

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tadeja Blagec

ISPITIVANJE UTJECAJA NAVIKA BOLESNIKA, PRATEĆIH BOLESTI I STANJA,
ALERGIJSKIH REAKCIJA I PSIHIČKOG STRESA NA POJAVU UPALE USNICA
(HEILITISA)

Zagreb, 2020.

Ovaj rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Liborije Lugović-Mihić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA I OZNAKA

HSV	herpes simpleks virus (engl. <i>Herpes simplex virus</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
UV	ultraljubičasto (engl. <i>Ultraviolet</i>)
IgE	imunoglobulin E
PSS	skala percipiranog stresa (engl. <i>Perceived stress scale</i>)
PT	epikutani test (engl. <i>Patch test</i>)
SPT	kožni ubodni test (engl. <i>Standard prick test</i>)
PDD	ursol (engl. <i>Paraphenylenediamine</i>)
IPPD	antioksidans za gumu (engl. <i>N-isopropyl-N'-phenyl-1,4-phenylenediamine</i>)
ICDGR	Međunarodna grupa za istraživanje kontaktnih dermatitisa (engl. <i>Intenational contact dermatitis research grouop</i>)
CMIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda (engl. <i>Chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay</i>)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. CILJEVI RADA I HIPOTEZA	4
3. ISPITANICI I METODE	4
3.1. Metode primjenjene kod svih ispitanika	5
3.1.1. Pregled dermatovenerologa.....	5
3.1.2. Upitnik o anamnestičkim podacima	5
3.1.3. Upitnik kvantifikacije težine stresa	5
3.2. Metode primjenjene kod svih ispitanika osim infektivnih oblika.....	6
3.2.1. Upitnik o navikama i simptomima	6
3.2.2. Usporedba težine heilitisa i razine psihičkog stresa	7
3.3. Metode primjenjene samo kod reverzibilnih oblika	8
3.3.1. Alergološki testovi.....	8
3.3.2. Serumske pretrage	9
3.4. Statistička analiza.....	10
4. REZULTATI.....	10
4.1. Prevalencija, demografija, vremenski period pojave lezija i lokalizacija lezija	10
4.2. Navike	11
4.3. Sustavne bolesti	11
4.4. Sustavna stanja.....	11
4.5. Alergije	12
4.6. Stres.....	12
5. RASPRAVA	22
6. ZAKLJUČAK	32
7. ZAHVALE.....	33
8. POPIS LITERATURE.....	33
9. SAŽETAK	38
10. SUMMARY	40

1. UVOD

Usnice su dio tijela koji je jasno vidljiv i lako pristupačan te se na njima mogu manifestirati brojna upalna stanja označena kao heilitisi. Na usnicama se mogu javljati manifestacije različitih čimbenika te sustavnih upalnih bolesti, ali i neoplastična stanja (1). Uzimajući u obzir brojne ranije članke te novije znanstvene spoznaje, u literaturi se nailazi na nekoliko različitih podjela heilitisa (2-5). Među njima se navode, opisuju i nabrajaju razni oblici, ali se pritom obično ne navode kriteriji za klasifikaciju (6). Prema nedavnoj klasifikaciji Lugović Mihić i sur. (2018. g.), heilitisi se mogu podijeliti u tri skupine: pretežno reverzibilni (simpleks, ekfolijativni heilitis, angularni/infektivni, kontakni/ekcematozni i lijekovima induciran oblik), pretežno ireverzibilni (aktinički, granulomatozni, glandularni, plazmocelularni) i heilitisi povezani s dermatozama i sustavnim bolestima (eritematozni lupus, lihen planus, angioedem, pemfigus, pemfigoid, multiformni eritem, Crohnova bolest, sarkoidoza itd.). Ta podjela je prijedlog olakšanog pristupa tim bolesnicima i temelji se na zapažanju da reverzibilni heilitisi (u skladu s nazivom) prolaze uklanjanjem rizičnih čimbenika, za razliku od onih ireverzibilnih koji perzistiraju i zahtijevaju biopsiju, dok je treća skupina heilitisa vezana za osnovnu bolest (7).

Osobito česta pojava na usnicama je i samoograničavajuća infekcija *herpes simplex* virusom (HSV), koja se smatra jednom od najčešćih infekcija u svijetu (1). To potvrđuje i podatak da čak 80% adolescenata ima protutijela na taj virus, pa on predstavlja najčešću virusnu infekciju usnica (8, 9). Postoje dva tipa tog DNA virusa, od kojih HSV-1 uzrokuje pretežno oralne infekcije, a HSV-2 pretežno genitalne infekcije, no moguće je i obratno (1, 10). Primarna infekcija najčešće se javlja u djece i mladih do dvadesetih godina života i obično uključuje primarni herpetični gingivostomatitis, ali je često i asimptomatska (8). Nakon infekcije virus prelazi u latenciju u trigeminalni ganglij (8, 10). Bolest je često recidivirajuća, a psihički stres se smatra najvažnijim uzročnim čimbenikom recidivirajuće infekcije herpesom (10). Ostali okidači za recidivirajuću infekciju su UV zračenje, temperatura, infekcije gornjeg respiratornog sustava i menstruacija, pri čemu se u odraslih osoba najčešće očituje u obliku *herpesa simplex labialis* (8). Nakon početne bolnosti, pečenja, svrbeža ili parestezija slijedi pojava vezikula čijim pucanjem nastaju erozije i zatim kruste. Najčešća lokalizacija promjena je vermilion i granica vermilion (1).

Upala usnica kod reverzibilnog i pretežno ireverzibilnog heilitisa ima vrlo široku etiološku sliku koja uključuje brojne čimbenike, dok je kod treće skupine heilitisa povezanih s dermatozama i sustavnim bolestima etiologija obično vrlo jasna. Poznato je da navike bolesnika i njihovo ponašanje, ali i prateće bolesti mogu utjecati na razvoj heilitisa. Jedan od glavnih

uzroka najčešćeg tipa heilitisa tj. simpleks heilitisa (nazvanog još i *cheilitis sicca* i *chapped lips*, odnosno *morsicatio labiorum*) je mehanička iritacija, odnosno nepoželjna navika koje sam bolesnik može biti i nesvjestan (1, 11, 12). To uključuje npr. konstantno žvakanje usnica (*cheilophagia*) povezano sa stresom, kompulzivnim poremećajima i/ili anksioznošću ili kroničnu iritaciju usnica uzrokovanu npr. sviranjem puhačkog instrumenta (1, 11, 13). U literaturi se može naići i na pojam mehanički heilitis (13). Ostali čimbenici rizika su i učestalo oblizivanje i grickanje te uvlačenje donje usnice u usnu šupljinu, kao i boravak na suhom, hladnom, vrućem i/ili vjetrovitom zraku (7, 12, 14).

Uočena je povezanost i drugih oblika heilitisa s nekim nepoželjnim navikama. Nepoželjne navike su i u etiologiji ekfolijativnog heilitisa kojeg neki autori smatraju sinonimom heilitisa simpleksa (1, 12, 15, 16). Predisponirajući čimbenici za angularni heilitis jesu sisanje palca, grickanje, nepropisno korištenje zubnog konca, oblizivanje usnih kutova, žvakanje duhana, profesionalno oštećenje kod glazbenika puhačkih instrumenata (1, 7, 12, 15, 17, 18). Kod glandularnog heilitisa se navodi nepoznata etiologija, no neki autori napominju da pušenje, kronična izloženost suncu (aktiničko oštećenje) i vjetru mogu pridonijeti bolesti, ali se i nepoželjne navike poput učestalog oblizivanja i grickanje usnica također navode u etiologiji (7, 9, 12, 14, 15, 19, 20). Ponekad se navike bolesnika povezuju s pojavom promjena na usnicama koje mogu biti potencijalno životno ugrožavajuće, npr. pretjeran boravak na otvorenom s izlaganjem UV zračenju uzrokuje prekancerozu, tj. aktinički heilitis (12, 14, 15).

Moguć uzrok heilitisa je i manjak vitamina i minerala poput željeza (npr. sideropenična anemija) i vitamina B2 (riboflavina) (4, 12, 15, 21, 22). Takav nedostatak posebice može potaknuti pojavu angularnog heilitisa koji se zbog toga naziva i *cheilitis ariboflavinus* (4, 12, 21, 22). Osim toga, pojavi angularnog heilitisa pridonose manjak cinka, vitamina niacina (B3), piridoksana (B6), biotina (B7), folne kiseline (B9) i cijanokobalamina (B12) (1, 21, 22). Sideropenična anemija spominje se i u etiologiji ekfolijativnog heilitisa, kojem su sklone i osobe s manjkom vitamina B12 (7, 12). Manjak proteina također može biti uzrok angularnog heilitisa (9, 23).

Alergijske reakcije mogu biti uzročnici upale usnica, u čemu sudjeluje tip I alergijske reakcije, odnosno rana (neposredna) alergijska reakcija posredovana IgE ili kasna alergijska preosjetljivost (tip IV). Naime, dokazano je da su atopičari (osobe s povišenim vrijednostima IgE sklone alergijama ranog tipa) predisponirani za heilitis simpleks, ekfolijativni heilitis, angularni heilitis te glandularni heilitis (1, 4, 11, 12, 14, 15, 19). Prema Hanifinu i Rajki (autori važećih kriterija za postavljanje dijagnoze atopijskog dermatitisa) postojanje upale usnica

(heilitis) jedan je od dodatnih/sporednih kriterija za dijagnozu atopijskog dermatitisa (24, 25). Također, neki autori u klasifikaciji heilitisa spominju atopijski heilitis kao poseban oblik heilitisa u sklopu atopijskog dermatitisa (1, 11). Moguće su i reakcije po tipu IV alergijske reakcije (kasna preosjetljivost) koja dovodi do pojave kontaktnog alergijskog heilitisa (po nekim autorima *cheilitis venenata*), a spominje se ujedno i u etiopatogenezi ekfolijativnog heilitisa (1, 7, 12). Mogući alergeni kao etiološki čimbenici za heilitis su kozmetički, higijenski i dekorativni proizvodi koje bolesnik koristi (paste za zube, balzami i ruževi za usta, kreme, lakovi za nokte, lakovi za kosu), dentalni materijali, lateks, metali u priboru za jelo te puhačkim instrumentima, hrana (orašasti plodovi, curry, cimet, gljive, citrusi, mango, ananas, peršin itd.), konzervansi, lijekovi (npr. aciklovir) te ostali objekti koji dolaze u kontakt s usnicama (1, 7, 9, 26). Osobito značajni kontaktni alergeni su metali, npr. kontaktna alergijska reakcija na nikal u osoba koje nose ortodonske naprave može se očitovati kao angularni heilitis (1, 27). Također se kod granulomatoznog heilitisa pokazalo da je alergija na cimet i benzoate mogući predisponirajući čimbenik za bolest (7, 28).

Emocionalni, odnosno psihički stres spominje se u etiologiji ekfolijativnog heilitisa, pošto su osobe pod psihičkim stresom sklonije nepoželjnim navikama koje dovode do promjena na usnicama (16). Navodi se fakticijski heilitis u kojem samoozljeđivanje uslijed stresa i psihijatrijskih poremećaja igra etiološku ulogu, a u praksi može nalikovati na ekfolijativni heilitis (29). Predisponirajući čimbenik za pojavu angularnog heilitisa je psihički poremećaj (npr. trauma kod bulimičara) (7). Psihički stres je i čimbenik koji može potaknuti ili pogoršati atopijski dermatitis, pa tako i promjene na usnicama (25).

Kako je etiologija heilitisa vrlo široka i preklapajuća, ponekad je teško donijeti pravodobnu dijagnozu i prepoznati specifični oblik bolesti. Stoga je svrha ovog istraživanja bila ispitati moguću povezanost između navika bolesnika, pratećih bolesti i stanja, alergijskih reakcija, te psihičkog stresa s promjenama na usnicama koje se očituju kao heilitisi, s ciljem da se pridonese boljem utvrđivanju etiopatogenetskih čimbenika, boljoj dijagnostici te boljem i pravodobnom liječenju koje uključuje uklanjanje etioloških čimbenika ukoliko se utvrde.

