinama (Tablica 11).

Među CB ispitanicima, 35,1 % se prezentiralo s jednim, 21,6 % s dva, 8,1 % s tri, a 2,7 % s četiri oralna očitovanja, tj. 32,4 % CB ispitanika je imalo više od jednog oralnog očitovanja. Među UK ispitanicima, 44,1 % se prezentiralo s jednim, 23,5 % s dva, 8,8 % s tri i 2,9 % s četiri oralna očitovanja, a 35,2 % ispitanika je imalo više od jednog oralnog očitovanja.

Tablica 11. Prevalencija oralnih očitovanja CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Oralna očitovanja	Ispitanici	N	Prisutno (%)	Odsutno (%)	$\chi^2/df/p$	V	Crohnova bolest $\phi$	Ulcerozni kolitis $\phi$
Aftozne ulceracije	Kontrolni	71	5,6	94,4	1,25	0,094	-	
	Crohnova bolest	37	2,7	97,3	2			
	Ulcerozni kolitis	34	8,8	91,2	0,536			
Angularni heilitis	Kontrolni	71	0	100	3,93	0,166	-	
	Crohnova bolest	37	2,7	97,3	2			
	Ulcerozni kolitis	34	5,9	94,1	0,140			
Eksfolijativni heilitis	Kontrolni	71	0	100	2,86	0,142		
	Crohnova bolest	37	2,7	97,3	2			
	Ulcerozni kolitis	34	0	100	0,240			
Oralni lihen planus/lihenoidna reakcija	Crohnova bolest	37	0,0	100,0	<b>p</b>	<b><math>\phi</math></b>		
	Ulcerozni kolitis	34	5,9	94,1	0,226	0,178		
Eksfolijativni glositis	Kontrolni	71	2,8	97,2	3,69	0,161	-	
	Crohnova bolest	37	10,8	89,2	2			
	Ulcerozni kolitis	34	2,9	97,1	0,158			
Romboidni glositis	Crohnova bolest	37	5,4	94,6	<b>p</b>	<b><math>\phi</math></b>		
	Ulcerozni kolitis	34	0	100	0,494	0,163		

Tablica 11. (nastavak)

<b>Atrofični glositis</b>	Kontrolni	71	0	100	13,52		<b>0,365***</b>	<b>0,248*</b>
	Crohnova bolest	37	18,9	81,1	2	0,309	-	0,145
	Ulcerozni kolitis	34	8,8	91,2	<b>0,001</b>		0,145	-
<b>Bijelo obložen jezik</b>	Kontrolni	71	7	93	7,75		<b>0,244*</b>	<b>0,234*</b>
	Crohnova bolest	37	24,3	75,7	2	0,234	-	0,009
	Ulcerozni kolitis	34	23,5	76,5	<b>0,021</b>		0,009	-
<b>Protetski palatitis</b>	Kontrolni	71	0	100	8,51		<b>0,272*</b>	<b>0,288**</b>
	Crohnova bolest	37	10,8	89,2	2	0,245	-	0,015
	Ulcerozni kolitis	34	11,8	88,2	<b>0,014</b>		0,015	-
<b>Hiposalivacija</b>	Kontrolni	71	9,9	90,1	31,12		<b>0,309**</b>	<b>0,549***</b>
	Crohnova bolest	37	35,1	64,9	2	0,468	-	<b>0,266*</b>
	Ulcerozni kolitis	34	61,8	38,2	<b>0,000</b>		<b>0,266*</b>	-

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

Zabilježena je značajna razlika u višoj učestalosti fisuriranog dorzuma jezika u CB i UK ispitanika ( $\chi^2=7,30$ ,  $p=0,026$ ,  $V=0,227$ ) sa srednjom veličinom efekta u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, dok je post-hoc testovima utvrđena niska veličina efekta u CB ispitanika ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,212$ ) i u UK ispitanika ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,268$ ). Viša učestalost mobilnih protetskih nadomjestaka s niskom veličinom efekta ( $p<0,01$ ,  $\phi=0,273$ ) je zabilježena u CB ispitanika u odnosu na UK i kontrolne ispitanike.

Za utvrđivanje razlike u razine sline između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika, napravljena je analiza varijance (ANOVA). U post-hoc testovima korištena je Benjamini-Hochberg korekcija značajnosti. U ćelijama za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti Cohenovog D koeficijenta za svaku usporedbu, a statistička značajnost je označena zvjezdicama.

U svim usporedbama je pronađena statistički značajna razlika ( $F=31,29$ ,  $p=0,000$ ) (Tablica 12). CB ispitanici imaju značajno manje sline u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p<0,01$ ,  $D=0,621$ ) sa srednjom veličinom efekta, dok UK bolesnici imaju značajno manje sline u odnosu na CB ispitanike ( $p<0,05$ ,  $D=0,429$ ) sa srednjom veličinom efekta i kontrolne ispitanike ( $p<0,001$ ,  $D=1,173$ ) s visokom veličinom efekta.

Tablica 12. Razina sline CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Varijabla	Ispitanici	$M^1 \pm SD^2$	F/df/p	Kontrolni ispitanici <b>D</b>	CB ispitanici <b>D</b>
<b>Razina sline</b> ml / 5 min	<b>Kontrolni</b> n=71	2,0±0,73	31,29 1/140 <b>0,000</b>	-	-
	<b>Crohnova bolest</b> n=37	1,4±1,01		<b>0,621**</b>	-
	<b>Ulcerozni kolitis</b> n=34	1,0±0,90		<b>1,173***</b>	<b>0,429*</b>

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$

### 4.3.3. Oralna očitovanja ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Za testiranje razlike između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji (infliksimab i adalimumab), ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji (vedolizumab), ispitanika na konvencionalnoj terapiji (aminosalicilati i ispitanici bez farmakološke terapije) i kontrolnih ispitanika u prevalenciji oralnih očitovanja, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, za post-hoc testiranje, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti  $\phi$  koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti.

Statistički značajna razlika je zabilježena u višoj prevalenciji atrofičnog glositisa ( $\chi^2=20,03$ ,  $p=0,000$ ,  $V=0,376$ ) sa srednjom veličinom efekta, a post-hoc testiranjem je utvrđena viša prevalencija u ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,288$ ) s niskom veličinom efekta i u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,472$ ) s visokom veličinom efekta. Viša učestalost bijelo obloženog dorzuma jezika je zabilježena ( $\chi^2=16,00$ ,  $p=0,001$ ,  $V=0,336$ ) sa srednjom veličinom efekta, u ispitanika na konvencionalnoj terapiji u odnosu na ispitanike na anti-TNF $\alpha$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,345$ ) sa srednjom veličinom efekta i na kontrolne ispitanike ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,402$ ) s visokom veličinom efekta. Zabilježena je viša prevalencija protetskog palatitisa ( $\chi^2=11,22$ ,  $p=0,011$ ,  $V=0,281$ ) sa srednjom veličinom efekta, dok je post-hoc testiranjem utvrđena viša prevalencija u ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji ( $p<0,01$ ,  $\phi=0,335$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike i viša prevalencija u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,328$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike. Viša prevalencija hiposalivacije je utvrđena ( $\chi^2=32,26$ ,  $p=0,000$ ,  $V=0,477$ ) sa srednjom veličinom efekta, a post-hoc testiranjem je utvrđena viša prevalencija u ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,284$ ) s niskom veličinom efekta u odnosu na kontrolnu skupinu, viša prevalencija u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,583$ ) s visokom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike i sa srednjom veličinom efekta ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,347$ ) u odnosu na anti-TNF $\alpha$  ispitanike te viša prevalencija u ispitanika na konvencionalnoj terapiji ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,391$ ) sa srednjom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike (Tablica 13).

U jednog ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji je zabilježen ekfolijativni heilitis, a u dva oralni lihen planus/lihenoidna reakcija, dok u ispitanika ostalih skupina nisu zabilježena navedena očitovanja, stoga se usporedbe podataka nisu radile.

Tablica 13. Prevalencija oralnih očitovanja u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Oralna očitovanja	Skupina	N	Prisutno (%)	Odsutno (%)	$\chi^2/df/$ p	V	Anti-TNF $\alpha$ $\phi$	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ $\phi$	Konvencionalna $\phi$
Aftozne ulceracije	Kontrolna	71	5,6	94,4	2,89 3 0,410	0,143		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	11,1	88,9					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	4,5	95,5					
	Konvencionalna	22	0	100					
Angularni heilitis	Kontrolna	71	0	100	7,52 3 0,057	0,230		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	3,7	96,3					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	9,1	90,9					
	Konvencionalna	22	0	100					
Eksfolijativni glositis	Kontrolna	71	2,8	97,2	4,33 3 0,228	0,175		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	3,7	96,3					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	4,5	95,5					
	Konvencionalna	22	13,6	86,4					
Romboidni glositis	Kontrolna	71	0	100	3,91 3 0,271	0,166		-	
	Anti-TNF $\alpha$	27	3,7	96,3					
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	4,5	95,5					
	Konvencionalna	22	0	100					

Tablica 13. (nastavak)

<b>Atrofični glositis</b>	Kontrolna	71	0	100	20,03	0,376	<b>0,288*</b>	<b>0,472***</b>	0,187
	Anti-TNF $\alpha$	27	11,1	88,9	3		-	0,208	0,119
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	27,3	72,7	<b>0,000</b>		0,208	-	0,311
	Konvencionalna	22	4,5	95,5			0,119	0,311	-
<b>Bijelo obložen jezik</b>	Kontrolna	71	7	93	16,00	0,336	0,066	0,215	<b>0,402***</b>
	Anti-TNF $\alpha$	27	11,1	88,9	3		-	0,156	<b>0,345*</b>
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	22,7	77,3	<b>0,001</b>		0,156	-	0,195
	Konvencionalna	22	40,9	59,1			<b>0,345*</b>	0,195	-
<b>Protetski palatitis</b>	Kontrolna	71	0	100	11,22	0,281	<b>0,335**</b>	<b>0,328*</b>	0,187
	Anti-TNF $\alpha$	27	14,8	85,2	3		-	0,017	0,169
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	13,6	86,4	<b>0,011</b>		0,017	-	0,158
	Konvencionalna	22	4,5	95,5			0,169	0,158	-
<b>Hiposalivacija</b>	Kontrolna	71	9,9	90,1	32,26	0,477	<b>0,284*</b>	<b>0,583***</b>	<b>0,391***</b>
	Anti-TNF $\alpha$	27	33,3	66,7	3		-	<b>0,347*</b>	0,124
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	68,2	31,8	<b>0,000</b>		<b>0,347*</b>	-	0,229
	Konvencionalna	22	45,5	54,5			0,124	0,229	-

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001



Zabilježena je značajna razlika u višoj učestalosti fisuriranog dorzuma jezika ( $\chi^2=9,08$ ,  $p=0,028$ ,  $V=0,253$ ) sa srednjom veličinom efekta, u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,316$ ) sa srednjom veličinom efekta i u ispitanika na konvencionalnoj terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,256$ ) s niskom veličinom efekta u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Viša učestalost mobilnih protetskih nadomjestaka je zabilježena u ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,233$ ) i u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,280$ ) s niskom veličinom efekta u odnosu na kontrolne ispitanike.

Za utvrđivanje razlike u razini slina između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika, napravljena je analiza varijance (ANOVA). U post-hoc testovima korištena je Benjamini-Hochberg korekcija značajnosti. U ćelijama za post-hoc testove prikazane su vrijednosti Cohenovog D koeficijenta za svaku usporedbu, a statistička značajnost je označena zvjezdicama.

U svim usporedbama je pronađena statistički značajna razlika ( $F=16,77$ ,  $p=0,000$ ) (Tablica 14). Ispitanici na anti-TNF $\alpha$  terapiji imaju značajno manje sline u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p<0,01$ ,  $D=0,795$ ) sa srednjom veličinom efekta, ispitanici na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji imaju značajno manje sline u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p<0,001$ ,  $D=1,529$ ) s visokom veličinom efekta, ispitanike na anti-TNF $\alpha$  terapiji ( $p<0,05$ ,  $D=0,675$ ) sa srednjom veličinom efekta i ispitanike na konvencionalnoj terapiji ( $p<0,05$ ,  $D=0,656$ ) sa srednjom veličinom efekta te ispitanici na konvencionalnoj terapiji imaju značajno manje sline u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p<0,05$ ,  $D=0,491$ ) s niskom veličinom efekta.

Tablica 14. Razina sline u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Varijabla	Skupina	M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	F/df/p	Kontrolna D	Anti-TNF $\alpha$ D	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ D
<b>Razina sline</b> ml / 5 min	<b>Kontrolna</b> n=71	2,0±0,73	16,77 1/140 <b>0,000</b>	-	-	-
	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> n=27	1,4±0,82		<b>0,795**</b>	-	-
	<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b> n=22	0,8±0,78		<b>1,529***</b>	<b>0,675*</b>	-
	<b>Konvencionalna</b> n=22	1,5±1,21		<b>0,491*</b>	0,123	<b>0,656*</b>

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

#### 4.4. Oralne oportunističke infekcije

##### 4.4.1. Oralne oportunističke infekcije UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Za procjenu razlike u pojavi oralnih očitovanja, korišten je Fisherov egzaktni test. Rezultat testa je p vrijednost s fi koeficijentom ( $\phi$ ) veličine efekta.

Viša prevalencija kandidijaze je zabilježena u UBC ispitanika u odnosu na kontrolne ispitanike ( $p=0,003$ ,  $\phi=0,260$ ) uz nisku veličinu efekta (Tablica 15). Devet UBC ispitanika je imalo kroničnu eritematoznu kandidijazu uzrokovanu vrstom *Candida (C.) albicans*. Klinički se kandidijaza prezentirala kao atrofični glositis, protetski palatitits i angularni heilitis, dok je u jednog ispitanika, s kliničkim nalazom eksfolijativnog glositisa, *C.albicans* bila pozitivna, iako to nije oralna lezija koja se usko povezuje s kliničkim nalazom oralne kandidijaze. Rizični čimbenici za razvoj kandidijaze bili su mobilni protetski nadomjesci ( $n=8$ ), hiposalivacija ( $n=8$ ) i pušenje ( $n=2$ ).

Nije zabilježena bakterijska infekcija u obje skupine ispitanika, ali je pronađena bakterijska kolonizacija iz obitelji *Enterobacteriaceae* u tri ispitanika. U bakterijskoj kolonizaciji, nije zabilježena statistički značajna razlika ( $p=0,245$ ) (Tablica 15), a bila je uzrokovana vrstama *Enterococcus (E.) faecalis*, *Escherichia (E.) coli* i *Klebsiella (K.) aerogenes*.

Tablica 15. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Oralne oportunističke infekcije		UBC ispitanici $n=71$	Kontrolni ispitanici $n=71$	p	$\phi$
Kandidijaza	Prisutno (%)	12,7	0	<b>0,003</b>	0,260
	Odsutno (%)	87,3	100		
Bakterijska kolonizacija	Prisutno (%)	4,2	0	0,245	0,147
	Odsutno (%)	95,8	100		

#### 4.4.2. Oralne oportunističke infekcije CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Za testiranje razlike između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika u prevalenciji oralnih oportunističkih infekcija, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, u post-hoc testiranju, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti  $\phi$  koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti.

Pronađena je viša prevalencija kandidijaze u CB i UK ispitanika s niskom veličinom efekta ( $\chi^2=12,32$ ,  $p=0,002$ ,  $V=0,295$ ) u odnosu na kontrolne ispitanike, i to u CB ispitanika s niskom veličinom efekta ( $p<0,05$ ,  $\phi=0,234$ ), a u UK ispitanika sa srednjom veličinom efekta ( $p<0,001$ ,  $\phi=0,356$ ) (Tablica 16). Ukupno devet ispitanika je imalo kandidijazu, tri ispitanika s CB-om i šest ispitanika s UK-om. U jednog UK ispitanika je, uz *C. albicans*, bila prisutna bakterijska kolonizacija *E.faecalis*, dok su u dva CB ispitanika pronađene bakterijske kolonizacije s *E.coli* i *K. aerogenes*.

Tablica 16. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Oralne oportunističke infekcije	Ispitanici	N	Prisutno (%)	Odsutno (%)	$\chi^2$ / df/ p	V	CB $\phi$	UK $\phi$
Kandidijaza	Kontrolni	71	0	100	12,32	0,295	<b>0,234*</b>	<b>0,356***</b>
	CB	37	8,1	91,9	2		-	0,143
	UK	34	17,6	82,4	<b>0,002</b>		0,143	-
Bakterijska kolonizacija	Kontrolni	71	0	100	3,59	0,159	-	-
	CB	37	5,4	94,6	2			
	UK	34	2,9	97,1	0,167			

\*  $p<0,05$ ; \*\*\*  $p<0,001$

#### **4.4.3. Oralne oportunističke infekcije ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika**

Za testiranje razlike između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji (infliksimab i adalimumab), ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji (vedolizumab), ispitanika na konvencionalnoj terapiji (aminosalicilati i ispitanici bez farmakološke terapije) i kontrolnih ispitanika u prevalenciji oralnih oportunistički infekcija, korišten je hi-kvadrat test te je prikazana pripadajuća Cramerova V veličina efekta, a, u post-hoc testiranju, korišten je Fisherov egzaktni test. Za post-hoc testove, prikazane su vrijednosti fi koeficijenta ( $\phi$ ) veličine efekta, a zvjezdicama je označena razina statističke značajnosti.

Od oralnih oportunističkih infekcija, viša prevalencija kandidijaze je pronađena u ispitanika liječenih biološkom terapijom.

Viša prevalencija kandidijaze je nađena u ispitanika anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  skupine ( $\chi^2=10,33$ ,  $p=0,016$ ,  $V=0,270$ ) sa srednjom veličinom efekta u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, što je potvrđeno post-hoc testiranjem (anti-TNF $\alpha$   $p<0,01$ ,  $\phi=0,335$ ; anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$   $p<0,05$ ,  $\phi=0,328$ ), dok nije pronađena razlika u prevalenciji bakterijske kolonizacije (Tablica 17). U ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji liječenih infliksimabom, pronađena je kandidijaza kod četiri ispitanika, dok je, u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji liječenih vedolizumabom, kandidijaza pronađena kod tri ispitanika. U ispitanika na konvencionalnoj terapiji liječenih mesalazinom, kandidijaza je pronađena kod dva ispitanika. Bakterijska kolonizacija *E. faecalis* usporedno s *C. albicans* te bakterijska kolonizacija *E. coli* su pronađene u ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji liječenih vedolizumabom, a bakterijska kolonizacija *K. aerogenes* je pronađena u ispitanika bez aktivne terapije u konvencionalnoj skupini.

Tablica 17. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Oralne oportunističke infekcije	Skupina	N	Prisutno (%)	Odsutno (%)	$\chi^2/df/p$	V	Anti-TNF $\alpha$ $\phi$	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ $\phi$	Konvencionalna $\phi$
Kandidijaza	Kontrolna	71	0	100	10,33 3 <b>0,016</b>	0,270	<b>0,335**</b>	<b>0,328*</b>	0,266
	Anti-TNF $\alpha$	27	14,8	85,2			-	0,017	0,087
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	13,6	86,4			0,017	-	0,072
	Konvencionalna	22	9,1	90,9			0,087	0,072	-
Bakterijska kolonizacija	Anti-TNF $\alpha$	27	0	100	2,48	0,187		-	
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	9,1	90,9	2				
	Konvencionalna	22	4,5	95,5	0,289				
Bakterijska kolonizacija	Kontrolna	71	0	100	5,87	0,226		-	
	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$	22	9,1	90,9	2				
	Konvencionalna	22	4,5	95,5	0,053				

\* p<0,05; \*\*\* p<0,001

## 4.5. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života

### 4.5.1. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

U analizi utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života, korištena je suma rezultata svih čestica OHIP instrumenta. Napravljen je t-test te se rezultat prikazuje s p vrijednosti uz Cohenovu D veličinu efekta.

Nije pronađena razlika u utjecaju oralnog zdravlja na kvalitetu života između UBC i kontrolnih ispitanika ( $p=0,125$ ) (Tablica 18).

Tablica 18. OHIP suma UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	OHIP suma			t/df/p	D
		$M^1 \pm SD^2$	Min <sup>3</sup>	Max <sup>4</sup>		
<b>UBC</b>	71	10,6±10,01	0	41	1,54	0,259
<b>Kontrolni</b>	71	8,1±8,66	0	38	0,125	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija; <sup>3</sup> Minimalna vrijednost; <sup>4</sup> Maksimalna vrijednost

Pearsonovom korelacijom je utvrđena niska pozitivna povezanost atrofičnog glositisa s utjecajem oralnog zdravlja na kvalitetu života ( $p<0,001$ ,  $r=0,393$ ).

U samoprocjeni utjecaja stanja u ustima na kvalitetu života, nije pronađena razlika između UBC i kontrolnih ispitanika ( $p=0,847$ ) (Tablica 19).

Tablica 19. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	Samoprocjena utjecaja stanja usta na	t/df/p	D
		kvalitetu života		
		$M^1 \pm SD^2$		
<b>UBC</b>	71	0,5±0,92	-0,19	0,033
<b>Kontrolni</b>	71	0,6±0,8	0,847	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

#### 4.5.2. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Za utvrđivanje razlike utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika, napravljena je analiza varijance (ANOVA).

Nije pronađena razlika u utjecaju oralnog zdravlja na kvalitetu života između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika ( $p=0,362$ ) (Tablica 20).

Tablica 20. OHIP suma CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	OHIP suma	F/df/p
		$M^1 \pm SD^2$	
<b>Kontrolni</b>	71	8,1±8,66	0,84
<b>Crohnova bolest</b>	37	11,7±10,31	1/140
<b>Ulcerozni kolitis</b>	34	9,3±9,66	0,362

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

U samoprocjeni utjecaja stanja u ustima na kvalitetu života, nije pronađena razlika između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika ( $p=0,709$ ) (Tablica 21).

Tablica 21. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života	F/df/p
		$M^1 \pm SD^2$	
<b>Kontrolni</b>	71	0,6±0,8	0,14
<b>Crohnova bolest</b>	37	0,6±0,96	1/140
<b>Ulcerozni kolitis</b>	34	0,5±0,9	0,709

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija



#### 4.5.3. Utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Za utvrđivanje razlike utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika, napravljena je analiza varijance (ANOVA).

Nije pronađena razlika u utjecaju oralnog zdravlja na kvalitetu života između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika ( $p=0,094$ ) (Tablica 22).

Tablica 22. OHIP sume ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	OHIP suma	F/df/p
		M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	
<b>Kontrolni</b>	71	8,1±8,66	2,84 1/140 0,094
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>	27	9,6±9,74	
<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b>	22	10,9±11,69	
<b>Konvencionalna</b>	22	11,5±8,81	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

U samoprocjeni utjecaja stanja u ustima na kvalitetu života, nije pronađena razlika između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika ( $p=0,809$ ) (Tablica 23).

Tablica 23. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Ispitanici	N	Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života	F/df/p
		M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	
<b>Kontrolni</b>	71	0,6±0,8	0,06 1/140 0,809
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>	27	0,4±0,93	
<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b>	22	0,6±0,85	
<b>Konvencionalna</b>	22	0,6±1	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

#### 4.5.4. Prediktori utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života

Višestrukom regresijskom analizom su se testirali prediktori sume OHIP-a. Zbog multikolinearnosti među prediktorima, napravljena je redukcija prediktora. Testirani prediktori su bili dob, spol, pušenje, anti-TNF $\alpha$  terapija, anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapija, konvencionalna terapija, trajanje bolesti (godine), aktivnost ulceroznog kolitisa (Mayo score), aktivnost Crohnove bolesti (SES-CD) i oralna očitovanja.

Nije pronađena značajna višestruka povezanost. Na bivarijatnoj razini, značajni su ženski spol i prisutnost oralnih očitovanja (Tablica 24). Ženski spol je povezan s višim OHIP-om, odnosno većim utjecajem oralnog zdravlja na kvalitetu života. Prisutnost oralnih očitovanja je povezana s većom OHIP sumom, pri čemu ispitanici s oralnim očitovanjem pokazuju veći utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života.