2. CILJEVI RADA I HIPOTEZA

1. Ustanoviti utjecaj navika i ponašanja bolesnika na pojavu upalnih manifestacija na usnicama, odnosno određenog oblika heilitisa
2. Ustanoviti povezanost sustavnih bolesti i stanja s pojavom upalnih promjena na usnicama, odnosno s određenim oblikom heilitisa
3. Ispitati i ustanoviti alergene koji potiču alergijske reakcije tipa I (prick test) i tipa IV (patch test) koje se manifestiraju u obliku promjena na usnicama (heilitisa)
4. Ispitati utjecaj psihičkog stresa na pojavu i težinu heilitisa

Hipoteza istraživanja je da navike bolesnika, prateće bolesti i stanja, alergijske reakcije, te psihički stres sudjeluju u nastanku upale usnica, pri čemu su pojedini čimbenici povezani s pojedinim oblicima heilitisa.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je u skladu s temeljnim načelima Helsinške deklaracije te je odobreno od strane Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (broj odobrenja: EP-520/19-8) i od strane Etičkog povjerenstva Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (broj odobrenja: 05-PA-30-XI-11/2019). Provedeno je u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, nastavnoj bazi Stomatološkoga fakulteta, u okviru Katedre za dermatovenerologiju.

Bolesnici su uključivani/trijažirani u istraživanje u 15-mjesečnom periodu (siječanj 2019. - ožujak 2020.), pri čemu su u studiju uključeni bolesnici s promjenama na usnicama koji su došli na pregled u Kliniku za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice radi upalnih promjena usnica ili nekog drugog razloga.

U istraživanje smo uključili ispitanike koji su imali upalne promjene na usnicama s nekim oblikom heilitisa, navršili su 18 godina, dobrovoljno su pristali na sudjelovanje u istraživanju i potpisali informirani pristanak. Isključujući čimbenik bile su lezije usnica druge prirode: razvojne lezije, traume, vaskularne i pigmentirane lezije, maligne lezije, ostale neupalne lezije benigne prirode, mukokele itd.

U istraživanju je temeljem kriterija u konačnici sudjelovalo 130 ispitanika. Također su uključene 22 zdrave osobe koje su spolom i dobi odgovarali oboljelima od herpetičnog heilitisa s kojima su uspoređivani te su činili kontrolnu grupu za usporedbu razine psihičkog stresa.

Pritom je u svih ispitanika s heilitisom (njih 130) ispitivana razina stresa, te u gotovo svih (osim onih s infektivnim oblikom upale tj. herpetičnog heilitisa), u njih 108, ispitivali smo utjecaj navika i sustavnih bolesti na upalu te utjecaj razine psihičkog stresa na jačinu kliničke slike, pojavu simptoma i recidiv bolesti. Kod reverzibilnih oblika heilitisa (osim onih s herpetičnim heilitisom i heilitisom uzrokovanim lijekovima) su izvedena alergološka testiranja kože i određivanje serumskih vrijednosti vitamina B9, B12 i željeza.

3.1. Metode primjenjene kod svih ispitanika

3.1.1. Pregled dermatovenerologa

Svih 130 ispitanika s heilitisom najprije je bilo klinički pregledano od strane dermatovenerologa. Zabilježena je lokalizacija promjena (gornja usnica, donja usnica, granica vermilion, usni kutovi) i oblik promjena u kliničkoj slici (eritem, suhoća, erozije, fisure, ulceracije, hiperkeratoza, deskvamacija, plakovi, gnojni eksudat, serozni eksudat, kruste, papule, vezikule, edem, otvrdnuće, multiformni eritem, lihenoidna reakcija). Obzirom na jačinu izraženih promjena na usnicama ispitanici su svrstani u dvije grupe: blaža i teža klinička slika. Osim usnica, pregledana je i ostala koža i oralna sluznica te su oni s promjenama upućeni nadležnom stomatologu.

3.1.2. Upitnik o anamnestičkim podacima (dosadašnje trajanje, tijek i liječenje)

Svih 130 ispitanika ispunilo je upitnik u papirnatom obliku gdje su odgovorili na sljedeća pitanja o anamnestičkim podacima: trajanje promjena na usnicama do trenutka kliničkog pregleda i moguća pojava promjena više puta tijekom godine (postojanje recidiva), dosadašnja terapija promjena na usnicama (ukoliko su tretirane) i povezanost etiologije promjene s potencijalnim čimbenikom.

3.1.3. Upitnik kvantifikacije težine stresa (*Perceived stress scale* - PSS)

Zatim je svih 130 ispitanika i 22 zdrave osobe iz kontrolne skupine ispunilo upitnik kvantifikacije težine stresa (*Perceived stress scale* - PSS) - validirani instrument kojim se mjeri intenzitet psihičkog stresa, odnosno subjektivni osjećaj i doživljaj razine psihičkog stresa (30).

Instrument ispituje 10 domena, odnosno emotivnih stanja kojima ispitanici pridružuju učestalost. Ocjenska ljestvica sačinjava sljedeće razine učestalosti javljanja u posljednjih mjesec dana: 0= nikad, 1= gotovo nikad, 2= ponekad, 3= prilično često, 4= vrlo često. Upitnik se sastoji od sljedećih pitanja: Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana osjećali uznemireno zbog nečega neočekivanoga što se dogodilo? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da ne uspijevate kontrolirati važne stvari u svom životu? Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana osjećali nervozno i "pod stresom"? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da ste sposobni nositi se sa svojim osobnim problemima? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da se stvari odvijaju u Vašu korist? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana primijetili da se ne uspijevate nositi sa svim zadacima koji su pred Vama toliko da ih ne možete savladavati? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da uspijevate kontrolirati neugodne smetnje u svom životu? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da uspješno vladate situacijom? Koliko često ste se u posljednjih mjesec dana razljutili zbog stvari koje niste mogli kontrolirati? Koliko često ste u posljednjih mjesec dana osjećali da se problemi nagomilavaju? Rezultat upitnika izražava se zbrojem svih bodova označenih od strane ispitanika na pitanjima (s iznimkom za pitanja pod brojem 4, 5, 7 i 8 kod kojih 0 dodijeljenih bodova vrijedi u zbroju 4 boda, 1 vrijedi 3, 2 vrijede 2, 3 vrijede 1 i 4 vrijede 0). Niska razina psihičkog stresa je u upitnicima s ukupnim zbrojem bodova od 0 do 13, umjerena razina sa zbrojem od 14 do 26 i visoka razina sa zbrojem od 27 do 40 bodova.

Razina stresa dobivena putem upitnika (niska, umjerena, visoka) uspoređivala se među skupinama heilitisa (simpleks heilitis, ekfolijativni, ekcematozni, angularni, herpetični i skupina ostalih heilitisa). Razina stresa je dodatno uspoređivana između 22 herpetična ispitanika i 22 zdrava ispitanika koja su odgovarala po dobi i spolu (kontrolna grupa).

3.2. Metode primjenjene kod svih ispitanika osim infektivnih oblika (herpetični heilitis)

3.2.1. Upitnik o navikama i simptomima

Upitnik kojim su ispitivane navike i simptomi povezani s promjenama na usnicama bio je ponuđen svim ispitanicima s heilitisom, osim *herpesa labialis*, jer njegova je etiologija poznata pa ti ispitanici nisu bili podvrgavani daljnjem ispitivanju. Tako je 108 ispitanika (izuzev 22 ispitanika s herpetičnim heilitisom) ispunilo upitnik. U njemu su ispitivane bolesnikove navike navedene kao: oblizujem usnice, grickam usnice, uvlačim/sišem usnice, dišem na usta, slina mi curi u usnice kutove, koristim kremu/balzam sa zaštitnim faktorom prilikom boravka

na suncu, koristim šešir/kapu prilikom boravka na suncu, koristim kremu/balzam protiv suhoće prilikom boravka na hladnom i suhom zraku. Bolesnik je odgovarao na upite koliko često boravi na otvorenom izložen suncu te koliko često boravi na otvorenom izložen suhom, hladnom i vjetrovitom zraku. Zatim su se ispitali simptomi na usnicama u posljednjih nekoliko mjeseci: usnice me svrbe, usnice me peku, usnice su popucale, usnice su suhe, usnice se ljušte, usnice su otečene, usnice su crvene, pojava krastica na usnicama, pojava mjehurića na usnicama i usnice su bolne. Ispitanici su na navedene ponuđene odgovore označavanjem učestalosti (nikad, gotovo nikad, ponekad, prilično često, vrlo često) naveli podatak o tome utječu li i koliko navike i ponašanje na razvitak određenog oblika heilitisa, dok su simptomi uzeti u obzir kod analize razine stresa.

Podaci iz povijesti bolesti bili su pregledani kod svih 108 ispitanika i također su uzeti u obzir komorbiditeti koji su svrstani u deset skupina: kožne upalne bolesti, bolesti štitnjače, gastrointestinalne bolesti, urogenitalne bolesti, hipertenzija, dijabetes, respiratorne bolesti, oralne bolesti, anemija i psihijatrijske bolesti.

3.2.2. Usporedba težine heilitisa i razine psihičkog stresa

Težina heilitisa se određivala temeljem podataka iz dermatološkog pregleda i upitnika. Pritom se ispitivala: težina izraženosti kliničke slike heilitisa (uočena pri dermatološkom pregledu kao objektivni pokazatelj), učestalost pojave simptoma (subjektivni pokazatelj, iz upitnika) te postojanje recidiva bolesti (vremenski pokazatelj bolesti, iz upitnika) u odnosu na utjecaj razine psihičkog stresa.

Objektivni kriterij određen je težinom izraženosti kliničke slike prilikom pregleda dermatovenerologa te je ona označena kao blaga ili teška. Subjektivni kriterij određen je upitnikom u kojem su ispitanici označavali učestalost pojave pojedinih simptoma heilitisa (nikad, gotovo nikad, ponekad, prilično često, vrlo često). Vremenski kriterij određen je time pojavljuju li se promjene povremeno tijekom godine (kao postojanje recidiva ili nepostojanje recidiva).

Pomoću tih kriterija se unutar svake skupine ispitivao odnos težine bolesti i stresa, tj. je li stres bio viši u osoba koje su imale težu kliničku sliku, učestalije simptome i recidive tijekom godine u odnosu na one kod kojih to nije bio slučaj. Razina stresa (dobivena ispunjavanjem stres-upitnika) se uspoređivala među skupinama (simpleks, ekfolijativni, ekcematozni,

angularni i skupina ostalih heilitisa) po navedenim objektivno-subjektivno-vremenskim kriterijima.

3.3. Metode primjenjene samo kod reverzibilnih oblika (osim herpetičnog heilitisa i lijekovima inducirano heilitisa)

3.3.1. Alergološki testovi

Ispitanici kojima je dijagnosticiran reverzibilni heilitis (simpleks, ekfolijativni, ekcematozni, angularni) su na temelju specifične kliničke slike bili podvrgnuti daljnjim pretragama radi utvrđivanja potencijalnih etioloških čimbenika (njih 94). Svima je bilo ponuđeno alergološko testiranje, na koje je pristalo 50 bolesnika s heilitisom. Ispitanici su bili podvrgnuti dvama alergološkim testovima-patch testu (PT) na kontaktne alergene i standardnom prick testu (SPT) na inhalacijske i nutritivne alergene te aditive i konzervanse.

Patch test (PT) na kontaktne alergene je epikutani test kojim se ispituje odgođeni (kasni) tip alergijske reakcije (tip IV) koji se proveo komercijalnim kontaktnim alergenima Imunološkog Zavoda Zagreb: kalij dikromat (0,5%), kobalt klorid (1%), nikal sulfat (5%), formaldehid u vodi (1%), ursol (PDD) (0,5%), peruvijanski balzam (25%), epoksidne smole (1%), kolofonij (20%), bijeli živin precipitat (10%), anestezin (benzokain) (5%), dodaci gumi- tiuram spojevi (1%), merkapti spojevi (2%), karbamati (3%), antioksidansi za gumu (IPPD) (0,1%), katran drvenog ugljena (12%), smjesa parabena (15%), neomycin sulfat (20%), girodal (10%), sumporni precipitat (10%), smjesa mirisa (8%), lanolin (30%), timerosal (0,1%), quaternium (1%), deterdžent za pranje rublja (2%), deterdžent za čišćenje (2%), fenil-živine soli (0,01%), vazelin (kontrola). Ispitanici su testirani i na dodatnu seriju stomatoloških alergena koju čini: metil metakrilat 2%, 2-hidroksietil metakrilat 2%, etilen glikol dimetakrilat 2% i trieten glikol dimetakrilat 2%. Test je izvođen aplikacijom alergena na gornji dio leđa osobe koristeći Curatest ljepljive trake (Lohmannand Rauscher, Njemačka). Nakon 48 sati, 72 sata i 7 dana nošenja alergena bile su očitane kožne reakcije/promjene i upisane po kriterijima očitavanja. Pozitivnim nalazom smatraju se rezultati mjerodavni po ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) (31, 32) po kriterijima: neznatan eritem i edem (+); eritem, edem, pojedinačne papule i pokoja vezikula (++); mnogobrojne papule i vezikule, pokoja bula, erodirana površina i jako vlaženje (+++). Negativnim nalazom smatra se odsustvo promjena na mjestu alergena.

Standardni prick test (SPT) je test ubodom kože koji se proveo standardnim komercijalnim pripravcima (*Diater laboratorio*, Španjolska) Imunološkog Zavoda u Zagrebu.

Prick testom su testirani inhalacijski alergeni: grinje *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, epitel mačke, epitel psa, mješavina peludi trava, pelud breze, lijeske, čempresa, masline, platane, topole, ambrozije (limundika), pelina, maslačka te lateks i plijesan (*Aspergillus fumigatus*) (*Diater laboratorio*, Španjolska). Prick testom su testirani i nutritivni alergeni: kravlje mlijeko, jaje, gluten, pšenično brašno, kakao, badem, orah, kikiriki, jabuka, naranča, banana, rajčica, grah, svinjetina, govedina, piletina, srdela, brašno soje, sezam, lješnjak, jagoda, kivi, lubenica, ananas, breskva, tuna, lignja, škampi, dagnje (*Diater laboratorio*, Španjolska). Ujedno su istom metodom testirani i konzervansi i aditivi: acetil salicilna kiselina, natrijev benzoat, tartazin, kalij meta bisulfit, natrijev glutamat, glutaraldehid te limunska kiselina (alergeni Imunološkog Zavoda u Zagrebu).

Kao pozitivna kontrola kožne reakcije u prick testu poslužila je komercijalna otopina histamina (10 mg/mL histamina), a kao negativna kontrola rezultat testa komercijalnom otopinom pufera. Alergeni su bili aplicirani na ispitanikovu podlakticu te očitani 15 minuta nakon aplikacije. Mjerio se najveći promjer urtike (D) i promjer okomit na njega na polovici njegove dužine (d). Rezultat je izražen kao srednji promjer urtike prema jednadžbi $(D+d)/2$. Pozitivnom reakcijom smatra se razlika u srednjem promjeru urtike >3 mm u odnosu na negativnu kontrolu u istog ispitanika.

3.3.2. Serumske pretrage

Svim ispitanicima s dijagnozom reverzibilnog heilitisa (izuzev *herpesa labialis* i lijekovima induciranog heilitisa) bila je ponuđena analiza serumskih vrijednosti vitamina B9, B12 i željeza te je njih 43 pristalo na određivanje. Ispitanicima se određivala koncentracija vitamina B9, B12 i željeza u serumu. Pritom je korištena metoda određivanja bila CMIA (kemiluminiscentna imunokemijska metoda). Referentne vrijednosti vitamina B12 su od 138 do 652 pmol/L, a folne kiseline od 7,0 do 46,4 nmol/L.

Željezo se u serumu određivalo fotometrijskom metodom s ferenom (33). Referentne vrijednosti u žena do 20 godina jesu od 6 do 31 $\mu\text{mol/L}$, u muškaraca do 20 godina od 7 do 33 $\mu\text{mol/L}$. U žena starijih od 20 godina normalna koncentracija željeza u serumu je od 8 do 30 $\mu\text{mol/L}$, a u muškaraca starijih od 20 godina od 11 do 32 $\mu\text{mol/L}$. Analize su se izvele u

laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju, Odjel za medicinsku biokemiju s analitičkom toksikologijom, KBC Sestre milosrdnice.

3.4. Statistička analiza

U statističkoj analizi korišteni su χ^2 test za frekvencije sa z-testom za usporedbu između pojedinih grupa uz Bonferronijevu korekciju, Kruskal-Wallisov test s Mann-Whitneyevim post-hoc testovima uz Bonferronijeve korekcije te analiza varijance sa Student-Newman-Keulsovim post-hoc testom. Snaga efekta kvantificirana je putem r i njemu ekvivalentnih Cramerovog V , τ^b , i η^2 . Za interpretaciju su korišteni Cohenovi kriteriji $r=0.1-0.3$ = mala snaga efekta, $0.3-0.5$ = umjerena, $0.5-0.7$ = velika te >0.7 = vrlo velika. Rabljen je komercijalni softver IBM SPSS 22 (IBM Corp, Armonk, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Prevalencija, demografija, vremenski period pojave lezija i lokalizacija lezija

Prema broju bolesnika u pojedinoj skupini navedene tri skupine nedavne klasifikacije heilitisa, najzastupljeniji su bili reverzibilni heilitisi (91,6%), zatim heilitisi povezani s dermatozama i sustavnim bolestima (4,6%) te naposljetku ireverzibilni heilitisi (3,8%). U skupini reverzibilnih heilitisa bili su: heilitis simpleks, ekfolijativni, ekcematozni, angularni heilitis, lijekovima induciran heilitis te herpetični heilitis. U skupini ireverzibilnih heilitisa bili su aktinički i granulomatozni heilitis, dok su pemfigus, lihen i angioedem bili unutar skupine heilitisa povezanih s dermatozama i sustavnim bolestima.

Uzimajući u obzir bolesnike s različitim oblicima heilitisa uzorak je činio 130 bolesnika raspona dobi 18-86 godina (medijan 45, interkvartilni raspon 28-61), tj. 76% žena i 24% muškaraca.

Gledajući dijagnoze pojedinih oblika heilitisa, heilitis simpleks i ekcematozni heilitis najčešće su uočeni (28,5%), zatim slijedi herpetični heilitis (16,9%), dok je prevalencija ekfolijativnog i angularnog heilitisa nešto manja (7,7%) (Slika 1). U skupini „ostali heilitisi“ zapažen je manji broj bolesnika: lihen (3), aktinički heilitis (3), heilitis uzrokovan lijekovima (3), pemfigus (2), granulomatozni heilitis (2) i angioedem (1). To su ujedno i skupine po kojima se vršila analiza.

Prema dobi je skupina „ostali heilitisi“ bila znatno starija od drugih skupina uz umjerenu snagu efekta ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,173$). Prema spolu je u svakoj skupini heilitisa uočen veći udio žena.

Prema vremenskom periodu trajanja lezija (po anamnestičkim podacima), promjene kod heilitisa su prosječno trajale 2 mjeseca (interkvartilni raspon 0,5-12) i nije bilo znatnih razlika između skupina. Gledajući vremenski period od jedne godine, tj. analizom samo bolesnika pristiglih/prikupljenih tijekom 2019. godine po mjesecima, heilitisi su se najčešće pojavljivali u siječnju (29%), a najrjeđe u rujnu i listopadu (po 1,6%), dok ih u svibnju nije bilo. (Slika 2).

Po lokalizaciji heilitisa, lezije su se češće manifestirale na donjoj usnici (81,5%) nego na gornjoj (53,7%). Tako su se na donjoj usnici najčešće javljali oblici simpleks i ekcematozni (97,3% i 91,9%), dok se na gornjoj usnici najčešće (73%) javljao ekcematozni heilitis. U usnim kutovima lezije su bile rjeđe (13,9%), a najrjeđe su bile na granici vermilion (4,6%), gdje se najučestalije javljao ekcematozni oblik (8,1%). Također je uočena značajna razlika među skupinama, tj. promjene na obje usnice bile su uočene u 36,2% ispitanika s heilitisom (bez obzira na tip), herpes heilitis uvijek na jednoj usnici (100%), a ekcematozni heilitis se najčešće javljao na obje usnice (64,9%) ($p < 0,001$; $V = 0,501$) (Slika 3).

4.2. Navike

Prema povezanosti navika bolesnika s heilitisom, curenje sline u usne kutove je bilo značajno povezano s angularnim heilitisom uz umjerenu snagu efekta ($p = 0,019$; $\eta^2 = 0,107$; Tablica 1), dok je oblizivanje usnica i grickanje usnica bilo značajno povezano s eksfolijativnim heilitisom uz umjerenu do veliku snagu efekta ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,226-0,323$).

4.3. Sustavne bolesti

Od sustavnih bolesti prisutnih kod heilitisa su češće uočene kožne bolesti (56,5%), dok su ostale bile puno rjeđe (2,8%-21,3%; Tablica 2). Analizirajući oblike heilitisa samo su kod kategorije „ostali heilitisi“ bile znatno češće uočene bolesti kože i oralne bolesti u usporedbi s drugim oblicima heilitisa ($p < 0,05$).

4.4. Sustavna stanja

Rezultati analize serumskih vrijednosti željeza, vitamina B9 i B12 pokazuju da su kod reverzibilnih heilitisa vrijednosti serumskog željeza, B9 i B12 uglavnom bile u referentnom rasponu, rjeđe snižene, a vrlo rijetko povišene (Tablica 3). Ukoliko bi se statistički očekivao podjednak broj ispitanika s normalnim, s povišenim i sniženim vrijednostima (po 14 u svakoj

kategoriji od 42 ispitanika), razlike između očekivanih i pronađenih vrijednosti su statistički značajne ($p < 0,001$).

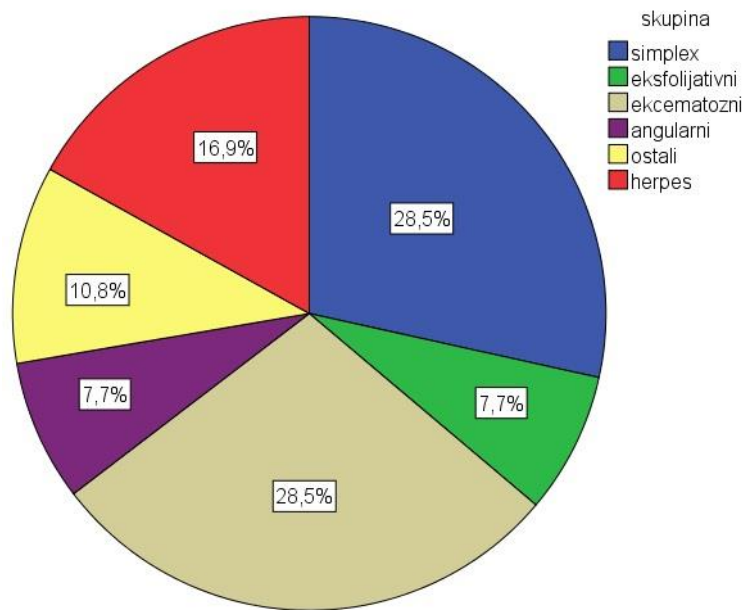
4.5. Alergije

Od ukupno 50 testiranih ispitanika je u njih 84% utvrđena atopija, uzimajući u obzir da su atopičari oni s pozitivnom reakcijom na barem jedan alergen u prick testu (Slika 4). U ispitanika su najčešće utvrđene pozitivne reakcije na alergene patch testa (54%), a najrjeđe na konzervanse i aditive (6%) (Slika 5). Pozitivni alergološki testovi najčešće su bili utvrđeni na inhalacijske alergene (u prick testu) te na kobalt klorid, nikal sulfat i timerosal (u patch testu) (48%, 36%, 20% i 12%; Tablica 4). Ukoliko bi statistički očekivali da je podjednako ispitanika pozitivno i negativno na alergene (po 25 od 50 testiranih ispitanika), razlike između očekivanih i pronađenih vrijednosti su statistički značajne za sve osim inhalacijskih alergena ($p \leq 0,048$).

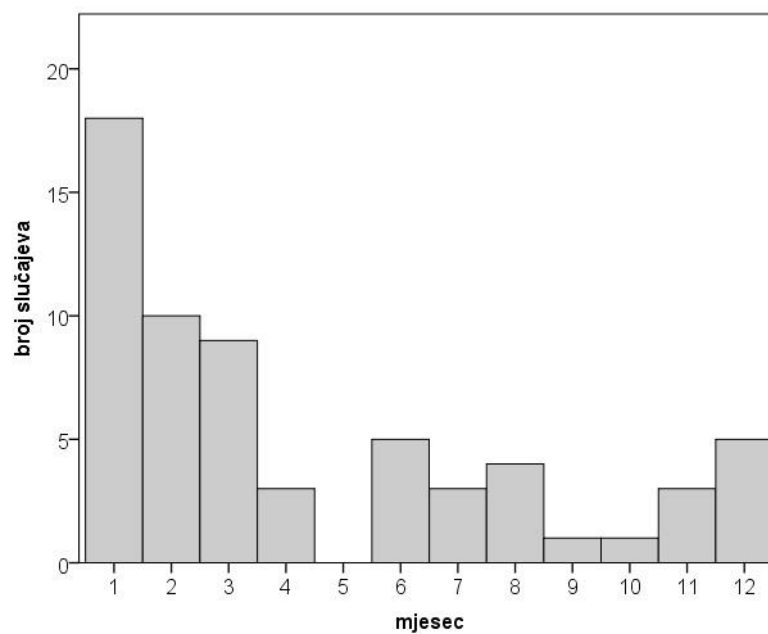
4.6. Stres

Prema rezultatima analize odnosa između oblika heilitisa i psihičkog stresa, nije bilo znatnih razlika u stupnju stresa između skupina heilitisa. Prema rezultatima utvrđenog psihičkog stresa, razine stresa su se znatno razlikovale između ispitanika s herpetičnim heilitisom i zdravih osoba uz umjerenu snagu efekta ($p = 0,004$; $\tau = -0,483$), tj. viši stres je značajno češće utvrđen u osoba s herpetičnim heilitisom (40,9%) nego u zdravih ispitanika (4,5%). Imajući u vidu 3 kategorije stresa (nizak, umjeren i visok) ispitivane kod te dvije skupine, visok stres je uočen samo u osoba s herpetičnim heilitisom (18,2%) (Slika 6; Tablica 5).