Tablica 24. Regresijska analiza prediktora koji utječu na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem

<b>OHIP (suma)</b>	$r_{pk}^1$	VIF <sup>2</sup>	$\beta^3$
Dob	,121	1,11	,116
Spol (ženski)	<b>,166*</b>	1,04	,167
Pušenje	,067	1,06	,030
Anti-TNF $\alpha$ terapija	,012	3,17	,209
Anti-integrin $\alpha 4\beta 7$ terapija	,069	3,46	,230
Konvencionalna terapija	,096	3,59	,274
Trajanje bolesti (godine)	,071	2,24	-,116
Aktivnost ulceroznog kolitisa (Mayo score)	,007	2,89	-,215
Aktivnost Crohnove bolesti (SES-CD)	,064	2,86	-,099
Oralna očitovanja	<b>,177*</b>	1,47	,101
		R	,301
		R <sup>2</sup>	,090
		R <sup>2</sup> <sub>a</sub>	,021

<sup>1</sup>Bivarijatna korelacija prediktora i kriterija; <sup>2</sup>Faktor inflacije varijance; <sup>3</sup>Standardizirani regresijski koeficijent

\*  $p < 0,05$

## 4.6. Salivarni laktoferin i neopterin

### 4.6.1. Koncentracija salivarnog laktoferina i neopterina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i kontrolnoj skupini

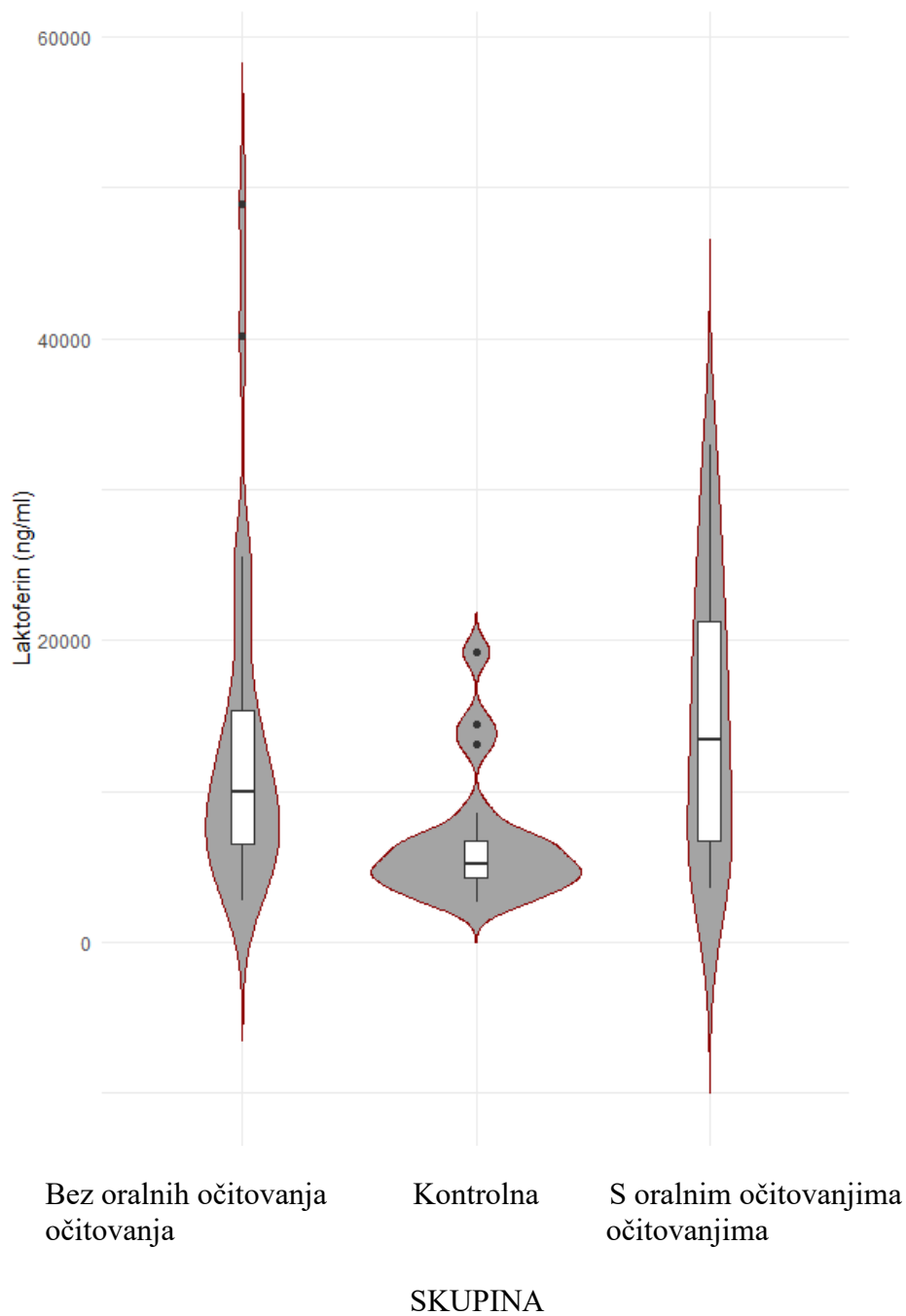
Za utvrđivanje razlike u koncentraciji salivarnog laktoferina i neopterina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i kontrolnoj skupini, napravljena je analiza varijance (ANOVA). U post-hoc testovima korištena je Benjamini-Hochberg korekcija značajnosti. U ćelijama za post-hoc testove prikazane su vrijednosti Cohenovog D koeficijenta za svaku usporedbu, a statistička značajnost je označena zvjezdicama.

Skupine su uparene po broju pušača te je po četiri pušača bilo zastupljeno u svakoj skupini kako bi se isključio utjecaj pušenja na koncentraciju salivarnih biomarkera.

Ispitanici su podijeljeni u skupinu UBC ispitanika bez oralnih očitovanja (n=25), skupinu UBC ispitanika s oralnim očitovanjima (n=21) i skupinu kontrolnih ispitanika (n=20). U skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima, zastupljena oralna očitovanja su bila ponavljajuće aftozne ulceracije (n=3), hiposalivacija (n=6), atrofični glositis (n=5), ekfolijativni glositis (n=4), kandidijaza (n=4), oralni lihen planus/lihenoidna reakcija (n=1), piostomatitis vegetans (n=1), kaldrnasti izgled sluznice (n=1), a prezentirala su se zasebno ili usporedno. Po sedam ispitanika na anti-TNF $\alpha$ , anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji i konvencionalnoj terapiji je bilo zastupljeno u skupini s oralnim očitovanjima.

Koncentracija salivarnog laktoferina je izračunata u ng/ml i kao apsolutna koncentracija množenjem s mililitrima prikupljene sline u 5 minuta. Značajna razlika među skupinama je pronađena u koncentraciji laktoferina izračunatoj u ng/ml. UBC ispitanici bez oralnih očitovanja i UBC ispitanici s oralnim očitovanjima imaju višu koncentraciju laktoferina u ng/ml sline u odnosu na kontrolne ispitanike (F=5,65, p=0,020), s visokom veličinom efekta (p<0,05, D=0,810; p<0,05, D=1,146) (Slika 2, Tablica 25). Rezultati nisu potvrđeni u testiranju apsolutne koncentracije salivarnog laktoferina jer nije pronađena statistički značajna razlika (p=0,107) (Tablica 25).

Korištenjem Pearsonove korelacije, utvrđena je slaba pozitivna povezanost hiposalivacije s koncentracijom laktoferina u slini u ng/ml (p<0,01, r=0,377). Nije pronađena povezanost s aktivnošću bolesti.



Slika 2. Prikaz koncentracije laktoferina u slini u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika.

Grafikon okvira s ručicama: pravokutnik predstavlja interkvartilni raspon, donja linija je 25. percentila, a gornja 75. percentila; linija unutar pravokutnika predstavlja medijan; ručice predstavljaju minimalne i maksimalne vrijednosti; točke (•) predstavljaju stršeće vrijednosti; linije oblika violine oko grafikona predstavljaju distribuciju brojčanih podataka.

Tablica 25. Koncentracija salivarnog laktoferina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika

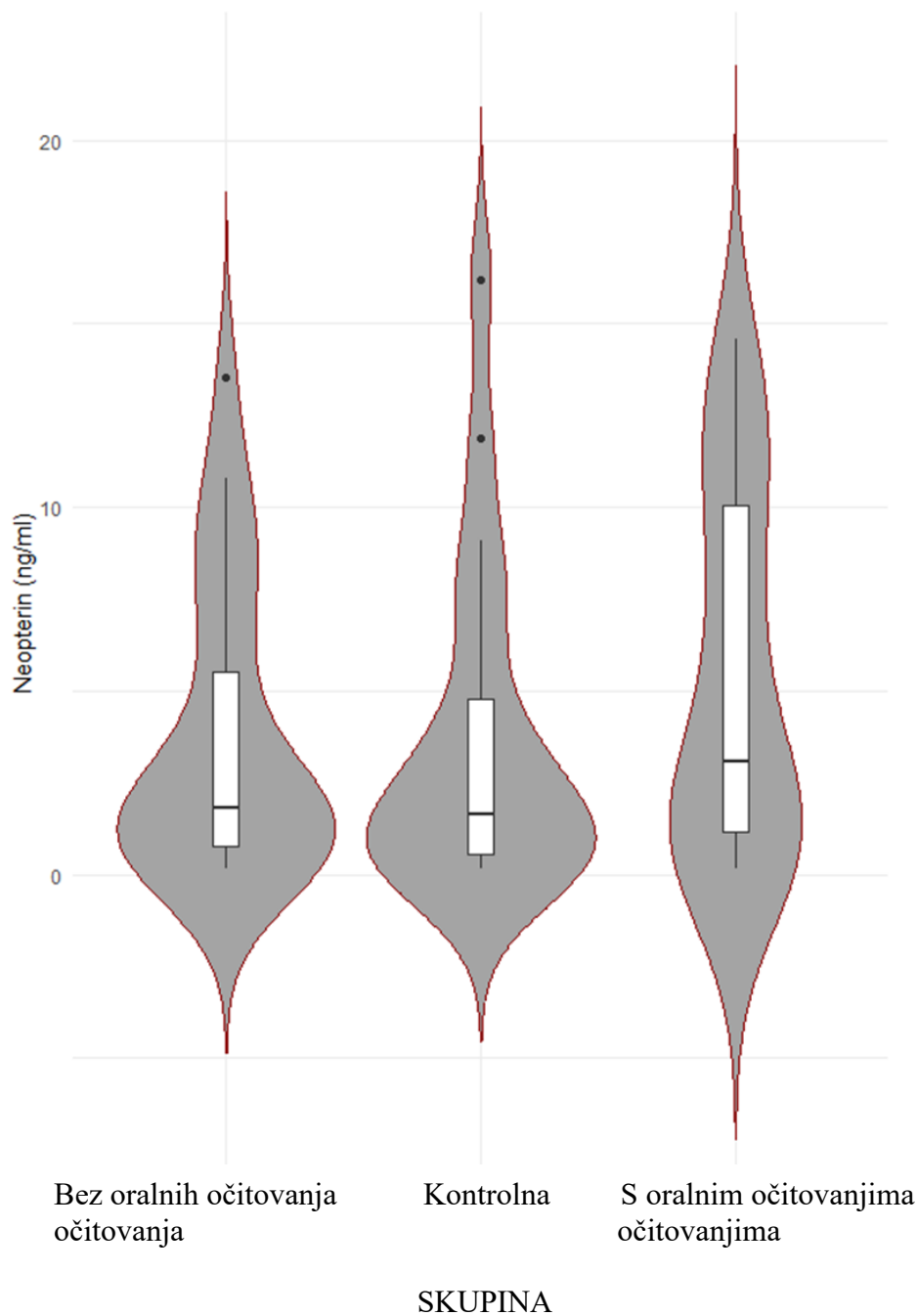
Varijabla	Skupina	$M^1 \pm SD^2$	F/df/p	Bez oralnih očitovanja <b>D</b>	S oralnim očitovanjima <b>D</b>
<b>Laktoferin</b> ng/ml	<b>Bez oralnih očitovanja</b> n=25	13578,9±11310,44	5,65 1/64 <b>0,020</b>	-	-
	<b>S oralnim očitovanjima</b> n=21	14935,9±9276,36		0,131	-
	<b>Kontrolna</b> n=20	6657,9±4268,23		<b>0,810*</b>	<b>1,146*</b>
<b>Laktoferin</b> apsolutna koncentracija ng/ml	<b>Bez oralnih očitovanja</b> n=25	24219,2±16667,16	2,67 1/64 0,107	-	-
	<b>S oralnim očitovanjima</b> n=21	21137,6±13932,39			
	<b>Kontrolna</b> n=20	17051,9±12674,12			

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

\* p<0,05

Koncentracija salivarnog neopterina je izračunata u ng/ml (Slika 3, Tablica 26) i kao apsolutna koncentracija množenjem s mililitrima prikupljene sline u 5 minuta. Nisu pronađene značajne razlike koncentracije neopterina u slini među skupinama u ng/ml (p=0,969) i apsolutnoj koncentraciji (p=0,381) (Tablica 26).

Korištenjem Pearsonove korelacije, utvrđena je niska pozitivna povezanost atrofičnog glositisa s koncentracijom neopterina u slini u ng/ml (p<0,01, r=0,392). Nije pronađena povezanost s aktivnošću bolesti.



Slika 3. Prikaz koncentracije neopterina u slini u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika.

Grafikon okvira s ručicama: pravokutnik predstavlja interkvartilni raspon, donja linija je 25. percentila, a gornja 75. percentila; linija unutar pravokutnika predstavlja medijan; ručice predstavljaju minimalne i maksimalne vrijednosti; točke (•) predstavljaju stršeće vrijednosti; linije oblika violine oko grafikona predstavljaju distribuciju brojčanih podataka.