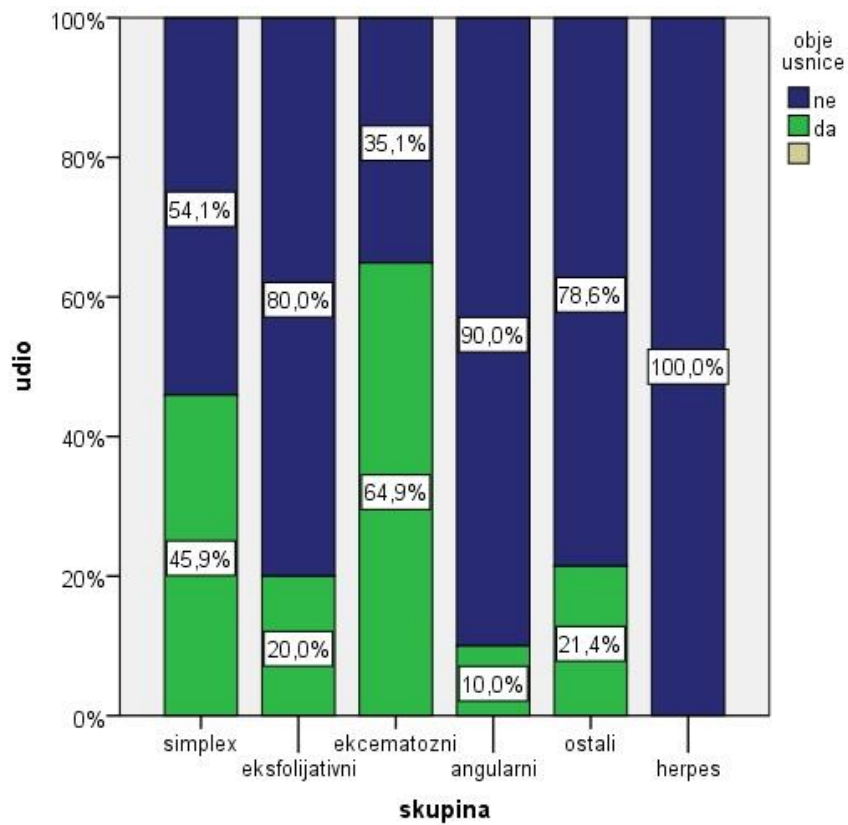
Raspodjela stresa kod kliničkih slika (blaga i teža slika, temeljem objektivnog kriterija) bila je podjednaka unutar svake skupine heilitisa. Pritom je većina bolesnika s heilitisom imala umjeren stres, dok su ispitanici sa simpleks i angularnim heilitisom imali samo blagu kliničku sliku. Učestalost simptoma (svrbež, pečenje, popucale, suhe, ljuštenje, otok, eritem, krastice, mjehurići, bolnost - subjektivni kriterij) kod analiziranih razina stresa bila je podjednaka unutar svake skupine heilitisa. Analizom pojave recidiva heilitisa povremeno tijekom godine (recidivi temeljem vremenskih kriterija), stupanj stresa se znatno razlikovao kod heilitisa simpleksa gdje je u bolesnika s povremenim recidivima utvrđen umjeren stres, u odnosu na 51,9% onih bez upale usnica tijekom godine ($p = 0,024$). U bolesnika s heilitisom simpleksom koji nisu imali promjene tijekom godine je nešto češće uočen niski stres nego visoki (29,6 vs. 18,5%).



Slika 1. Zastupljenost pojedinih oblika heilitisa među bolesnicima s upalom usnica (N=130)



Slika 2. Raspodjela pojave heilitisa po mjesecima u godini temeljem podataka prikupljenih tijekom 2019.g. (N= 108)



Slika 3. Prisutnost/odsutnost pojave heilitisa na obje usnice po ispitivanim skupinama (N=130)

Tablica 1. Navike bolesnika po pojedinim oblicima heilitisa (N=108)

		prosjek	SD	p	η^2
oblizuje usnice	simpleks	1,7 ^a	1,2	<0,001	0,226
	eksfolijativni	2,8 ^b	1,5		
	ekcematozni	0,9 ^a	0,9		
	angularni	1,4 ^a	1,1		
	ostali	1,1 ^a	0,9		
gricka usne	simpleks	1,6 ^a	1,2	<0,001	0,323
	eksfolijativni	3,0 ^b	1,2		
	ekcematozni	0,7 ^a	0,9		
	angularni	1,2 ^a	1,2		
	ostali	0,6 ^a	0,6		
uvlači, siše usne	simpleks	0,6	0,8	0,498	0,032
	eksfolijativni	0,7	1,3		
	ekcematozni	0,4	0,8		
	angularni	0,6	1,0		
	ostali	0,2	0,8		
diše na usta	simpleks	1,4	1,3	0,018	0,108
	eksfolijativni	1,3	1,3		
	ekcematozni	0,7	1,0		
	angularni	1,6	1,4		
	ostali	0,7	0,8		
slina curi u usne kuteve	simpleks	0,9 ^{ab}	1,2	0,019	0,107
	eksfolijativni	0,7 ^{ab}	1,1		
	ekcematozni	0,2 ^a	0,6		
	angularni	1,3 ^b	1,3		
	ostali	0,6 ^{ab}	0,8		
koristi kremu/balzam za usnice sa zaštitnim faktorom prilikom boravka na suncu	simpleks	1,5	1,4	0,411	0,037
	eksfolijativni	1,8	1,5		
	ekcematozni	1,1	1,2		
	angularni	1,3	1,2		
	ostali	1,6	1,2		
koristi šešir/kapu prilikom boravka na suncu	simpleks	1,4	1,2	0,119	0,068
	eksfolijativni	1,5	1,4		
	ekcematozni	0,9	1,0		
	angularni	0,6	0,8		
	ostali	1,2	1,2		
koristi kremu/balzam protiv suhoće prilikom boravka na hladnom i suhom zraku	simpleks	2,0	1,4	0,364	0,041
	eksfolijativni	1,6	1,8		
	ekcematozni	1,4	1,5		
	angularni	2,2	1,2		
	ostali	2,1	1,6		
često boravi na otvorenom izložen/a suncu	simpleks	2,2	1,0		
	eksfolijativni	1,6	1,0		
	ekcematozni	1,5	1,1		
	angularni	2,1	0,6		

boravi na otvorenom izložen/a suhom, hladnom i vjetrovitom zraku	ostali	2,4	0,9	0,018	0,108
	simpleks	2,0	1,0		
	eksfolijativni	1,7	1,1		
	ekcematozni	1,3	1,1		
	angularni	1,7	1,1		
	ostali	1,6	0,7	0,050	0,087

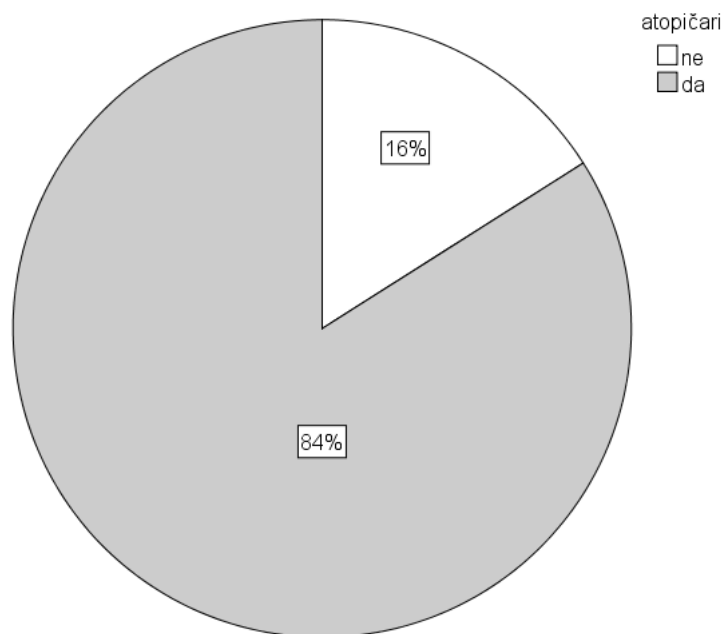
Tablica 2. Sustavne bolesti u bolesnika s heilitisom prema ispitivanim skupinama (N=108)

			SKUPINA					ukupno	p	V
			simpleks (N=37)	Eksfolijat. (N=10)	Ekcemat. (N=37)	angular (N=10)	ostali (N=14)			
Bolesti kože (upalne)	ne	N	20	5	13	7	2	47	0,031	0,314
		%	54,1%	50,0%	35,1%	70,0%	14,3%	43,5%		
	da	N	17	5	24	3	12	61		
		%	45,9%	50,0%	64,9%	30,0%	85,7%	56,5%		
Bolesti štitnjače	ne	N	32	9	31	9	13	94	0,929	0,093
		%	86,5%	90,0%	83,8%	90,0%	92,9%	87,0%		
	da	N	5	1	6	1	1	14		
		%	13,5%	10,0%	16,2%	10,0%	7,1%	13,0%		
Bolesti gastro.	ne	N	33	8	28	7	9	85	0,305	0,211
		%	89,2%	80,0%	75,7%	70,0%	64,3%	78,7%		
	da	N	4	2	9	3	5	23		
		%	10,8%	20,0%	24,3%	30,0%	35,7%	21,3%		
Bolesti urogenital.	ne	N	31	9	36	10	11	97	0,147	0,251
		%	83,8%	90,0%	97,3%	100,0%	78,6%	89,8%		
	da	N	6	1	1	0	3	11		
		%	16,2%	10,0%	2,7%	0,0%	21,4%	10,2%		
Bolesti hipertenzija	ne	N	34	10	32	9	12	97	0,733	0,137
		%	91,9%	100,0%	86,5%	90,0%	85,7%	89,8%		
	da	N	3	0	5	1	2	11		
		%	8,1%	0,0%	13,5%	10,0%	14,3%	10,2%		
Bolesti dijabetes	ne	N	34	9	35	9	12	99	0,888	0,103
		%	91,9%	90,0%	94,6%	90,0%	85,7%	91,7%		
	da	N	3	1	2	1	2	9		
		%	8,1%	10,0%	5,4%	10,0%	14,3%	8,3%		
Bolesti respiratorne	ne	N	35	10	34	10	13	102	0,79	0,126
		%	94,6%	100,0%	91,9%	100,0%	92,9%	94,4%		
	da	N	2	0	3	0	1	6		
		%	5,4%	0,0%	8,1%	0,0%	7,1%	5,6%		

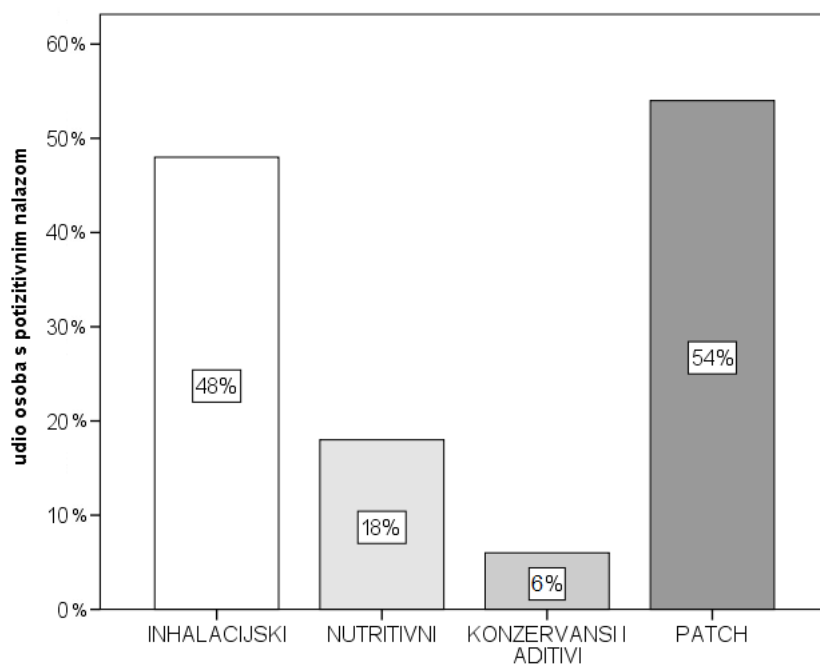
Bolesti oralne	ne	N	37	10	37	10	8	102		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	57,1%	94,4%		
	da	N	0	0	0	0	6	6	<0,001	0,628
		%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	42,9%	5,6%		
Bolesti hemat.-anemija	ne	N	37	9	36	9	14	105		
		%	100,0%	90,0%	97,3%	90,0%	100,0%	97,2%		
	da	N	0	1	1	1	0	3	0,256	0,222
		%	0,0%	10,0%	2,7%	10,0%	0,0%	2,8%		
Bolesti psihijatrij.	ne	N	36	9	35	10	13	103		
		%	97,3%	90,0%	94,6%	100,0%	92,9%	95,4%		
	da	N	1	1	2	0	1	5	0,791	0,125
		%	2,7%	10,0%	5,4%	0,0%	7,1%	4,6%		

Tablica 3. Serumski nalazi vrijednosti Fe, B9 i B12 u ispitivanih bolesnika s reverzibilnim heilisom (N=42)

		ne	da	p
Fe snižen	N	36	6	
	%	85,7%	14,3%	
Fe u rasponu	N	7	35	
	%	16,7%	83,3%	
Fe povišen	N	41	1	<0,001
	%	97,6%	2,4%	
B9 snižen	N	39	3	
	%	92,9%	7,1%	
B9 u rasponu	N	3	39	
	%	7,1%	92,9%	
B9 povišen	N	42	0	<0,001
	%	100,0%	0	
B12 snižen	N	41	1	
	%	97,6%	2,4%	
B12 u rasponu	N	1	41	
	%	2,4%	97,6%	
B12 povišen	N	42	0	<0,001
	%	100,0%	0	



Slika 4. Udio atopičara među bolesnicima s heilitisom (N=50)

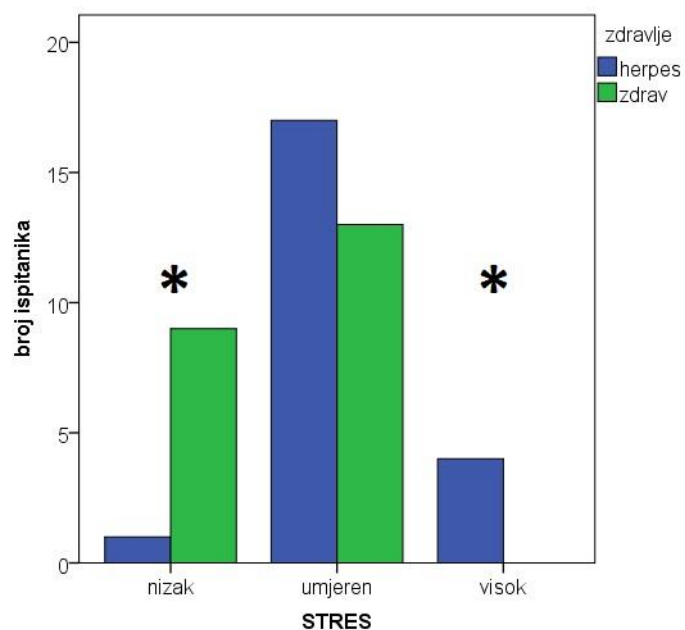


Slika 5. Udio ispitanika koji su pozitivni na barem jedan alergen u alergološkim kožnim testovima (N=50)

Tablica 4. Rezultati alergoloških kožnih testova u bolesnika s heilitisom koji su testirani (N=50)

alergen		negativan	pozitivan	p
Inhalacijski alergeni prick testa	N	26	24	
	%	52%	48%	0,777
Nutritivni alergeni prick testa				
kravlje mlijeko	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
jaje	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
gluten	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
pšenično brašno	N	47	3	
	%	94%	6%	<0,001
kakao	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
badem	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
orah	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
kikiriki	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
banana	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
piletina	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
srđela	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
lješnjak	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
ananas	N	47	3	
	%	94%	6%	<0,001
breskva	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
tuna	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
lignja	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
škamp	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
dagnje/mušule	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
Konzervansi i aditivi prick testa				
natrijev bezoat	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
glutaraldehid	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001

limunska kiselina	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
Alergeni patch testa				
kalij dikromat	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
kobalt klorid	N	32	18	
	%	64%	36%	0,048
nikal sulfat	N	40	10	
	%	80%	20%	<0,001
peruvijanski balzam	N	48	2	
	%	96%	4%	<0,001
kolofonij	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
bijeli živin precipitat	N	50	0	
	%	100%	0%	<0,001
smjesa mirisa	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
timerosal	N	44	6	
	%	88%	12%	<0,001
lanolin	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001
formaldehid	N	49	1	
	%	98%	2%	<0,001



Slika 6. Razine psihičkog stresa u bolesnika s herpetičnim heilitisom i zdravih ispitanika (N=44)

Tablica 5. Usporedba razina psihičkog stresa u bolesnika s herpetičnim heilitisom i zdravih ispitanika (N=44)

		SKUPINE		ukupno	p	τ_b^*
		herpetični heilitis (N=22)	zdravi (N=22)			
stres						
nizak	N	1 ^a	9 ^b	10		
	%	4,5%	40,9%	22,7%		
umjeren	N	17 ^a	13 ^a	30		
	%	77,3%	59,1%	68,2%		
visok	N	4 ^a	0 ^b	4		
	%	18,2%	0,0%	9,1%	0,004	-0,483

5. RASPRAVA

U prikupljanju spoznaja o etiološkim čimbenicima kod heilitisa smo se u usporedbi s rezultatima drugih autora bazirali prvenstveno na znanstvenim podacima u bazi Pubmed. Prema uvidu u tu ključnu znanstvenu bazu, do sada nije provedeno istraživanje koje bi obuhvaćalo brojne/sve parametre važne za pristup bolesniku s heilitisom koji su obuhvaćeni/uključeni u ovom istraživanju. Pritom se mogu istaknuti pojedini parametri koji su ispitivani u ovoj našoj studiji i u novijim istraživanjima drugih autora (Tablica 6). Tako se u dosadašnjim studijama navode vrste heilitisa po dijagnozama i njihova prevalencija (34-39), srednje vrijeme trajanja lezija (37, 38) i njihova lokalizacija (34, 35, 40, 41), postotak atopičara (37-39), postotak ispitanika pozitivnih u patch testu (37, 42, 43), najčešći alergeni (36-39, 42, 43), a u nekim istraživanjima su dostupne pojedine informacije o navikama koje utječu na pojedinu vrstu heilitisa (38, 39, 44, 45). Uvidom u ranije studije se uočava da su od alergoloških testova bolesnici dosad bili testirani dominantno patch testom, a informacije o atopiji bile su uzete putem anamneze i nisu obuhvaćale podatke o sustavnim bolestima, psihičkom stresu i serumskim parametrima.

Ispitivanja nepoželjnih navika bolesnika povezanih s heilitisom tj. klinička istraživanja nepoželjnih navika kao uzroka bolesti je oskudno. Prema studiji Freeman i sur., oblizivanje je glavni uzrok iritativnog kontaktnog heilitisa (39), što potvrđuje i istraživanje Lima i sur. (38). Tako je prema toj studiji u čak 56% ispitanika s iritativnim heilitisom oblizivanje bilo glavni uzrok tog oblika heilitisa (38). Prema istraživanju Almazrooa i sur. na manjem broju ispitanika s dijagnostičnim eksfolijativnim heilitisom, žene su bile dvostruko brojnije nego muškarci, a u njih je glavna nepoželjna navika bila oblizivanje (53%) i neki psihički poremećaj je u anamnezi imalo njih 40% (46). Značajan je članak Kanga i sur. koji prikazuje tri klinička slučaja *morsicatio labiorum*, tj. bolesnike dvadesetih godina koji su grickali i sisali svoje usnice, dominantno donju (47). Klinička slika je pokazivala žućkaste, odnosno bjelkaste plakove, a u jednog bolesnika je biopsijom otkrivena retencijska mukokela (nitko od bolesnika nije imao podležeću bolest niti dentalni problem) (47). Važno je naglasiti da je u tim slučajevima ključno savjetovati i educirati bolesnika o uklanjanju štetne navike, što je jedina ispravna terapija. U jednoj ranijoj studiji s prikazom 4 klinička slučaja faktičkog heilitisa, promjene su se pojavile u bolesnika s podležećim osobnim problemima i posljedičnim psihičkim smetnjama koje su svoje usnice grickale i oblizivale (48). Primjer konstantnog oblizivanja usnica koje može dovesti do teške kliničke slike donosi prikaz slučaja desetogodišnje djevojčice s

jednomjesečnom kliničkom slikom dobro ograničenog, simetričnog perioralnog eritematoznog plaka koji se ljušti i fisurira te prelazi na vermilion, pri čemu je utvrđena navika konstantnog oblizivanja usnica i perioralnog područja (49). To ukazuje da nepoželjne navike itekako utječu na upalu usnica, a neke od njih imaju i psihičku podlogu. Prema našim rezultatima o nepoželjnim navikama, oblizivanje i grickanje usnica značajno je povezano s ekfolijativnim heilitisom, dok je curenje sline u usne kutove značajno povezano s angularnim heilitisom. Maceracija usnih kutova i curenje sline u usne komisure, između ostalog, može nastati zbog nepoželjne navike oblizivanja, ali i zbog pušenja zbog kojeg se gubi turgor kože, koji dovodi do obješenosti usnica i posljedično maceracije (23). Navike bolesnika su putem upitnika bile ispitivane i u istraživanju Ghena i sur. koji su istraživali oralne mukozne lezije, od kojih je najčešći bio aktinički heilitis. Tako je učestalost aktiničkog heilitisa značajno povezana s povećanim boravkom na suncu, a negativno povezana s nošenjem šešira/kape (44). U našem se istraživanju svo troje ispitanika kojima je dijagnosticiran aktinički heilitis izjasnilo da prilično ili vrlo često borave na otvorenom izloženi suncu, dvoje se izjasnilo da nikad ili gotovo nikad ne koristi šešir/kapu prilikom boravka na suncu i da nikad ili gotovo nikad ne koristi kremu/balzam sa zaštitnim faktorom za usnice.

S obzirom na prisutnost sustavnih bolesti, u našem je istraživanju najviše bolesnika s heilitisom bolovalo od kožnih bolesti, što je i očekivano zbog toga što je istraživanje provedeno na Klinici za dermatovenerologiju. Osim kožnih bolesti, ostali najčešći komorbiditeti naših ispitanika bili su bolesti štitnjače, bolesti gastrointestinalnog sustava, bolesti urogenitalnog sustava, hipertenzija, dijabetes, bolesti respiratornog sustava, oralne bolesti, anemija i psihijatrijske bolesti. U literaturi se nailazi na studije i pregledne članke koji povezuju etiologiju i patofiziologiju heilitisa s bolestima gastrointestinalnog sustava (50-52), dijabetesom (53), bolestima respiratornog sustava (54), oralnim bolestima (7), anemijom (22, 55, 56) i psihijatrijskim bolestima (57, 58). Prema našim rezultatima, kontaktni dermatitis i urtikarija najčešće su kožne bolesti od kojih boluju bolesnici s heilitisom, dok ostale bolesti nisu bile česte. Od ostalih kožnih bolesti koje se mogu povezati s heilitisom u literaturi se spominju akne. Tako su Balighi i sur. uočili povezanost akni, iritacije kože/usnica i heilitisa pa je analizom 400 bolesnika s dijagnozom akni vulgaris, u njih 34% klinički dijagnosticiran heilitis iritativne prirode, najčešće na donjoj usnici (u 55% slučajeva) (40). Također je uočeno da je među bolesnicima kojima su dijagnosticirane *acne excorie* (podtip akni vulgaris uzrokovan nepoželjnim navikama i često povezan s psihološkim problemima poput stresa, anksioznosti i poremećaja osobnosti), njih 64% imalo heilitis. Bitno je napomenuti kako je to istraživanje