Tablica 26. Koncentracija salivarnog neopterina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika

Varijabla	Skupina	M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	F/df/p
<b>Neopterin</b> ng/ml	<b>Bez oralnih očitovanja</b> n=25	3,7±3,95	0 1/64 0,969
	<b>S oralnim očitovanjima</b> n=21	5,3±5,05	
	<b>Kontrolna</b> n=20	3,7±4,47	
<b>Neopterin</b> apsolutna koncentracija ng/ml	<b>Bez oralnih očitovanja</b> n=25	7,7±8,65	0,78 1/64 0,381
	<b>S oralnim očitovanjima</b> n=21	7,5±7,22	
	<b>Kontrolna</b> n=20	10,8±16,99	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

#### 4.6.2. Koncentracija salivarnog laktoferina i neopterina ispitanika na anti-TNF $\alpha$ terapiji, ispitanika na anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Za utvrđivanje razlike u koncentraciji salivarnog laktoferina i neopterina između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika, napravljena je analiza varijance (ANOVA). U post-hoc testovima korištena je Benjamini-Hochberg korekcija značajnosti. U ćelijama za post-hoc testove prikazane su vrijednosti Cohenovog D koeficijenta za svaku usporedbu, a statistička značajnost je označena zvjezdicama.

Razlika u koncentraciji laktoferina u slini u ng/ml i u vrijednosti apsolutne koncentracije je utvrđena među skupinama.

Pronađena je statistički značajna razlika u koncentraciji salivarnog laktoferina između ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika (F=7,29, p=0,009), pri čemu ispitanici na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji imaju značajno višu koncentraciju laktoferina u ng/ml sline u odnosu na kontrolne ispitanike (p<0,01, D=1,085) s visokom veličinom efekta (Tablica 27). Značajna



razlika je zabilježena i u apsolutnoj koncentraciji laktoferina u slini na razini ANOVA-e (F=5,02, p=0,029), ali nije potvrđena post-hoc testovima što može biti posljedica veličine uzorka.

Tablica 27. Koncentracija salivarnog laktoferina u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Varijabla	Skupina	M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	F/df/p	Kontrolna D	Anti-TNF $\alpha$ D	Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ D
<b>Laktoferin</b> ng/ml	<b>Kontrolna</b> n=20	6657,9±4268,23	7,29 1/64 <b>0,009</b>	-	-	-
	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> n=21	12505,5±7923,63		0,919	-	-
	<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b> n=10	18363,4±14645,05		<b>1,085**</b>	0,498	-
	<b>Konvencionalna</b> n=15	13791,8±9964,74		0,931	0,143	0,365
<b>Laktoferin</b> apsolutna koncentracija ng/ml	<b>Kontrolna</b> n=20	17051,9±12674,12	5,02 1/64 <b>0,029</b>	-	-	-
	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> n=21	18904,0±9036,93		0,168	-	-
	<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b> n=10	24828,2±19931,62		0,466	0,383	-
	<b>Konvencionalna</b> n=15	26940,3±18577,84		0,622	0,550	0,110

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

\*\* p<0,01

Nije zabilježena značajna razlika u koncentraciji salivarnog neopterinu između skupina u ng/ml (p=0,323) i u apsolutnoj koncentraciji (p=0,095) (Tablica 28).

Tablica 28. Koncentracija salivarnog neopterinu u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Varijabla	Skupina	M <sup>1</sup> ±SD <sup>2</sup>	F/df/p
<b>Neopterin</b> ng/ml	<b>Kontrolna</b> n=20	3,7±4,47	0,99 1/64 0,323
	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> n=21	5,4±4,60	
	<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b> n=10	6,5±5,43	
	<b>Konvencionalna</b> n=15	1,7±1,90	
<b>Neopterin</b> apsolutna koncentracija ng/ml	<b>Kontrolna</b> n=20	10,8±16,99	2,87 1/64 0,095
	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b> n=21	9,5±8,92	
	<b>Anti-integrin <math>\alpha_4\beta_7</math></b> n=10	8,9±7,09	
	<b>Konvencionalna</b> n=15	4,2±6,13	

<sup>1</sup> Aritmetička sredina; <sup>2</sup> Standardna devijacija

#### 4.6.3. Prediktori koncentracije salivarnog laktoferina i neopterinu

Višestrukom regresijskom analizom su se testirali prediktori koncentracije laktoferina i neopterinu u ng/ml sline. Testirani prediktori su bili dob, spol, pušenje, anti-TNF $\alpha$  terapija, anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapija, konvencionalna terapija, trajanje bolesti (godine), aktivnost ulceroznog kolitisa (Mayo score), aktivnost Crohnove bolesti (SES-CD), vrijednost CRP-a, vrijednost fekalnog kalprotektina i oralna očitovanja.

Analiza je pokazala da je ukupnim modelom objašnjeno 17,5 % varijance koncentracije laktoferina. Međutim, od prediktora značajna je samo dob ispitanika, pri čemu stariji ispitanici imaju višu koncentraciju laktoferina. Kako se radi o malom uzorku (n=66), moguće je da je prisutna nedostatna statistička snaga za detekciju manjih efekata. Na bivarijatnoj razini, osim

dobi, značajni prediktori su korištenje anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapije te dulje trajanje bolesti (Tablica 29).

Tablica 29. Regresijska analiza prediktora koncentracije salivarnog laktoferina u ng/ml

<b>Laktoferin (ng/ml)</b>	$r_{pk}^1$	VIF <sup>2</sup>	$\beta^3$
Dob	<b>,341**</b>	1,30	<b>,278*</b>
Spol (ženski)	-,127	1,42	-,168
Pušenje	-,090	1,17	-,126
Anti-TNF $\alpha$ terapija	,043	5,11	,055
Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ terapija	<b>,287*</b>	3,73	,187
Konvencionalna terapija	,107	4,21	,119
Trajanje bolesti (godine)	<b>,323**</b>	2,20	,063
Aktivnost ulceroznog kolitisa (Mayo score)	,241	4,49	,292
Aktivnost Crohnove bolesti (SES-CD)	,151	5,28	,284
CRP vrijednost	-,037	2,86	-,051
Fekalni kalprotektin vrijednost	,030	3,40	-,205
Oralna očitovanja	,146	1,45	,011
		R	<b>,572*</b>
		R <sup>2</sup>	,327
		R <sup>2</sup> <sub>a</sub>	,175

<sup>1</sup>Bivarijatna korelacija prediktora i kriterija; <sup>2</sup>Faktor inflacije varijance; <sup>3</sup>Standardizirani regresijski koeficijent

\* p<0,05; \*\* p<0,01

Ukupni model regresijske analize prediktora koncentracije salivarnog neopterina je statistički neznačajan. Od bivarijatnih prediktora, značajna je samo konvencionalna terapija pri čemu ispitanici na konvencionalnoj terapiji imaju nižu koncentraciju neopterina u odnosu na ostale ispitanike (Tablica 30).

Tablica 30. Regresijska analiza prediktora koncentracije salivarnog neopterina u ng/ml

Neopterin (ng/ml)	$r_{pk}^1$	VIF <sup>2</sup>	$\beta^3$
Dob	,061	1,30	,075
Spol (ženski)	-,109	1,42	,011
Pušenje	,006	1,17	-,008
Anti-TNF $\alpha$	,183	5,11	,260
Anti-integrin $\alpha 4\beta 7$	,219	3,73	,307
Konvencionalna terapija	<b>-,304*</b>	4,21	-,144
Trajanje bolesti (godine)	,081	2,20	,165
Aktivnost ulceroznog kolitisa (Mayo score)	,009	4,49	-,165
Aktivnost Crohnove bolesti (SES-CD)	,033	5,28	-,197
CRP vrijednost	-,015	2,86	,144
Fekalni kalprotektin vrijednost	-,024	3,40	-,047
Oralna očitovanja	-,034	1,45	-,092
		R	,412
		R <sup>2</sup>	,169
		R <sup>2</sup> <sub>a</sub>	-,019

<sup>1</sup>Bivarijatna korelacija prediktora i kriterija; <sup>2</sup>Faktor inflacije varijance; <sup>3</sup>Standardizirani regresijski koeficijent

\* p<0,05

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Oralna očitovanja u UBC bolesnika

Prepoznavanje oralnih izvan crijevnih očitovanja je od značajne važnosti zbog njihove moguće pojave i godinama prije očitovanja aktivne crijevne bolesti [128,129], a multidisciplinarnom obradom se može pridonijeti pravodobnom postavljanju dijagnoze UBC-a [128]. Prevalencija oralnih očitovanja UBC bolesnika varira u rasponu od 0,7 do 37 % [59,60,128]. Raspon se razlikuje u literaturi, vjerojatno zbog razlike u bilježenju oralnih očitovanja, izostanka bilježenja nespecifičnih očitovanja ili neuvrstavanja svih klinički vidljivih oralnih lezija. Rezultati ovog istraživanja upućuju da su oralne lezije češće u UBC ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike. U ovom istraživanju se 73,2 % UBC ispitanika prezentiralo s barem jednim oralnim očitovanjem, u usporedbi s 22,5 % kontrolnih ispitanika. Ukupni postotak javljanja barem jednog oralnog očitovanja, ovisno o vrsti bolesti, je iznosio 67,5 % u CB ispitanika i 79,4 % u UK ispitanika. U sličnom istraživanju s manjim brojem ispitanika, zabilježeno je da se 87 % CB ispitanika i 93 % UK ispitanika prezentiralo s barem jednom oralnom lezijom, u usporedbi s 55 % kontrolnih ispitanika [65], dok je u istraživanju s većim brojem ispitanika, isto zabilježeno u 36,7 % CB ispitanika [130], odnosno 32 % UK ispitanika [131]. Razlika u postotku pojavnosti oralnih očitovanja u istraživanjima može biti posljedica veličine uzorka i bilježenja oralnih očitovanja.

Od oralnih očitovanja, u istraživanjima je česta zastupljenost ponavljajućih aftoznih ulceracija, a, u ponekim istraživanjima, se njihova pojava povezuje s aktivacijom crijevne bolesti [76,128,132], što nije nalaz u ovom istraživanju. U ovom istraživanju su ponavljajuće aftozne ulceracije utvrđene u jednakoj zastupljenosti u UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika (5,6 %) što se objašnjava s mogućom pojavnosti ponavljajućih aftoznih ulceracija i u zdravoj populaciji [128].

U ovom istraživanju, među oralnim očitovanjima, zabilježena je najviša ukupna prevalencija hiposalivacije u 47,9 %, bijelog obloženog jezika u 23,9 %, atrofičnog glositisa u 14,1 % i protetskog palatitisa u 11,3 % UBC ispitanika. Viša prevalencija oralne kandidijaze je zabilježena u UBC ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike, vjerojatno zbog prisustva lokalnih i sistemskih čimbenika rizika za razvoj oralne kandidijaze, poput nošenja mobilnih protetskih nadomjestaka, pušenja, imunosupresivne terapije i nutritivskih deficijencija [133].

U ovom istraživanju je prevalencija hiposalivacije u CB ispitanika iznosila 35,1 %, a u UK ispitanika 61,8 %. Viša prevalencija hiposalivacije je zabilježena u UK ispitanika u odnosu na CB, što je potvrđeno i u nedavnim istraživanjima u kojima je hiposalivacija zabilježena u 9,4 % CB i 16 % UK ispitanika [82,127]. Prevalencija hiposalivacije kontrolnih ispitanike je iznosila 9,9 % što je u skladu s prevalencijom od 10 % u općoj zdravoj populaciji [82,127].

Bijelo obložen jezik je bio klinički nalaz u gotovo jednakom postotku CB i UK ispitanika, pri čemu je prevalencija u CB ispitanika iznosila 24,3 %, a u UK ispitanika 23,5 %. Mogući uzroci više prevalencije bijelo obloženog jezika u UBC ispitanika, u odnosu na kontrolne ispitanike, su viša učestalost hiposalivacije i vrsta prehrane UBC bolesnika [134].

Prevalencija atrofičnog glositisa iznosila je 18,9 % u CB ispitanika i 8,8 % u UK ispitanika, a prevalencija protetskog palatitisa iznosila je 10,8 % u CB ispitanika i 11,8% u UK ispitanika. Viša prevalencija atrofičnog glositisa se može objasniti mogućim nedostatkom mikronutrijenata, dok je veća zastupljenost protetskog palatitisa posljedica većeg broja UBC ispitanika s mobilnim protetskim nadomjescima u odnosu na kontrolne ispitanike.