provedeno prije terapije sistemskim isotretioninom čija je jedna od najčešćih nuspojava upravo heilitis (40). S obzirom na bolesti gastrointestinalnog sustava, granulomatozni heilitis se opisuje kao jedna od mogućih oralnih manifestacija Crohnove bolesti (50, 51), iako to u našem istraživanju nije bio slučaj. Od ostalih bolesti gastrointestinalnog sustava, gastroezofagealni refluks je također mogući uzrok upale usnica (52). Oboljeli od dijabetesa posebno su skloni razvoju angularnog heilitisa zbog učestalijih gljivičnih i bakterijskih infekcija i usporenijeg cijeljenja rana. Posebice se to odnosi na nekontrolirani dijabetes (12). To potvrđuje i istraživanje oralnih lezija uzrokovanih Candidom u bolesnika koji nose zubne proteze i boluju od *diabetesa mellitusa tip II*, gdje je angularni heilitis bio češći u dijabetičara (26.4%) nego u kontrolnoj grupi (8%) (53). Međutim, u našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa heilitisa po učestalosti među dijabetičarima, odnosno u skupini angularog heilitisa nije zabilježen njihov veći postotak. Od bolesti respiratornog sustava, autoinokulacija *Mycobacterium tuberculosis* iz aktivne plućne lezije, odnosno *tuberculosis cutis orificialis* može se pojaviti u obliku granulomatoznog heilitisa (54), premda se u literaturi ističe nepoznata etiologija granulomatoznog heilitisa i da ostale lezije usnica (tuberkuloza, sarkoidoza) tek nalikuju na granulomatozni heilitis i spadaju u diferencijalnu dijagnozu (12). Od ostalih respiratornih čimbenika, oralno disanje može pogodovati razvitku heilitisa (7). S obzirom na moguće povezane oralne bolesti, u našem istraživanju nije niti u jednoj skupini heilitisa zabilježena oralna bolest osim u skupini ostalih heilitisa, što je i očekivano jer se unutar te skupine nalaze upale usnica povezane s pemfigusom i lihenom. Jedina dodatna oralna bolest nađena u bolesnika s granulomatoznim heilitisom bila je *lingua geographica*. Prema Almazrooa i sur. je u ispitanika oboljelih od ekfolijativnog heilitisa, od ostalih pridruženih oralnih bolesti nađen sindrom pekućih usta, angularni heilitis i recidivirajućni aftozni stomatitis (46). Psihijatrijske bolesti i stanja također mogu pogodovati razvitku heilitisa, pri čemu se najčešće radi o tzv. psihodermatozama (57). Tako Nico i sur. opisuju ekfolijativni heilitis koji se javlja u anksioznih bolesnika (*le tic des lèvres, morsicatio labiorum*) koji su svjesni svoje navike i priznaju ju, teško je se rješavaju, a ta navika minimalno utječe na kvalitetu života. Autori izdvajaju faktički heilitis kao posebnu vrstu heilitisa uzrokovanog nepoželjnim navikama koje bolesnici negiraju, a koje su potaknute psihosocijalnim stresom, čime izražavaju ljutnju ili zadovoljavaju svoje emocionalne potrebe (57, 59). Pritom se spominju somatski poremećaji, opsesivno-kompulzivni poremećaj i dizmorfofobija kao neki od mogućih etioloških čimbenika (57). Jedan od problema u pristupu takvim bolesnicima je nedostatak uvida u njihovo mentalno stanje i posljedično nedostatak uključivanja specijaliste psihijatra u liječenje, što bi svakako bilo poželjno. Korist djelovanja na psihu kod bolesnika se pokazala u studiji Nica i sur., koji su

pokazali poboljšanje stanja tijekom terapije fluoxetinom, SSRI antidepressivom (57). U našem istraživanju zabilježen je najveći postotak psihijatrijskih bolesti (anksiozni poremećaj) u oboljelih od ekfolijativnog heilitisa (10%), iako među ispitivanim skupinama heilitisa nije bilo statistički značajne razlike. Također je jedno drugo istraživanje ispitivalo pojavu oralnih lezija u bolesnika oboljelih od poremećaja hranjenja: anoreksije i bulimije i nespecifičnih poremećaja hranjenja (58). U većine tih bolesnika su uočene oralne lezije (94%), dok je drugi po učestalosti bio ekfolijativni heilitis kojeg autori smatraju mogućom posljedicom sustavnih poremećaja (npr. dehidracija i pothranjenost) ili pokazateljem psiholoških poremećaja poput poremećaja hranjenja (58).

Od ostalih čimbenika značajnih za pojavu i liječenje heilitisa se navodi i nedostatak minerala i vitamina. Prema Shlosseru, angularni heilitis je jedan od najčešćih oralnih simptoma sideropenične i megaloblastične anemije (21). Međutim, do sada nije provedeno istraživanje koje bi obuhvatilo bolesnike s heilitisom u kojih bi bile ispitivane njihove serumske vrijednosti radi takvih spoznaja. Radilo se samo o pojedinim prikazima slučajeva bolesnika u kojih su određivani pojedini serumski nalazi (parametri). Takav je npr. slučaj dvadesetogodišnje bolesnice koja je 4 mjeseca imala bolne eritematozne erozije u kutovima usnica (bez simptoma disfagije i umora). Prema kratkoj serumskoj/krvnoj obradi su utvrđeni sniženi hemoglobin: 8 g/dL (12.3-15.3), snižen volumen eritrocita: 62 fl (80-100) te sniženi serumski feritin 1.3 ng/ml (15-200) (uredni vitamin B12 i folna kiselina), što je upućivalo na angularni heilitis kao posljedicu sideropenične anemije (22). Sideropenična anemija jedan je od simptoma Plummer-Vinsonova sindroma, u čijoj se kliničkoj slici (osim spomenute anemije i disfagije) može vidjeti i angularni heilitis zbog manjka željeza (55). U takvim slučajevima je nadomjesna terapija željezom neophodna. S druge strane se u literaturi uočavaju pojedini članci koji prikazuju oralne manifestacije manjka određenog vitamina, poput istraživanja Demira i sur. (56). Pritom su u 57 djece s deficijencijom vitamina B12 istraživane dermatološke manifestacije, te je u 4 bolesnika (7.01%) potvrđen heilitis. Tjedan dana nakon nadomjesne terapije kobalaminom su se sve manifestacije heilitisa povukle (56). Slično istraživanje proveli su i Kaur i sur. koji su istraživali dermatološke znakove manjka vitamina B12 u male djece, pri čemu je u 6,07% djece dijagnosticiran angularni heilitis (jedno dijete je imalo i glositis). Najčešći dermatološki znak deficijencije toga vitamina bila je hiperpigmentacija kože uočena u gotovo svih ispitanika (60). Prema našim rezultatima serumskih vrijednosti traženih vitamina (B9 i B12) i željeza, nisu potvrđena veća odstupanja. Ipak, ukoliko heilitis, osobito angularni, ne prolazi na primijenjenu

terapiju, potrebno je u obzir uzeti nutritivne deficijencije, napraviti odgovarajuće testove i nadomjestiti nedostajuće tvari.

Pretraživanjem Pubmed MESH, upisom pojma CHEILITIS i dodatkom ALERGIJA kao uzrok heilitisa, prikazuju se 143 članka (dne. 17.3.2020.) koja se (gotovo sva) bave kontaktnom alergijskom reakcijom, dok se malobrojni bave problematikom angioedema. Kako se većina istraživanja u literaturi bavi alergijskim kontaktnim heilitisom, navode se najčešći alergeni koji ga uzrokuju i njihova prevalencija među ostalim oblicima heilitisa. Postotak atopičara u istraživanju Freeman i sur. bio je 19% (39), dok je u istraživanju Lima i sur. atopija utvrđena u trećine ispitanika (38), a sličan postotak navode Zoli i sur. (34.9%) (37). Važno je napomenuti da su se u ovim dosadašnjim istraživanjima podaci o atopiji dobivali isključivo iz anamneze. Prema našim rezultatima je postotak atopičara još veći (84%), a podatak je dobiven na temelju dokazanog barem jednog alergena iz prick testa. Tako veliki postotak atopičara u našem istraživanju može se objasniti činjenicom da je istraživanje provedeno u Klinici za kožne i spolne bolesti koja obuhvaća niz ambulanti za upalne i tumorske bolesti kože, među kojima je i alergološka ambulanta, zbog čije problematike su neki bolesnici i došli. Prema učestalosti alergije na kontaktne alergene, Torgerson i sur. navode kako je 25.9% ispitanika s heilitisom imalo barem jednu pozitivnu reakciju u patch testu (61), Budimir i sur. su je uočili u 26.7% (42), Khamaysi i sur. u 41.9% (62), a Kim i sur. čak u 75% (43). U našem istraživanju je 54% ispitanika s heilitisom imalo barem jednu pozitivnu reakciju na alergene u patch testu, a slično je bilo i u istraživanju Zoli i sur. (54.2%) (37). U istraživanju Budimira i sur. (testiranje standardnom serijom alergena i dodatnim alergenima prema anamnezi) i Kima i sur. (testiranje stomatološkom serijom alergena), najčešći dokazani alergeni putem patch testa bili su kobalt klorid, nikal sulfat i živin precipitat (42, 43), slično našem istraživanju gdje je najčešća pozitivna reakcija također bila na kobalt klorid i nikal sulfat, nakon kojih je slijedio timerosal. U istraživanju Zoli i sur. (standardna serija alergena) rezultati su slični kao i naši, a najčešći je alergen bio nikal sulfat, zatim timerosal i kobalt klorid (37). Nikal sulfat je bio najčešći alergen i u istraživanju Lima i sur. (standardna serija alergena i bolesnikovi vlastiti proizvodi), a slijede ga bolesnikovi vlastiti proizvodi i ricinoleična kiselina (38). Po istraživanju Cheng i sur. je prema rezultatima testova (standardna serija alergena) nikal sulfat po učestalosti na drugom mjestu, odmah iza bolesnikovih vlastitih proizvoda, a slijede ga peruvijanski balzam, smjesa mirisa, benzofenon i kobalt klorid (63). To upućuje da su nikal sulfat i kobalt klorid među najčešćim alergenima u bolesnika s heilitisom. Pritom je značajno da je senzibilizacija na kobalt obično povezana sa senzibilizacijom na nikal (64). Upotreba kobalt klorida široko je

rasprostranjena, tako se on koristi u kemijskoj i farmaceutskoj industriji, kao dodatak bojama, u vitaminskim preparatima te kao dodatak stočnoj hrani (64). Također je taj materijal često korišten u stomatologiji, baš kao i nikal. Nikal je metal koji je rasprostranjen svuda oko nas, nalazi se u vodi za piće, gnojivu, hrani, bojama, posuđu, priboru za jelo, nakitu itd. Stoga je njegovo izbjegavanje u svakodnevnom životu gotovo nemoguće. Treći najčešći alergen kod osoba s heilitisom u našem istraživanju bio je timerosal, koji se koristi kao konzervans u različitim kozmetičkim i oftalmološkim preparatima te cjepivima (64). Uvidom u malobrojne literaturne podatke o ranoj alergijskoj preosjetljivosti (prick test) kod heilitisa, prema Budimiru i sur. su u 30% ispitanika s heilitisom dokazane reakcije na inhalacijske alergene (što upućuje na atopijsku konstituciju bolesnika), najčešće na pelud korova, pelud trava i prašinu, što je u skladu s našim rezultatima. U 13,3% ispitanika dokazani su nutritivni alergeni, od kojih je najčešće voće i povrće. Konzervansi i aditivni alergeni dokazani su u 20% ispitanika, a najčešći su bili glutaraldehid, glutamat i limunska kiselina (65). U našem su istraživanju također najčešće dokazani alergeni bili inhalacijski (48%), dok su u 18% ispitanika dokazani nutritivni alergeni, među kojima su najčešće pšenično brašno i ananas, a konzervansi i aditivi su dokazani tek u 6% slučajeva. Tako su i u ovoj našoj studiji (poput rezultata Budimira i sur.) od konzervansa najčešći alergeni bili glutaraldehid i limunska kiselina, a slijedi ih natrijev benzoat. Ipak, nakon dobivenog pozitivnog testa, u daljnjem postupku ostaje da se kod bolesnika utvrdi relevantnost te alergije u praksi (42). Stoga su naši ispitanici s dobivenim alergijskim reakcijama u alergološkim testovima savjetovani da nadalje izbjegavaju te alergene kako bi se utvrdila relevantnost (značajnost) alergena za samu bolest.

U dijagnozi kontaktnog heilitisa je zlatni standard patch test na standardne kontaktne alergene (1), ali i na moguće alergene vlastitih/bolesnikovih proizvoda koji izazivaju sumnju na uzrok heilitisa. Holmes i sur. predlažu da se uz patch testove za dijagnozu ekcematoznog, odnosno kontaktnog alergijskog heilitisa, trebaju u praksu uvesti i prick testovi (66). Taj zaključak je donesen temeljem slučaja kontaktne urtikarije posredovane IgE kao glavnim medijatorom rane alergijske reakcije. Takav oblik alergijske reakcije nastaje ponavljanim doticajem s određenim alergenom tijekom vremena i dovodi do urtikarije. Uzročnici kontaktne urtikarije, a tako i heilitisa mogu biti hrana, konzervansi, mirisi, itd. (66). U članku je opisan slučaj kontaktne urtikarije na mentu u pasti za zube, pri čemu je prick test bio pozitivan na lišće mente, dok su svi patch testovi bili negativni (66). Prick test na nutritivne alergene važan je i u dijagnostici tzv. *food cheilitisa*, odnosno alergijske reakcije na hranu koja se očituje na usnicama (26). Važnost izvođenja prick testa na inhalacijske alergene je i u utvrđivanju moguće

atopije i potvrđivanja ili odbacivanja sumnje na atopijski heilitis. Pritom i mi podupiremo da se uz patch test koji je dominantno korišten (36-39, 43, 61), u dijagnostičku praksu heilitisa uvede i prick test.

Usporedbom prevalencije alergijskih reakcija u bolesnika s heilitisom i ostalim oralnim bolestima, rezultati se po istraživanjima razlikuju, ali se uočava veća prevalencija alergijskih reakcija u bolesnika s heilitisom nego u ostalim oralnim bolestima, što govori o važnosti alergijskih testiranja u tih bolesnika. Češće alergije uočene u bolesnika s heilitisom mogu se objasniti činjenicom da zbog keratiniziranosti usnica alergen može dublje perzistirati u kornealnom sloju i da je keratinski sloj bolje opskrbljen proteinima za koje se vežu hapteni. Bitna je i slina koja razrjeđuje, otplavljuje i razgrađuje određenu količinu antigena, a na sluznici se nalazi i manji broj Langerhansovih stanica nego u koži. Zbog svega navedenog, sluznicu je teže senzibilizirati nego kožu, odnosno usnice (12). Prema literaturnim podacima, heilitis spada među najčešće oralne manifestacije kontaktne alergijske reakcije, a slijede ga gingivitis, stomatitis, perioralni dermatitis, sindrom pekućih usta, lihenoidna reakcija i orofacijalna granulomatoza (67). To potvrđuje istraživanje Kima i sur. gdje je u bolesnika s heilitisom (uz skupinu oboljelih od oralnog lihen planusa) najviše potvrđenih alergijskih reakcija, čak 75% ispitanika (43). Prema istraživanju Budimira i sur. je čak 60% bolesnika s heilitisom imalo barem jednu pozitivnu alergijsku reakciju, pa je na prvom mjestu u usporedbi s ostalim ispitivanim bolestima (sindrom pekućih usta, angiodem, oralni lihen planus, gingivostomatitis i perioralni dermatitis) (42). Uvidom u literaturne podatke o rezultatima patch testova, oboljeli od heilitisa su među navedenim oralnim bolestima najčešće pokazivali pozitivnu reakciju na kontaktne alergene tj. reakcije kasne preosjetljivosti (42). Prema istraživanju Khamaysija i sur. je učestalost alergijskih reakcija u bolesnika s heilitisom i perioralnim dermatitisom svrstana na treće mjesto (41,9% ispitanika bilo je pozitivno u patch testu na alergene stomatološke serije), odmah iza orofacijalne granulomatoze i sindroma pekućih usta (analizirani su i ekcemi na rukama u dentalnim profesijama, oralni lihen planus, glosodinija, recidivirajući aftozni stomatitis i ostale bolesti) (62).

Pretraživanjem baze Pubmeda nije nađena niti jedna studija u kojoj se utvrđivala razina psihičkog stresa u oboljelih od heilitisa metodama primjenjenima kod ovog istraživanja. Međutim, navodi se povezanost psihičkog stresa i atopijskog dermatitisa u sklopu kojega je uočen i heilitis (25, 68). Prema Schudelu i sur. je u bolesnika koji boluju od atopijskog dermatitisa uočeno da (uz osnovnu dijagnozu) njih 26% ima angularni ili ekfolijativni heilitis (69). Prema tim rezultatima je pogoršanje kožnih promjena u sklopu atopijskog dermatitisa

(uključujući usnice) u 22% bolesnika bilo povezano s psihičkim stresom, u 33% s nervozom (uzrujanosti), a u 51% slučajeva sa znojenjem (69). Također je uočena povezanost stresa i heilitisa na način da psihički stres i psihijatrijski poremećaji (poput poremećaja osobnosti) mogu dovesti do nepoželjnih navika i samoozljeđivanja (griženja usnica, sisanja i uvlačenja usnica te konstantnog oblizivanja) koje daje kliničku sliku tzv. fakticijskog heilitisa, klinički sličnoga eksfolijativnom heilitisu (29). Pojava eksfolijativnog heilitisa uzrokovanog nepoželjnim navikama povezana je s većom incidencijom psiholoških poremećaja poput stresa i anksioznosti (40, 70). Prema našim rezultatima je upravo u skupini eksfolijativnog heilitisa najveći postotak ispitanika s utvrđenim visokim stresom (30%), iako nema statistički značajne razlike između razine stresa i skupina heilitisa. Značajno je i da je kod heilitisa simpleksa u bolesnika koji nemaju recidivirajuće promjene nešto češći niski stres nego visoki.

Za psihički stres je već ustanovljeno da je on jedan od etioloških čimbenika *herpesa simplex labialis*, odnosno herpetičnog heilitisa. U ovom smo istraživanju željeli utvrditi razlikuje li se doista razina stresa između skupine bolesnika s herpetičnim heilitisom i zdrave skupine. Pritom smo utvrdili statistički značajnu razliku među skupinama: viši stres je značajno češće utvrđen u osoba s herpetičnim heilitisom nego u zdravih ispitanika, dok je niži stres bio češći u zdravih nego u onih s herpetičnim heilitisom. U ranijoj studiji Schmidta i sur. su ispitanici oboljeli od recidivirajućeg herpesa labialis također ispunjavali stres-upitnik sastavljen od više komponenti/skala (stresni životni događaji, podrška od bliskih osoba, dnevni usponi i padovi, anksioznost i napetost, sposobnost nošenja sa stresnim situacijama, tip osobnosti, depresija i blagostanje). Pritom je 18 ispitanika ispunilo upitnik u dva različita perioda - tijekom latentne faze virusne infekcije (dok nisu imali nikakve simptome) i unutar tri dana od pojave prve vezikule (za vrijeme aktivne faze umnožavanja virusa). U aktivnoj fazi virusne infekcije je zabilježena povećana razina stresnih životnih događaja (problemi u međuljudskim odnosima, problemi na poslu, problemi sa zdravljem, itd), povišena anksioznost (statistički značajnija pojava raspoloženja: napeto, „na rubu“, panično, nelagodno, umorno, anksiozno) i povećani dnevni padovi (odnosno frustracije), što se sve znatno razlikovalo od rezultata zabilježenih u latentnoj fazi bolesti (71).

Tablica 6. Značajnija novija istraživanja koja uključuju ispitanike s upalnim promjenama usnica (heilitis)

ISTRAŽIVANJE	ISPITANICI (N)	METODE	REZULTATI
Barros i sur. (2020) Med Oral Patol Oral Cir Bucal (34)	587 ispitanika s lezijama na usnicama	Zdravstveni podaci iz registra; retrospektivno istraživanje	Prevalencija heilitisa: Aktinički heilitis: 136 (23,1%) Angularni heilitis: 25 (4,3%) Herpes simpleks: 14 (2,4%) Oralni lihen planus: 12 (2%) Suhe usnice: 4 Eksfolijativni heilitis: 3 Glandularni heilitis: 2 Prevalencija u žena: Aktinički heilitis: 29,5% Angularni heilitis: 72% Herpes simpleks: 57,1% Oralni lihen planus: 66,7% Suhe usnice: 75% Eksfolijativni heilitis: 66,7% Glandularni heilitis: 50% Najčešća dobna skupina: odrasli U 76,2% slučajeva svih lezija zahvaćena je donja usnica
Budimir i sur. (2019) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol (42)	30 ispitanika s heilitisom (ukupno 230 ispitanika, 180 s oralnim i perioralnim bolestima i 50 zdravih kontrola)	SPT (standardna serija alergena) i PT (standardna serija alergena i serija stomatoloških alergena)	Alergijske reakcije najčešće su uočene u ispitanika s heilitisom (60%). Najčešći oblici heilitisa: angularni, simpleks, eksfolijativni, kontaktni, granulomatozni. 43,3% je pozitivno u SPT, s najčešće pozitivnim reakcijama: Inhalacijski: pelud trava Konzervansi i aditivi: glutaraldehid, limunska kiselina Nutritivni: voće U PT je 26,7% pozitivnih, najčešći alergeni: kobalt klorid, nikal sulfat i precipitat žive
Cheng i sur. (2019) Dermatitis (63)	91 ispitanik s heilitisom	Zdravstveni podaci iz 2 privatne klinike, PT (standardna serija alergena); retrospektivno istraživanje	Pacijenti s heilitisom najčešće su žene mlađe dobi i atopičarke. Alergijski kontaktni heilitis je utvrđen u 17% ispitanika s heilitisom. Najčešće alergijske reakcije utvrđene su na ispitanikove vlastite proizvode, nikal sulfat, peruvijanski balzam, smjesu mirisa, benzofenon i kobalt klorid. Pacijenti s heilitisom češće su imali pozitivne alergijske reakcije na sastojke kreme za sunčanje (benzofenoni) nego pacijenti bez heilitisa

<p>Bansal i sur. (2017) Indian Dermatol Online J (35)</p>	<p>495 ispitanika s lezijama na usnicama</p>	<p>Klinički pregled, prikupljanje podataka i biopsija</p>	<p>Ukupno 495 lezija, 185 žena i 309 muškaraca Prosjeak godina: 39,7 g.</p> <p>Lokalizacija: Donja usnica: 54,1% Usni kutovi: 30,9% Gornja usnica: 11,7 % Obje usnice: 3,2%</p> <p>Prevalencija: Herpes labialis: 33,74% Angularni heilitis: 6,06% Lihen planus: 4,85% Kronična granulomatozna lezija: 0,2% Pemfigus: 0,2%</p> <p>Broj (N) oboljelih žena i muškaraca: Herpes labialis: 89:78 Angularni heilitis: 18:12 Lihen planus: 13:11 Kronična granulomatozna lezija: 1:0 Pemfigus: 1:0</p>
<p>O'Gorman i sur. (2016) Int J Dermatol (36)</p>	<p>91 ispitanik s heilitisom</p>	<p>Zdravstveni podaci iz registra, PT (standardna serija alergena i alergeni vlastitih ispitanikovih proizvoda); retrospektivno istraživanje</p>	<p>77% žena; prosječna dob: 51 g. Konačne dijagnoze: Kontaktne alergijski heilitis: 45% Kontaktne iritativni heilitis: 11% Atopijski heilitis: 3% Ostalo: 22% (granulomatozni heilitis 10, ekfolijativni heilitis 3, glandularni heilitis 1, pyostomatitis vegetans 1, erythema multiforme 1, limfedem 1, BMS 1, lihen 1, reakcija na esomeprazol mg: 1) Nepoznato: 19%</p> <p>Najčešće pozitivne reakcije u pacijenata s kontaktnim alergijskim heilitisom su: smjesa mirisa, peruvijanski balzam, dodecil galat, nikal sulfat, zlatni natrij tiosulfat, oktil galat</p>
<p>Arslan i sur. (2015) J Laryngol Otol (41)</p>	<p>160 ispitanika s benignim lezijama na usnicama</p>	<p>Zdravstveni podaci iz registra, histopatološki nalaz (biopsija); retrospektivno istraživanje</p>	<p>Prevalencija heilitisa/ lezija; (N) slučajeva u žena: Aktinička keratoza: 6 (3,75%); 1 Heilitis: 4 (2,5%); 3 Lihen planus: 4 (2,5%); 2 Pemfigus vulgaris: 3 (1,88%); 3</p> <p>Lokalizacija: Aktinička keratoza: svih 6 na donjoj usnici Heilitis: 3 na donjoj usnici, 1 na komisurama Lihen planus: 3 na donjoj usnici, 1 na komisurama Pemfigus vulgaris: sva 3 na donjoj usnici</p> <p>Prosječna dob:</p>