U drugim istraživanjima, značajna oralna očitovanja su bila u obliku angularnog heilitisa u 33 % CB ispitanika i 27 % UK ispitanika [65], geografskog jezika u 15 % CB ispitanika [73] i oralnih ulceracija u 14 % UK ispitanika [135], što se nije potvrdilo u ovom istraživanju.

Statistički značajna razlika u prevalenciji oralnih očitovanja između CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika, nije pronađena u nekoliko istraživanja [73,136,137]. U ovom istraživanju, među zabilježenim oralnim očitovanjima, statistički značajna razlika nije pronađena u prevalenciji aftoznih ulceracija, angularnog heilitisa, ekfolijativnog heilitisa, oralnog lihena planusa/lihenoidne reakcije, ekfolijativnog glositisa i romboidnog glositisa. Samo se dvoje ispitanika prezentiralo sa specifičnim oralnim očitovanjima, a razlog tome može biti farmakološko liječenje UBC-a koje je smanjilo mogućnost njihove pojave.

Trend rasta prevalencije oralnih očitovanja je zabilježen u UBC bolesnika s aktivnom, u odnosu na neaktivnu bolest [73]. Oralne lezije su češće zabilježene u aktivnom stadiju bolesti, i to u 35,3 % bolesnika s aktivnom bolesti, u odnosu na 4,2 % bolesnika u remisiji [137]. U usporedbi s ovim rezultatima, u ovom istraživanju je povezanost između oralnih očitovanja i aktivnosti bolesti, pronađena samo u pozitivnoj povezanosti hiposalivacije i aktivnosti UK-a.

## **5.2. Oralni simptomi u UBC bolesnika**

U istraživanjima, oralni simptomi su navedeni u pojavnosti od 54,9 % u UBC ispitanika, u odnosu na 29,3 % u kontrolnih ispitanika [137]. Od oralnih simptoma, najviša učestalost samoprocjene suhoće usta je zabilježena u UBC ispitanika [73,138] i to češće u CB ispitanika, a naročito onih s aktivnom bolesti [138]. Osim suhoće usta, zabilježena je i značajna razlika u samoprocjeni zadaha, s češćim javljanjem u UBC ispitanika u usporedbi sa zdravim ispitanicima [73]. Ti rezultati su potvrđeni u istraživanjima koja su zabilježila višu pojavnost suhoće usta i zadaha u CB ispitanika [82,139] i UK ispitanika [76,127,135]. U ovom istraživanju, značajna razlika u samoprocjeni oralnih simptoma između UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika je uočena u učestalosti samoprocjene zadaha UBC ispitanika, ali sa zanemarivom veličinom efekta. Samoprocjena zadaha je zabilježena u oko 30 % UBC ispitanika u odnosu na oko 15 % kontrolnih ispitanika, a ti rezultati su slični rezultatima prethodnih istraživanja [82,127]. Međutim, iako nije nađena statistički značajna razlika u samoprocjeni suhoće usta pri uspoređivanju skupina UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika, zabilježena je značajno manja količina sline u UBC ispitanika u odnosu na kontrolne ispitanike.

Samoprocjena suhoće usta, ovisno o vrsti UBC-a, se pokazala značajno viša u UK ispitanika u odnosu na CB ispitanike i kontrolne ispitanike, što se potvrđuje i postojećim istraživanjem [127]. Od drugih simptoma, osjećaj pečenja usta je bio izraženiji u CB ispitanika, s javljanjem u oko 16 %, a promijenjen osjet okusa je bio izraženiji u UK ispitanika, i to u oko 17 %, što je potvrđeno i u postojećim rezultatima istraživanja u gotovo jednakom postotku [82,127]. Od samoprocjene oralnih znakova, CB ispitanici su češće navodili crvenilo usnih kutova, u odnosu na UK ispitanike, i to u oko 30 % slučajeva, a ista prevalencija je zabilježena u drugom istraživanju [82].

## **5.3. Oralne oportunističke infekcije u UBC bolesnika**

Liječenje UBC-a biološkom terapijom je dovelo do značajnog smanjenja simptoma i upalnih procesa, rezultirajući poboljšanjem kvalitete života [140]. Unatoč prednostima, biološka terapija je povećala rizik razvoja oportunističkih infekcija [140]. Vjerojatnost razvoja infekcije u primatelja biološke terapije je procijenjena na 19 % u meta-analizi [141]. Ista studija je ustanovila incidenciju oportunističkih infekcija od 1,10 % u skupini s biološkim liječenjem,

a 0,58 % u placebo skupini [141]. S oralnog gledišta, biološke terapije se povezuju s razvojem oralnih herpes virusnih infekcija i oralne kandidijaze [142].

U ovom istraživanju, zabilježena je viša prevalencija oralne kandidijaze u CB i UK ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike. Prevalencija oralne kandidijaze je značajno bila viša u ispitanika na anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji u odnosu na zdrave ispitanike, dok među vrstama terapije nije pronađena značajna razlika. Navedene skupine bioloških lijekova su izabrane jer su u češćoj upotrebi od ostalih.

U nekoliko studija je istraživana pojavnost oportunističkih infekcija u UBC bolesnika na biološkoj terapiji. U meta-analizi, navedeno je da anti-TNF $\alpha$  lijekovi dva puta povećavaju rizik razvoja oportunističkih infekcija [143], a infliksimab i adalimumab su potvrđeni kao rizični čimbenici i u istraživanju parova [144]. Naprotiv, u drugom istraživanju nije pronađena značajna razlika u pojavnosti infekcija UBC bolesnika liječenih infliksimabom i UBC bolesnika liječenih konvencionalnim lijekovima [145], što je u skladu i s rezultatima ovog istraživanja. Blago povećan rizik oportunističkih infekcija u bolesnika liječenih anti-TNF $\alpha$  lijekovima u odnosu na vedolizumab ili ustekinumab je zabilježen [85], no postoje i suprotni rezultati prema kojima biološki lijekovi povećavaju rizik razvoja oportunističkih infekcija, bez razlike između anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  lijekova [141]. Vedolizumab u usporedbi s placebom nije pokazao povećani rizik infekcija, što je u skladu s njegovim crijevno selektivnim učinkom [146], a potvrđeno je i meta-analizom u kojoj je zaključeno da rizik oportunističkih infekcija nije značajno povećan s crijevno selektivnim integrinima [147]. Slučajevi oportunističkih infekcija su brojčano viši u anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  skupinama u odnosu na kontrolnu skupinu, iako relativni rizik nije značajno viši među skupinama [148].

Različiti čimbenici rizika se povezuju s nastankom oportunističkih infekcija, a uključenjem UBC ispitanika na konvencionalnom liječenju i bez aktivnog liječenja, smanjio se utjecaj rizičnih čimbenika vezanih uz bolest na rezultate istraživanja.

Imunomodulatorno liječenje UBC-a je postavilo pitanje sigurnosti primjene radi povećanog rizika od razvoja oportunističkih infekcija [142], međutim, opsežnost tog rizika nije ustanovljena [84]. Liječenje UBC-a kombinacijom lijekova uzrokuje veću mogućnost razvoja infekcije zbog kumulativne imunosupresije [84,149,150]. Viša aktivnost bolesti je ustanovljena kao čimbenik rizika razvoja oportunističkih infekcija [88], neovisno o efektu kombiniranog imunosupresivnog liječenja [151], ali u ovom istraživanju, aktivnost bolesti nije pokazala povezanost s razvojem oralnih oportunističkih infekcija. Smatra se i da je duljina trajanja terapije povezana s rizikom razvoja oportunističkih infekcija, pri čemu se prva godina liječenja



lijekovima iz anti-TNF $\alpha$  skupine, naročito prvih par mjeseci, povezuje s višim rizikom [92,93]. Od ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji koji su imali oralnu kandidijazu, samo je jedan ispitanik bio unutar prve godine liječenja infliksimabom. Uz navedeno, godine života su zabilježene kao rizični čimbenik te je navedeno da je 17 % bolesnika na vedolizumabu i 20 % bolesnika na anti-TNF $\alpha$  lijeku, iznad 60. godine života, razvilo infekciju u prvoj godini liječenja [152]. Od ispitanika s oralnom kandidijazom, samo je trećina ispitanika bila starija od 60 godina.

U GIT-u, gljive roda *Candida* su dio fiziološke flore, ali, pod određenim uvjetima, npr. imunosupresije, mogu uzrokovati patološka stanja. Patološka stanja variraju od lokalne infekcije sluznice do sustavne diseminacije [153]. Oralna kandidijaza u bolesnika s psorijazom liječenih anti-TNF $\alpha$  lijekovima je uzrokovana s *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. parapsilosis*, dok je u bolesnika sa psorijazom bez imunosupresivnog liječenja uzrokovana s *C. albicans*, *C. dubliniensis* i *C. krusei* [154]. U ovom istraživanju, samo je vrsta *C. albicans* zastupljena u uzorku. U meta-analizi, koja je obuhvatila preko 4000 UBC bolesnika na anti-TNF $\alpha$  liječenju, zabilježeno je samo šest slučajeva oralne ili ezofagealne kandidijaze, što su autori objasnili kao mogući propust u prijavljivanju slučajeva [143]. U ovom istraživanju, zabilježeno je devet slučajeva oralne kandidijaze, sa statistički značajnom razlikom između ispitanika na biološkoj terapiji i zdravih ispitanika.

Nije utvrđena bakterijska infekcija u ispitanika, međutim tri ispitanika su imala kolonizaciju usne šupljine enterobakterijama. Disbioza u UBC-u ne zahvaća samo crijeva, već je primijećena i u oralnoj mikrobioti [155]. Preobilje bakterija porodice *Enterobacteriaceae* je otkriveno u UBC-u [155] i moguće je da bakterijska kolonizacija oralne sluznice uzrokovana međusobnom vezom usne šupljine i crijeva zbog promjene u mikrobiomu kao dijelu patogeneze bolesti.

#### **5.4. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem u UBC bolesnika**

UBC bolesnici imaju nižu kvalitetu života povezanu s općim zdravlje u odnosu na zdrave pojedince ili opću populaciju, s nižim vrijednostima kvalitete života i u fizičkoj i u psihološkoj dimenziji [56,156]. Brojni klinički, demografski i psihološki čimbenici su prepoznati kao prediktori kvalitete života povezane s općim zdravljem u UBC bolesnika [157]. Niža kvaliteta života povezana s općim zdravljem je češće zastupljena u osoba ženskog spola, osoba starije životne dobi, u aktivnoj fazi bolesti, kod pojave izvan crijevnih očitovanja i u

učestalim relapsima [157]. Među UBC bolesnicima, bolesnici s aktivnom bolesti imaju značajno nižu kvalitetu života u odnosu na bolesnike u remisiji [56,158].

U nedavnom istraživanju, koje je procjenjivalo utjecaj UBC-a na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem, je korišten upitnik OHIP-5 [97]. Rezultati su pokazali značajni utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života UBC bolesnika u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu [97]. UBC bolesnici su pokazali višu pojavnost lošije kvalitete života povezane s oralnim zdravljem i višu srednju vrijednost OHIP-5 sume [97]. U usporedbi CB i UK bolesnika, CB bolesnici su navodili više oralno zdravstvenih problema te su imali višu prevalenciju oralnih lezija [97]. CB bolesnici su imali lošiju kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem u usporedbi s UK bolesnicima i višu srednju vrijednost OHIP-5 sume [97]. Iako u ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života, zabilježen je viši medijan OHIP sume u ispitanika s UBC-om, značajnije onih s CB-om, u odnosu na kontrolne ispitanike. Veći utjecaj oralnog zdravlja na kvalitetu života se pokazao u ispitanika ženskog spola i u ispitanika s oralnim očitovanjima, što je u skladu s čimbenicima utjecaja na kvalitetu života u UBC ispitanika.

U istraživanju prevalencije oralnih lezija u UBC bolesnika, zaključeno da oko 30 % UBC bolesnika ima probleme s oralnim lezijama, bez dovoljnog posvećivanja pažnje i osiguravanja liječenja od strane liječnika [159], stoga je važno naglasiti ulogu specijalista oralne medicine u osiguravanju odgovarajućih preventivnih i terapijskih mjera oralnih očitovanja.

## **5.5. Salivarni biomarkeri laktoferin i neopterin u UBC bolesnika**

Od biomarkera UBC-a, dosad je pronađena povišena koncentracija kalprotektina u slini UBC bolesnika [100], dok koncentracija laktoferina i neopterina nije istraživana. Ovo je prvo istraživanje u kojem se analizirala koncentracija laktoferina i neopterina u slini koji su se dosad pokazali kao osjetljivi i specifični fekalni biomarkeri UBC-a. U ovom istraživanju, koncentracija laktoferina u slini izražena u ng/ml se pokazala značajno povišena u UBC ispitanika s i bez oralnih očitovanja, u odnosu na kontrolne ispitanike. Uz to, ispitanici na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji su imali značajno višu koncentraciju laktoferina u slini izraženu u ng/ml, u odnosu na kontrolnu skupinu, ali, iako post-hoc testovima nije dosegnut stupanj statističke značajnosti, ispitanici na anti-TNF $\alpha$  i konvencionalnoj terapiji su imali izraženije višu

koncentraciju u odnosu na kontrolnu skupinu. Rezultati nisu potvrđeni uspoređivanjem vrijednosti apsolutne koncentracije laktoferina, vjerojatno zbog značajno više količine sline u kontrolnih ispitanika. S obzirom na to da su laktoferin i neopterin viši u slini osoba s parodontitisom [112,160], parodontitis je bio isključujući čimbenik za odabir ispitanika. Time se smanjilo otpuštanje laktoferina i neopterina iz gingivne krevikularne tekućine u višoj koncentraciji što je doprinijelo reprezentativnosti uzorka sline. Koncentracija neopterina u slini se nije pokazala značajno različita između UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.

S obzirom na višu koncentraciju salivarnog laktoferina u ispitanicima s UBC-om, laktoferin se pokazao kao mogući biomarker UBC-a iz sline. Potrebno je daljnje istraživanje na većem uzorku ispitanika kako bi se utvrdila njegova specifičnost i osjetljivost te usporedile salivarne i fekalne vrijednosti.

Rezultati ovog istraživanja doprinose pretpostavki o postojanju veze između oralne i crijevne sluznice i mogućnosti da usna šupljina sadržava rane pokazatelje crijevne upale. Edukacija bolesnika o oralnim izvan crijevnim očitovanjima i uključenje specijalista oralne medicine u multidisciplinarni pristup u liječenju UBC bolesnika su važne radi prevencije i liječenja mogućih oralnih lezija povezanih s UBC-om. To podupire rezultat istraživanja prema kojem je samo 12,5 % UBC bolesnika informirano od strane liječnika o mogućnosti razvoja oralnih lezija povezanih s UBC-om, a u samo 10 % je provedeno liječenje [159]. Komunikacija i suradnja između specijalista gastroenterologije i doktora dentalne medicine je od iznimne važnosti za uspješno cjelokupno liječenje. Poznavanje oralnih očitovanja UBC-a može doprinijeti ranom postavljanju dijagnoze te prevenirati ili smanjiti nelagodu, bol i pogoršanje oralnog stanja, kao i negativnih promjena općeg stanja i utjecaja na kvalitetu života.

## 6. ZAKLJUČCI

Oralna očitovanja su učestalija u UBC ispitanika u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Viša prevalencija je pronađena u prisustvu atrofičnog glositisa, bijelo obloženog jezika, protetskog palatitisa i hiposalivacije u UBC ispitanika. UK ispitanici, naročito oni s višom aktivnošću bolesti, imaju višu učestalost hiposalivacije u odnosu na CB ispitanike. Ispitanici na biološkoj terapiji imaju češće prisutan atrofični glositis u odnosu na ispitanike na konvencionalnoj terapiji i na zdrave ispitanike. Ispitanici na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji imaju učestaliju hiposalivaciju u odnosu na ispitanike na drugim vrstama terapije i kontrolne ispitanike.

Od oralnih simptoma, značajna razlika je zabilježena u procjeni učestalog prisustva zadaha u UBC ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike, a, od UBC ispitanika, oni na konvencionalnoj terapiji i bez terapije su češće navodili prisustvo zadaha. Uz to, osjećaj suhoće usta je, prema samoprocjeni, češće bio prisutan u UK ispitanika. Od oralnih znakova, crvenilo usnih kutova je s većom učestalošću bilo procijenjeno od strane CB ispitanika.

UBC ispitanici imaju višu prevalenciju oralne kandidijaze u odnosu na kontrolne ispitanike, i to značajno ispitanici na anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji. Nema razlike u prevalenciji oralnih oportunističkih infekcija između UBC ispitanika na biološkoj terapiji (anti-TNF $\alpha$  i anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji) i UBC ispitanika na konvencionalnoj terapiji i bez terapije.

Nema razlike u utjecaju oralnog zdravlja na kvalitetu života između UBC ispitanika i zdravih ispitanika. Ženski spol i prisutnost oralnih očitovanja se povezuju s većim utjecajem oralnog zdravlja na kvalitetu života.

UBC ispitanici imaju višu koncentraciju laktoferina u slini u odnosu na zdrave ispitanike. Nema razlike u koncentraciji neopterina u slini između UCB ispitanika i zdravih ispitanika. Nema razlike u koncentraciji laktoferina i neopterina u slini u UBC ispitanika s i bez oralnih očitovanja.

Pronađena je pozitivna povezanost koncentracije laktoferina u slini s hiposalivacijom i koncentracije neopterina u slini s atrofičnim glositisom. Nije pronađena povezanost između koncentracija laktoferina i neopterina u slini i aktivnosti bolesti.

## 7. LITERATURA

1. Okobi OE, Udoete IO, Fasehun OO i sur. A review of four practice guidelines of inflammatory bowel disease. *Cureus* 2021;13(8):e16859.
2. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust* 2018;209(7):318-23.
3. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn disease: A review. *JAMA* 2021;325(1):69-80.
4. Derkacz A, Olczyk P, Komosinska-Vassev K. Diagnostic markers for nonspecific inflammatory bowel diseases. *Dis Markers* 2018;2018:7451946.
5. Choi YS, Kim JK, Kim WJ. Clinical characteristics and prognosis of patients with ulcerative colitis that shows rectal sparing at initial diagnosis. *World J Gastrointest Endosc* 2021;13(9):407-15.
6. Gordon H, Burisch J, Ellul P i sur.. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2024;18(1):1-37.
7. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care* 2017;44(4):673-92.
8. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019;12(2):113-22.
9. Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):135-42.
10. Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2014;161(2):231-5.
11. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021;15(9):1573-87.
12. Adamina M, Bonovas S, Raine T i sur. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(2):155-68.
13. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741-55.
14. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 2017;92(7):1088-1103.
15. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605.

16. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2018;98(11):661-9.
17. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014;7:113-20.
18. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR i sur. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144-64.
19. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756-70.
20. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(9853):1606-19.
21. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(4):643-54.
22. Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev* 2016;37(8):337-47.
23. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: Making the diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(4):655-69.
24. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician* 2013;87(10):699-705.
25. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis - Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(33-34):564-74.
26. Jostins L, Ripke S, Weersma RK i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491(7422):119-24.
27. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):91-9.
28. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, Grimm MC. A review of inflammatory bowel disease: A model of microbial, immune and neuropsychological integration. *Public Health Rev* 2021;42:1603990.
29. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344(11):808-14.
30. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterol* 2003;124(1):40-6.

31. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1451-9.
32. Mosli MH, Zou G, Garg SK i sur. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110[6]:802-20.
33. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease: How long before abandoning single-marker approaches?. *Dig Dis* 2021;39(3):190-203.
34. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal lactoferrin for assessment of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(6):545-53.
35. Rubio MG, Amo-Mensah K, Gray JM i sur. Fecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2019; 10(5):54-63.
36. Nancey S, Boschetti G, Moussata D i sur. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1043–52.
37. Sturm A, Maaser C, Calabrese E i sur. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019;13(3):273-84.
38. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(4):304-10.
39. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22(3):183-91.
40. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):505-12.
41. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1660-6.

42. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141(4):1194-201.
43. Wright EK. Calprotectin or lactoferrin: do they help. *Dig Dis* 2016;34(1-2):98-104.
44. Torres J, Bonovas S, Doherty G i sur. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4-22.
45. Raine T, Bonovas S, Burisch J i sur. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2-17.
46. Jefremow A, Neurath MF. Novel small molecules in IBD: current state and future perspectives. *Cells* 2023;12(13):1730.
47. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(8):2244.
48. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJS, Wang J, Buckman CA, Sinha S. Anti-integrins for the treatment of inflammatory bowel disease: Current evidence and perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2021;14:333-42.
49. Almradi A, Hanzel J, Sedano R i sur. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *BioDrugs* 2020;34(6):713-21.
50. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2023;388(26):2444-55.
51. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J i sur. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(2):179-89.
52. Mitropoulou MA, Fradelos EC, Lee KY i sur. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: Importance of psychological symptoms. *Cureus* 2022;14(8):e28502.
53. Nurmi E, Haapamäki J, Paavilainen E, Rantanen A, Hillilä M, Arkkila P: The burden of inflammatory bowel disease on health care utilization and quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2013, 48(1):51-7.
54. Pulley J, Todd A, Flatley C, Begun J. Malnutrition and quality of life among adult inflammatory bowel disease patients. *JGH Open* 2019;4(3):454-60.
55. Leone D, Gilardi D, Corrà BE i sur. Psychological characteristics of inflammatory bowel disease patients: A comparison between active and nonactive patients. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(8):1399-407.



56. Stroeie T, Preda C, Meianu C i sur. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: What should we look for?. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(4):486.
57. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies revisited: A systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):752-62.
58. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144(1):36-49.
59. Sbeit W, Kadah A, Mahamid M i sur. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(11):1422-31.
60. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D i sur. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2019;9(3):77.
61. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(1):40-60.
62. Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent* 2017;9(10):e1242-8.
63. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19(46):8571-9.
64. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)* 2020;7(6):33.
65. Zervou F, Gikas A, Merikas E i sur. Oral manifestations of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2004, 17(4):395-401.
66. Pereira MS, Munerato MC. Oral manifestations of inflammatory bowel diseases: Two case reports. *Clin Med Res* 2016;14(1):46-52.
67. Li C, Wu Y, Xie Y i sur. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol* 2022;13:1013900.
68. Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Oñate-Sánchez RE. Oral manifestations of Crohn's disease: A systematic review. *J Clin Med* 2023;12(20):6450.

69. Said HS, Suda W, Nakagome S i sur. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res* 2014;21(1):15-25.
70. Szczeklik K, Owczarek D, Pytko-Polończyk J, Kęsek B, Mach TH. Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and non-active Crohn's disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(5):200-8.
71. Ficarra G, Baroni G, Massi D. Pyostomatitis vegetans: Cellular immune profile and expression of IL-6, IL-8 and TNF-alpha. *Head Neck Pathol* 2010;4(1):1-9.
72. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(4):411-6.
73. Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F, Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis* 2003;9(1):34-40.
74. Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral Dis* 2012;18(1):1-15.
75. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovaic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Cent Eur J Immunol* 2016;41(3):302-10.
76. Kumar KM, Nachiammai N, Madhushankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018;22(2):199-203.
77. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C i sur. Pyostomatitis vegetans: A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(3):E114-7.
78. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Lodi G, Arduino PG. Treatment of angular cheilitis: A narrative review and authors' clinical experience. *Oral Dis* 2020;26(6):1107-15.
79. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C i sur. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease?. *J Periodontology* 2018;89(6):699-707.
80. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?. *World J Gastroenterol* 2016;22(35):7963-72.
81. Wu DD, Ngowi EE, Zhai YK i sur. Role of hydrogen sulfide in oral disease. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:1886277.

82. de Vries SAG, Tan CXW, Bouma G, Forouzanfar T, Brand HS, de Boer NK. Salivary function and oral health problems in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(6):1361-7.
83. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T i sur. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15(6):879-913.
84. Rahier JF, Magro F, Abreu C i sur. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443–68.
85. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(4):633-641.
86. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV Jr. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):196-212.
87. Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republication). *Intest Res* 2018;16(2):178-93.
88. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS i sur. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134(4):929–36.
89. Borman ZA, Côté-Daigneault J, Colombel JF. The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(11):1101-8.
90. Cottone M, Kohn A, Daperno M i sur. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):30–5.
91. Lamb CA, O'Byrne S, Keir ME, Butcher EC. Gut-selective integrin-targeted therapies for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(suppl\_2):S653-S668.
92. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S i sur. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(4):331-7.
93. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L i sur. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: Results of the safety assessment of biologic therapy [SABER] study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):1942-8.

94. Uzarevic Z, Bulj A. Oral health-related quality of life among Croatian university students. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(12):6483.
95. Sischo L, Broder HL. Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. *J Dent Res* 2011;90(11):1264-70.
96. Petričević N, Čelebić A, Papić M, Rener-Sitar K. The Croatian version of the Oral Health Impact Profile questionnaire. *Coll Antropol* 33 2009;3:841–7.
97. Bertl K, Tsakos G, Pandis N, Bogren A, Burisch J, Stavropoulos A. Health-related quality of life aspects of the "Periodontitis prevalence in ulcerative colitis and Crohn's disease" (PPCC) cohort. *J Clin Periodontol* 2023;50(12):1601-20.
98. Rener-Sitar K, Petričević N, Čelebić A, Marion L. Psychometric properties of Croatian and Slovenian short form of oral health impact profile questionnaires. *Croat Med J* 2008;49(4):536-44.
99. Majster M, Lira-Junior R, Höög CM, Almer S, Boström EA. Salivary and serum inflammatory profiles reflect different aspects of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(10):1588-96.
100. Majster M, Almer S, Boström EA. Salivary calprotectin is elevated in patients with active inflammatory bowel disease. *Arch Oral Biol* 2019;107:104528.
101. Finamore A, Peluso I, Cauli O. Salivary stress/immunological markers in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Mol Sci* 2020;21(22):8562.
102. Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149(5):1275-85.e2.
103. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(11):1218-24.
104. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med* 2018;130(7):597-606.
105. Liu N, Feng G, Zhang X i sur. The functional role of lactoferrin in intestine mucosal immune system and inflammatory bowel disease. *Front Nutr* 2021;8:759507.
106. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140(6):1817-26.e2.
107. Johnson LM, White SK, Schmidt RL. Are calprotectin and lactoferrin equivalent screening tests for inflammatory bowel disease?. *Clin Chim Acta* 2020;510:191-5.

108. Dai J, Liu WZ, Zhao YP, Hu YB, Ge ZZ. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(12):1440-4.
109. Kayazawa M, Saitoh O, Kojima K i sur. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):360-9.
110. Bartolome F, Orive G, Carro E. Standardizing salivary lactoferrin measurements to obtain a robust diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2021;13(1):e12173.
111. Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann Stomatol (Roma)* 2011;2(3-4):10-8.
112. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis?. *J Periodontal Res* 2012;47(5):655-60.
113. Carro E, Bartolomé F, Bermejo-Pareja F, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;8:131-8.
114. González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine* 2020;57:102834.
115. Gleerup HS, Jensen CS, Høgh P, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Lactoferrin in cerebrospinal fluid and saliva is not a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease in a mixed memory clinic population. *EBioMedicine* 2021;67:103361.
116. Gillum T, Kuennen M, McKenna Z, Castillo M, Jordan-Patterson A, Bohnert C. Exercise increases lactoferrin, but decreases lysozyme in salivary granulocytes. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(5):1047-51.
117. Killer SC, Svendsen IS, Gleeson M. The influence of hydration status during prolonged endurance exercise on salivary antimicrobial proteins. *Eur J Appl Physiol* 2015;115(9):1887-95.
118. Nishida N, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Association between involuntary smoking and salivary markers related to periodontitis: a 2-year longitudinal study. *J Periodontol* 2008;79(12):2233-40.
119. Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(3):246-51.

120. Heneberk O, Wurfelova E, Radochova V. Neopterin, the cell-mediated immune response biomarker, in inflammatory periodontal diseases: A narrative review of a more than fifty years old biomarker. *Biomedicines* 2023;11(5):1294.
121. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):319-29.
122. Ikemoto K, Sumi-Ichinose C, Suganuma Y i sur. Salivary neopterin and related pterins: their comparison to those in plasma and changes in individuals. *J Biochem* 2021;170(4):559-67.
123. Ozmeriç N, Baydar T, Bodur A i sur. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2002;73(7):720-5.
124. Heneberk O, Vernerova A, Kujovska Krcmova L, Wurfelova E, Radochova V. Neopterin levels in periodontitis and after nonsurgical periodontal therapy: evaluation of gingival crevicular fluid, oral fluid, serum and urinary samples - a case-control study. *Biomedicines* 2022;10(12):3200.
125. Abdel-Haq A, Kusnierz-Cabala B, Darczuk D i sur. 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):734-9.
126. Aravindha Babu N, Masthan KMK, Balachander N, Gopalakrishnan T, Elumalai M. Biomarkers in Saliva. *BPJ* 2012;5(2):367-70.
127. Goldinova A, Tan CX, Bouma G, Duijvestein M, Brand HS, de Boer NK. Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients. *United European Gastroenterol J* 2020;8(9):1067-75.
128. Oviedo C., Yañez M., Pennacchiotti V. Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *Int J Odontostomat* 2017;11:267–71.
129. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their orodental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J* 2016;221(12):794-99.
130. Stein J M, Lammert F, Zimmer V, i sur. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *J Periodontol* 2010; 81: 535–45.
131. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their orodental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J* 2017;222(1):53-7.

132. Fatahzadeh M, Schwartz RA, Kapila R, Rochford C. Orofacial Crohn's disease: an oral enigma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17(4):289-300.
133. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi (Basel)* 2020;6(1):15.
134. Seerangaiyan K, Jüch F, Winkel EG. Tongue coating: its characteristics and role in intra-oral halitosis and general health-a review. *J Breath Res* 2018;12(3):034001.
135. Elahi M, Telkabadi M, Samadi V, Vakili H. Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012;5(3):155-60.
136. Brito F, de Barros FC, Zaltman C i sur. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol* 2008;35(6):555-60.
137. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, Freitas J, Valido S, Leitão J. Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol* 2015;52(2):105-10.
138. Tan CXW, Brand HS, Iqbal S, De Boer NKH, Forouzanfar T, de Visscher JGAM. A self-reported survey on oral health problems in patients with inflammatory bowel disease with a stoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;130(3):e80-6.
139. Szymanska S, Lördal M, Rathnayake N, Gustafsson A, Johannsen A. Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PLoS One* 2014;9(3):e91059.
140. Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic infections in biological therapy, risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(1):27-41.
141. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M i sur. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(10):1385-97.
142. Healy CM, Galvin S. Biological therapies and management of oral mucosal disease. *Br Dent J* 2024;236(4):317-21.
143. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108(8):1268-76.
144. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O i sur. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):616-23.

145. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M i sur. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501-8.
146. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P i sur. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66(5):839-51.
147. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(12):1227-36.
148. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(4):570-7.
149. Rahier JF. Prevention and management of infectious complications in IBD. *Dig Dis* 2012;30(4):408-14.
150. Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci* 2014;17(4):485-531.
151. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF i sur. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016;111(12):1806-15.
152. Adar T, Faleck D, Sasidharan S i sur. Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(7):873-9.
153. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Fteti A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:79-99.
154. Corazza M, Zauli S, Ricci M, Borghi A, Rossi R, Virgili A. Does anti-tumour necrosis factor-alpha increase oral candida colonization? A case-control study in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2013;93(3):352-3.
155. Elzayat H, Mesto G, Al-Marzooq F. Unraveling the impact of gut and oral microbiome on gut health in inflammatory bowel diseases. *Nutrients* 2023;15(15):3377.
156. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses - Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742-51.



157. Cao Q, Huang YH, Jiang M, Dai C. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(12):1458-66.
158. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses - Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966-76.
159. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Klinge B, Stavropoulos A. Patients with inflammatory bowel disease have more oral health problems and higher costs of professional dental care than healthy controls: The periodontitis prevalence in ulcerative colitis and Crohn disease (PPCC) case-control study. *J Periodontol* 2024;95(2):159-74.
160. Mahendra L, Mahendra J, Borra SK, Nagarajan A. Estimation of salivary neopterin in chronic periodontitis. *Indian J Dent Res* 2014;25(6):794-6.

## **Popis slika**

Slika 1. Broj oralnih očitovanja u UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika.

Slika 2. Prikaz koncentracije laktoferina u slini u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika.

Slika 3. Prikaz koncentracije neopterina u slini u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika.

## Popis tablica

Tablica 1. Prikaz demografskih i kliničkih obilježja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 2. Klinička obilježja UBC ispitanika

Tablica 3. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 4. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom UBC ispitanika

Tablica 5. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 6. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom CB i UK ispitanika

Tablica 7. Samoprocjena oralnih simptoma i znakova u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 8. Samoprocjena učestalosti infekcija i problema u ustima povezanih s biološkom terapijom ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji i ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji

Tablica 9. Prevalencija oralna očitovanja UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 10. Razina sline UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 11. Prevalencija oralnih očitovanja CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 12. Razina sline CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 13. Prevalencija oralnih očitovanja u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 14. Razina sline u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 15. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 16. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 17. Prevalencija oralnih oportunističkih infekcija u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 18. OHIP suma UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 19. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života UBC ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 20. OHIP suma CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 21. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života CB ispitanika, UK ispitanika i kontrolnih ispitanika

Tablica 22. OHIP sume ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Tablica 23. Samoprocjena utjecaja stanja usta na kvalitetu života ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, ispitanika na konvencionalnoj terapiji i kontrolnih ispitanika

Tablica 24. Regresijska analiza prediktora koji utječu na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem

Tablica 25. Koncentracija salivarnog laktoferina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 26. Koncentracija salivarnog neopterina u skupini UBC ispitanika bez oralnih očitovanja, skupini UBC ispitanika s oralnim očitovanjima i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 27. Koncentracija salivarnog laktoferina u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 28. Koncentracija salivarnog neopterina u skupini ispitanika na anti-TNF $\alpha$  terapiji, skupini ispitanika na anti-integrin  $\alpha_4\beta_7$  terapiji, skupini ispitanika na konvencionalnoj terapiji i skupini kontrolnih ispitanika

Tablica 29. Regresijska analiza prediktora koncentracije salivarnog laktoferina u ng/ml

Tablica 30. Regresijska analiza prediktora koncentracije salivarnog neopterina u ng/ml

## **Popis pokrata**

OM - Oral manifestations

IBD- Inflammatory bowel disease

UBC - Upalne bolesti crijeva

GIT - Gastrointestinalni trakt

CB - Crohnova bolest

UK - Ulcerozni kolitis

CRP - C-reaktivni protein

HBI - Harvey-Bradshaw indeks

SES-CD - Simple endoscopic score - Crohn's disease

MCS - Mayo clinical score

5-ASA - 5-aminosalicilna kiselina

TNF $\alpha$  - Tumor nekroza faktor  $\alpha$

IL12/23 - Interleukin 12/23

IL 23 - Interleukin 23

IL 1 $\beta$  - Interleukin 1 $\beta$

IL 6 - Interleukin 6

IL 8 - Interleukin 8

OFG - Orofacijalna granulomatoza

OHIP - Oral health impact profil

*C.albicans* - *Candida albicans*

*E. faecalis* - *Enterococcus faecalis*

*E. coli* - *Escherichia coli*

*K. aerogenes* - *Klebsiella aerogenes*

**Privitak 1:** Anamnestički upitnik i upitnik samoprocjene oralnih simptoma i znakova

DATUM: \_\_\_\_\_ ŠIFRA: \_\_\_\_\_

**1. Opći podaci**

SPOL: M / Ž Godine: \_\_\_\_\_

**Kako ocjenjujete Vaše opće zdravlje:**

odlično  vrlo dobro  dobro  slabo  jako slabo

**Kako ocjenjujete Vaše oralno zdravlje:**

odlično  vrlo dobro  dobro  slabo  jako slabo

**2. U daljnjem tekstu navedena su pitanja vezana uz Vaše opće zdravlje. Zanima nas imate li trenutno neke od niže navedenih zdravstvenih problema.**

Od kojih bolesti bolujete (*stavite križić u polje, moguće više odgovora*):

šećerna bolest/dijabetes  visoki krvni tlak  bolesti štitnjače

bolesti srca, ako da, koje: \_\_\_\_\_

bolesti jetre, ako da, koje: \_\_\_\_\_

bolesti probavnog sustava: \_\_\_\_\_

zloćudna bolest (rak), ako da, čega \_\_\_\_\_

psihijatrijske/duševne bolesti, ako da, koje: \_\_\_\_\_

neurološke bolesti, ako da, koje: \_\_\_\_\_

druge bolesti, ako da, koje: \_\_\_\_\_

Napišite lijekove koje uzimate: \_\_\_\_\_

Jeste li pušač?  DA  NE  bivši/a pušač/ica;

Ako da, što koristite:  cigarete s filtrom  cigarete bez filtera  lulu  električne cigarete

Visina: \_\_\_\_\_ Težina: \_\_\_\_\_

Je li netko u obitelji bolovao (ili boluje) od upalnih bolesti crijeva (Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa)?  DA  NE

**Za ispitanike s upalnim bolestima crijeva:**

Od koje bolesti bolujete?

Ulcerozni kolitis  Crohnova bolest

Koliko dugo bolujete od ulceroznog kolitisa/Crohnove bolesti (od kad je postavljena dijagnoza): \_\_\_\_\_ godina \_\_\_\_\_ mjeseci

Datum nastupa tegoba: \_\_\_\_\_ mjesec \_\_\_\_\_ godina

Datum postavljanja dijagnoze: \_\_\_\_\_ mjesec \_\_\_\_\_ godina

Biološka terapija  NE  DA , aktualna/trenutna bio.terapija.: \_\_\_\_\_

prijašnja biološka terapija: \_\_\_\_\_

Koliko dugo dobivate/uzimate trenutnu biološku terapiju? \_\_\_\_\_ god. \_\_\_\_\_ mjeseci

Koliko ukupno dobivate/uzimate biološku terapiju? \_\_\_\_\_ god. \_\_\_\_\_ mjeseci

**3. Sljedeća pitanja se odnose na Vaše probleme vezanu uz usnu šupljinu. Zanima nas imate li ili ste imali navedene tegobe unazad godinu dana.**

1. Osjećate li suhoću u ustima ili da Vam nedostaje sline?  DA  NE
2. Osjećate li pečenje/žarenje u ustima?  DA  NE
3. Imate li **promijenjen/oslabljen okus** hrane i pića u ustima?  DA  NE  
ako da, koji (moguće više odgovora):  slatko  slano  gorko  kiselo  
koliko dugo: \_\_\_\_\_
4. Imate li **potpuni gubitak okus** hrane i pića u ustima?  DA  NE  
ako da, koji (moguće više odgovora):  slatko  slano  gorko  kiselo  
koliko dugo: \_\_\_\_\_  
gubitak okusa je prisutan:  povremeno  stalno
5. Imate li osjećaj zadaha iz usta?  DA  NE
6. Krvari li Vam prilikom četkanja zubno meso?  DA  NE
7. Jeste li imali/imate crvenilo/ispucale usne kutove?  DA  NE
8. Jeste imali/imate crveni jezik?  DA  NE
9. Jeste imali/imate bijeli jezik?  DA  NE
10. Jeste imali/imate ranice u ustima (npr. afte)?  DA  NE
11. Jeste imali/imate herpes na usnicama?  DA  NE
12. Jeste imali neke druge probleme u ustima koji gore nisu navedeni:
- 

*Za primatelje biološke terapije:*

13. Imate li osjećaj da ste, od kada dobivate biološku terapiju, skloniji infekcijama u ustima?  DA  NE
14. Imate li osjećaj da, od kada dobivate biološku terapiju, imate više problema s ustima, nego prije?  DA  NE



**Privitak 2:** Profil utjecaja oralnog zdravlja (*Oral Health Impact Profile-14, OHIP-14*)

Sljedeća se pitanja odnose na kvalitetu života povezanu sa zdravljem Vaših usta, zubi i proteza.

	Nikada	Gotovo nikada	Ponekad	Često	Vrlo često
1. Jeste li imali ili imate poteškoća pri izgovaranju riječi zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
2. Jeste li osjetili ili osjećate neugodan okus zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
3. Jeste li imali ili imate jake bolove u ustima?	0	1	2	3	4
4. Je li Vam bilo ili Vam je nelagodno jesti pojedinu vrstu hrane zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili protetskim radom?	0	1	2	3	4
5. Jeste li razmišljali o svojim zubima, ustima, čeljustima ili svojoj protezi?	0	1	2	3	4
6. Osjećate li tjeskobu zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
7. Smatrate li da Vam je prehrana nezadovoljavajuća zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
8. Jeste li morali prekidati obrok zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
9. Je li Vam se teže opustiti zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
10. Jeste li se osjetili imalo neugodno zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
11. Jeste li bili razdražljivi prema drugima zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4

12. Jeste li imali problema u obavljanju svakodnevnih poslova zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
13. Smatrate li da Vam život pruža manje zadovoljstva zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
14. Je li Vam se dogodilo da uopće ne funkcionirate zbog problema sa zubima, ustima, čeljustima ili zbog protetskog rada?	0	1	2	3	4
	Ne	Malo	Umjereno	Jako	Vrlo jako
<b>Utječu li problemi s ustima na Vašu kvalitetu života?</b>	0	1	2	3	4

## **Životopis**

Ema Saltović

Datum rođenja: 15/09/1991

e-mail adresa: [ema.saltovic@gmail.com](mailto:ema.saltovic@gmail.com)

### **Radno iskustvo:**

17/02/2023 - trenutno: Specijalist oralne medicine, Klinički bolnički centar Rijeka

04/2018-10/2019: Doktor dentalne medicine na Zavodu za dentalnu patologiju s endodoncijom, Klinički bolnički centar Rijeka

2016.-2022.: Naslovni asistent, Fakultet dentalne medicine Sveučilišta u Rijeci

2016.-2018.: Doktor dentalne medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

### **Obrazovanje i osposobljavanje:**

05/2024 – trenutno: Program cjeloživotnog obrazovanja Nekirurška estetska medicina – Aesthetic Academy, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

01/2021 – trenutno: Doktorska škola iz znanstvenog područja biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

12/2019 – 02/2023: Specijalizacija iz oralne medicine, Klinički bolnički centar Rijeka

2010. – 2016.: Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Dentalne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

2006. – 2010.: Prva riječka hrvatska gimnazija

### **Jezične vještine:**

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici: engleski, talijanski

### **Digitalne vještine:**

Rad na računalu; MS Office; Komunikacijski programi

### **Publikacije:**

1. Saltovic E, Pavicic DK, Pavlic A, Debeljak V, Zulijani A, Spalj S. Perfectionism, Self-Esteem, and Body Image Related to Self-Perception of Orofacial Appearance-Development and Validation of Psychometric Instrument. *Int J Prosthodont*. 2023;36(6):168-189. doi:10.11607/ijp.7298
2. Sever E, Božac E, Saltović E, Simonić-Kocijan S, Brumini M, Glažar I. Impact of the Tobacco Heating System and Cigarette Smoking on the Oral Cavity: A Pilot Study. *Dent J (Basel)*. 2023;11(11):251. doi:10.3390/dj11110251
3. Saltović E, Mijandrušić-Sinčić B, Braut A, et al. Absence of Oral Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Anti-TNF- $\alpha$  and Anti-Integrin- $\alpha_4\beta_7$  Therapy. *Dent J (Basel)*. 2022;10(3):32. doi:10.3390/dj10030032
4. Muhvić-Urek M, Saltović E, Braut A, Kovačević Pavičić D. Association between Vitamin D and *Candida*-Associated Denture Stomatitis. *Dent J (Basel)*. 2020;8(4):121. doi:10.3390/dj8040121
5. Saltovic E, Lajnert V, Saltovic S, Kovacevic Pavicic D, Pavlic A, Spalj S. Development and validation of a new condition-specific instrument for evaluation of smile esthetics-related quality of life. *J Esthet Restor Dent*. 2018;30(2):160-167. doi:10.1111/jerd.12362

### **Kongresna priopćenja:**

1. Correlation between oral mucosal diseases and systemic diseases in institutionalized and noninstitutionalized elderly  
Sever E, Saltović E, Pezelj-Ribarić S, Muhvić Urek M, Glažar I, 2nd Biomedicine and Health PhD Students Congress "Science and us", 16/05/2024 – 18/05/2024
2. Does Exposure to Heated or Burnt Tobacco Affect Chemosensory Function?  
Sever E, Saltović E, Glažar I, Pezelj-Ribarić S, Muhvić Urek M, Špalj S, Pupovac A, 12th Virtual World Congress of Dental Students, 09/05/2024-10/05/2024
3. Salivary lactoferrin level in patients with inflammatory bowel disease  
Saltović E, Mijandrušić Sinčić B, Muhvić Urek M, 16th Biennial Congress of European Association of Oral Medicine, 29/09/2023 – 30/09/2023
4. Assessment of the impact of smokeless tobacco aerosol on oral mucosa and chemosensory function  
Sever E, Glažar I, Pupovac A, Kinkela Devčić M, Saltović E, 26th Congress of the Balkan Stomatological Society, 11/05/2023 – 14/05/2023

5. Pojavnost oralnih simptoma i znakova i povezanost s težinom bolesti u bolesnika s upalnim bolestima crijeva  
Saltović E, Mijandrušić-Sinčić B, Muhvić Urek M, Međunarodni kongres Fakulteta dentalne medicine " Novi koncept estetike osmijeha", 16/09/2022-17/09/2022
6. The evaluation of psychological factors in burning mouth syndrome  
Sever E, Saltović Ema, Glažar I, 1st Biomedicine and Health PhD Students Congress at the University of Rijeka, 19/05/2022-20/05/2022
7. Prevalence and potential predictors of self-reported halitosis in inflammatory bowel disease patients  
Saltović E, Mijandrušić Sinčić B, Muhvić Urek M, 15th Biennial Congress of European Association of Oral Medicine, 24/09/2021-25/09/2021
8. Oral symptoms and oral mucosal lesions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF-alpha  
Muhvić Urek M, Saltović E, Mijandrušić Sinčić B, 15th Biennial Congress of European Association of Oral Medicine, 24/09/2021-25/09/2021
9. Association between severity of oral lichen planus and oral symptoms  
Saltović E, Kavazović I, Bonifačić Simčić I, Pezelj-Ribarić S, Glažar I, Sever E, Muhvić Urek M, 2. kongres Fakulteta dentalne medicine „Orofacijalna bol i disfunkcije”, 02/09/2021 – 03/09/2021
10. Taste disorder in patients with multiple sclerosis  
Saltović E, Bonifačić Simčić I, Bonifačić D, Braut A, Vuletić V, Žigante M, Muhvić Urek M, 2. kongres Fakulteta dentalne medicine „Orofacijalna bol i disfunkcije”, 02/09/2021 – 03/09/2021
11. Prevalencija i pridruženi faktori sindroma pečenja usta  
Sever E, Muhvić Urek M, Pezelj-Ribarić S, Saltović E, Glažar I, 2. kongres Fakulteta dentalne medicine „Orofacijalna bol i disfunkcije”, 02/09/2021 – 03/09/2021
12. Taste disorder in patients with multiple sclerosis  
Saltović E, Bonifačić Simčić I, Bonifačić D, Braut A, Vuletić V, Žigante M, Muhvić Urek M, 7. međunarodni kongres Hrvatskog stomatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora, 4. kongres Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju Hrvatskog liječničkog zbora, 13/11/2022-15/11/2022
13. The role of clinical signs and self reported symptoms in prediction of metal allergic sensitization in orthodontic patients

Žigante M, Saltović E, Muhvić Urek M, Špalj S, 7. međunarodni kongres Hrvatskog stomatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora, 4. kongres Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju Hrvatskog liječničkog zbora, 13/11/2022-15/11/2022

14. Perfectionism, self-esteem and body image related to self-perception of orofacial appearance-development and validation of psychometric instrument.  
Saltović E, Kovačević Pavičić D, Pavlić A, Lajnert V, Zulijani A, 1. kongres Fakulteta dentalne medicine, 01/10/2020 – 02/10/2020
15. Vitamin D level in patients with Candida-associated denture stomatitis  
Saltović E, Kovačević Pavičić D, Braut A, Muhvić Urek M, 1. kongres Fakulteta dentalne medicine, 01/10/2020 – 02/10/2020
16. Internet use for medical information in patients with burning mouth syndrome and hyposalivation  
Horvat L, Saltović E, Muhvić Urek M, 1. kongres Fakulteta dentalne medicine, 01/10/2020 – 02/10/2020
17. Salivary flow rate, salivary pH, oral mucosal and dental status in patients with multiple sclerosis  
Bonifačić Simčić I, Kraljić L, Tomljanović M, Bonifačić D, Saltović E, Urek P, Muhvić Urek M, 1. kongres Fakulteta dentalne medicine, 01/10/2020 – 02/10/2020
18. Laser terapija postoperativne neuropatske boli-prikaz slučaja  
Saltović E, Glažar I, Pezelj-Ribarić S, Zuber V, Muhvić-Urek M, Božićni kongres Hrvatske komore dentalne medicine, 13/12/2019 – 14/12/2019

#### **Nagrade:**

1. Priznanje dekana najboljoj diplomiranoj doktorici dentalne medicine u akademskoj godini 2015/2016., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
2. Priznanje dekana najboljoj studentici 5. godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija Dentalna medicina u akademskoj godini 2014/2015., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
3. Priznanje dekana najboljoj studentici 4. godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija Dentalna medicina u akademskoj godini 2013/2014., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

4. Priznanje dekana najboljoj studentici 3. godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija Dentalna medicina u akademskoj godini 2012/2013., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
5. Priznanje dekana najboljoj studentici 2. godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija Dentalna medicina u akademskoj godini 2011/2012., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
6. Stipendija Grada Rijeke za darovite učenike srednjih škola i studente (2010.-2016.)

**Projekti:**

2020. – 2022.: Vanjski suradnik na projektu Sveučilišta u Rijeci "Orofacijalni poremećaji u bolesnika s autoimunim i kroničnim upalnim bolestima", voditeljice prof.dr.sc Mirande Muhvić Urek