			Aktinička keratoza: 61,16 g. Heilitis: 49,75 g. Lihen planus: 59,5 g. Pemfigus vulgaris: 46 g.
Kim i sur. (2015) Ann Dermatol (43)	12 ispitanika s heilitisom (ukupno 44 ispitanika s oralnim bolestima)	Zdravstveni podaci iz registra, PT (serija stomatoloških alergena); retrospektivno istraživanje	Prevalencija heilitisa je 27,3% (drugi po učestalosti) 75% pozitivnih na dentalne alergene Najviše pozitivnih reakcija je bilo na kobalt klorid heksahidrat, zatim kalij dikromat, nikal sulfat, živu te jedna pozitivna na paladij klorid i zlatni natrij tiosulfat
Feng i sur. (2015) J Oral Pathol Med (45)	1192 ispitanika s oralnim mukoznim lezijama	Klinički pregled i prikupljanje podataka; presječno istraživanje	Učestalost heilitisa/angularnog heilitisa je 7,46% i među najčešćim je oralnim mukoznim lezijama Prosjek godina ispitanika s heilitisom je 41,5 g., a prevalencija u žena 60% Navika pušenja je utvrđena u 10,5% ispitanika s heilitisom, a navika konzumacije alkohola u 15,8%
Gheno i sur. (2015) Braz Oral Res (44)	376 ispitanika s oralnim mukoznim lezijama	Upitnik i klinički pregled	Najčešća lezija je aktinički heilitis, N=204, 43,9% Najveća prevalencija aktiničkog heilitisa je u muških osoba bijele rase Učestalost aktiničkog heilitisa povezana je s niskom pismenošću, većom izloženošću suncu i nenošenju šešira/ kape

6. ZAKLJUČAK

Ispitivanje utjecaja navika bolesnika, pratećih bolesti i stanja, alergijskih reakcija i psihičkog stresa na pojavu upale usnica (heilitisa) ukazuje na značajan utjecaj niza čimbenika. Navike bolesnika utječu na razvitak pojedinog oblika heilitisa pa je tako curenje slina u usne kutove značajno povezano s angularnim heilitisom, a oblizivanje i grickanje usnica s ekfolijativnim heilitisom. Najučestalije prateće bolesti u bolesnika s heilitisom bile su kožne upalne bolesti (poput kontaktnog dermatitisa i urtikarije), a druge sustavne bolesti se nisu mogle povezati s etiologijom heilitisa. Slične rezultate daje i analiza serumskih vrijednosti željeza i vitamina B9 i B12, koje su bile uglavnom unutar referentnih vrijednosti. Najčešći utvrđeni alergeni u

bolesnika s heilitisom jesu inhalacijski alergeni u prick testu (što ukazuje na atopiju) te kobalt klorid, nikal sulfat i timerosal u patch testu. U čak 84% bolesnika s heilitisom je utvrđena atopija. Uočena statistički značajna razlika između razine psihičkog stresa u bolesnika s herpetičnim heilitisom i kontrolne grupe potvrđuje da je stres bitan etiološki čimbenik recidivirajuće infekcije herpesom. U skupini heilitisa simpleksa je kod bolesnika bez recidiva heilitisa nešto češće uočen niski stres nego visoki, pa je viši stres moguća posljedica recidiva bolesti ili njegov uzrok, što se još može nadalje ispitivati.

Može se na kraju reći da je etiologija heilitisa vrlo široka i preklapajuća. Kako bi se upala usnica adekvatno liječila, potrebno je utvrditi pravu etiologiju promjene. Klinička slika i anamneza o bolesnikovim navikama, simptomima i sustavnim bolestima, utvrđivanje serumskih parametara pojedinih vitamina i minerala, alergološki testovi, po potrebi i biopsija su algoritam uspješnog tretiranja bolesnika s heilitisom.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem prof. dr. sc. Liboriji Lugović Mihić na prenesenom znanju, uloženom vremenu, strpljenju, savjetima i idejama. Bez nje ovaj rad ne bi bio moguć.

Zahvaljujem med. sr. Nikolini Mandušić, bacc. med. techn. na organizaciji i prikupljanju alergoloških testova ispitanika.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Stjepanu Špalju na statističkoj obradi podataka.

Zahvaljujem Dini Lulić, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. philol. croat. na lekturi i prijevodu sažetka.

8. POPIS LITERATURE

1. Greenberg SA, Schlosser BJ, Mirowski GW. Diseases of the lips. Clin Dermatol. 2017;35(5):1-14.
2. Bork K. Diseases of the lips and mouth. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolf HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's dermatology. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 1081-107.
3. Cohen DE, de Souza A. Irritant contact dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 249-59.
4. Oakley A. Cheilitis. Cheilitis | DermNet [Internet]. 2010 [cited 2020 Apr 3]. [about 1 p.].

Available from: <https://www.dermnetnz.org/topics/cheilitis/>.

5. Scully C. The oral cavity and lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. Vol. 4. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 66.1-66.121.
6. Lugović-Mihić L, Blagec T, Japundžić I, Skroza N, Delaš Adžajić M, Mravak-Stipetić M. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(2):67-72.
7. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis: how to classify cheilitis? *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):342-51.
8. Opstelten W, Neven AK, Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Can Fam Physician.* 2008;54(12):1683-7.
9. Scully C. Dermatoses of the oral cavity and lips. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Rook's textbook of dermatology. Vol. 3. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2016. p. 110.1-110.94.
10. Orion E, Wolf R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):763-6.
11. Hitz Lindenmüller I, Itin PH, Fistarol SK. Dermatology of the lips: inflammatory diseases. *Quintessence Int.* 2014;45(10):875-83.
12. Alajbeg I. Oralne bolesti prema topografskoj klasifikaciji. In: Cekić- Arambašin A, editor. *Oralna medicina.* Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 300-28.
13. Samimi M. Cheilitis: diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2016;45(2):240-50.
14. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [modified 2020 Feb 12; cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470592/>.
15. Šitum M, Bulat V. Bolesti usnica, jezika i sluznice usne šupljine. In: Šitum M, editor. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 292-306.
16. Thongprasom K. Glycerin borax treatment of exfoliative cheilitis induced by sodium lauryl sulfate: a case report. *Acta Stomatol. Croat.* 2016;50(2):158-61.
17. Devani A, Barankin B. Dermacase: angular cheilitis. *Can Fam Physician.* 2007;53(6):1022-3.
18. Kahana M, Yahalom R, Schewach-Millet M. Recurrent angular cheilitis caused by dental flossing. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(1):113-4.
19. Akoglu G, Yavuz SO. Coexistence of cheilitis glandularis and lichen planus: remarkable response to anti-inflammatory treatments. *Indian J Dermatol.* 2017;62(5):549.

20. Swerlick RA, Cooper PH. Cheilitis glandularis: a re-evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):466-72.
21. Schlosser BJ, Pirigy M, Mirowski GW. Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):183-203.
22. Ayesb MH. Angular cheilitis induced by iron deficiency anemia. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(8):581-2.
23. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [modified 2020 May 9; cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/>.
24. Kaga M, Nakamoto Y, Nakamura K, Ikeda K, Yoshii M, Kawana S. Stress sensitivity in patients with atopic dermatitis in relation to the translocator protein 18 kDa (TSPO). *J Nippon Med Sch.* 2014;81(3):148-56.
25. Lugović-Mihić L. Atopija. In: Šitum M, editor. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 117-22.
26. Collet E, Jeudy G, Dalac S. Cheilitis, perioral dermatitis and contact allergy. *Eur J Dermatol.* 2013;23(3):303-7.
27. Yesudian PD, Memon A. Nickel-induced angular cheilitis due to orthodontic braces. *Contact Dermatitis.* 2003;48(5):287-8.
28. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2014;8(2):209-13.
29. Girijala RL, Falkner L, Dalton SR, Martin BD. Exfoliative cheilitis as a manifestation of factitial cheilitis. *Cureus.* 2018;10(5):2565.
30. Fazlić H, Brborović O, Rukavina VT, Fister K, Milosević M, Mustajbegović J. Characteristics of people with the perceived stress in Croatia: the Crohort study. *Coll Antropol.* 2012;36 Suppl 1:165-9.
31. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing- recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195–221.
32. Japundžić I, Vodanović M, Lugović-Mihić L. An analysis of skin prick tests to latex and patch tests to rubber additives and other causative factors among dental professionals and students with contact dermatoses. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(3):238-44.
33. Štraus B, Rumora L. Elementi u tragu. In: Čvorišćec D, Čepelak I, editors. *Štrausova medicinska biokemija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p. 389-408.

34. Barros CC, Medeiros CK, Rolim LS, Cavalcante IL, Santos PP, Silveira ÉJ, et al. A retrospective 11-year study on lip lesions attended at an oral diagnostic service. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3):370-4.
35. Bansal S, Shaikh S, Desai RS, Ahmad I, Puri P, Prasad P, et al. Spectrum of lip lesions in a tertiary care hospital: an epidemiological study of 3009 Indian patients. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(2):115-9.
36. O' Gorman SM, Torgerson RR. Contact allergy in cheilitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):386-91.
37. Zoli V, Silvani S, Vincenzi C, Tosti A. Allergic contact cheilitis. *Contact Dermatitis*. 2006;54(5):296-7.
38. Lim SW, Goh CL. Epidemiology of eczematous cheilitis at a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Contact Dermatitis*. 2000;43(6):322-6.
39. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. *Am J Contact Dermat*. 1999;10(4):198-200.
40. Balighi K, Daneshpazhooh M, Lajevardi V, Talebi S, Azizpour A. Cheilitis in acne vulgaris patients with no previous use of systemic retinoid products. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):211-3.
41. Arslan S, Çobanoğlu B, Ural A, Saygın I, Işık AÜ. A 15-year retrospective study of 160 cases of benign lip lesions. *J Laryngol Otol*. 2015;129(12):1224-7.
42. Budimir J, Mravak-Stipetić M, Bulat V, Ferček I, Japundžić I, Lugović-Mihić L. Allergic reactions in oral and perioral diseases- what do allergy skin test results show? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(1):40-8.
43. Kim TW, Kim WI, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, et al. Patch testing with dental screening series in oral disease. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):389-93.
44. Gheno JN, Martins MA, Munerato MC, Hugo FN, Sant'ana Filho M, Weissheimer C, et al. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. *Braz Oral Res [Internet]*. 2015 [cited 2020 May 29];29:[about 6 p.]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247518/>.
45. Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, et al. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(7):490-4.
46. Almazrooa SA, Woo SB, Mawardi H, Treister N. Characterization and management of exfoliative cheilitis: a single-centre experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):485-9.

47. Kang HS, Lee HE, Ro YS, Lee CW. Three cases of 'morsicatio labiorum'. *Ann Dermatol.* 2012;24(4):455-8.
48. Crotty CP, Dicken CH. Factitious lip crusting. *Arch Dermatol.* 1981;117(6):338-40.
49. Sil A, Priyam P. Lip smacker's cheilitis. *Indian Pediatr.* 2019;56(12):1083.
50. Seghers AK, Grosber M, Urbain D, Mana F. Cheilitis granulomatosa and Crohn's disease: a case report. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(2):326-8.
51. Jellali K, Mellouki I, Ibrahim A. Cheilitis granulomatosa revealing Crohn's disease. *Pan Afr Med J.* 2018;30:147.
52. Mathelier-Fusade P. Cheilitis: a new manifestation of gastro-oesophageal reflux? *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(12):887-9.
53. Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jørgensen E. Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):81-6.
54. Charpentier C, Kottler D, Fite C, Pelletier AL, Deschamps L, Descamps V. A surprising granulomatous cheilitis. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1239-40.
55. Phatak S, Redkar N, Patil MA, Kuwar A. Plummer-Vinson syndrome. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 3];2012:[about 2 p.]. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-006403>.
56. Demir N, Doğan M, Koç A, Kaba S, Bulan K, Ozkol HU, et al. Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33(1):70-3.
57. Nico MMS, Dwan AJ, Lourenço SV. Ointment pseudo-cheilitis: a disease distinct from factitial cheilitis. A series of 13 patients from São Paulo, Brazil. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(3):277-81.
58. Panico R, Piemonte E, Lazos J, Gilligan G, Zampini A, Lanfranchi H. Oral mucosal lesions in anorexia nervosa, bulimia nervosa and EDNOS. *J Psychiatr Res.* 2018;96:178-82.
59. Brown GE, Malakouti M, Sorenson E, Gupta R, Koo JY. Psychodermatology. In: Balon R, Wise TN, editors. *Clinical challenges in the biopsychosocial interface: update on psychosomatics for the 21st century.* Vol 34. 1st ed. *Advances in psychosomatic medicine.* Basel: Karger; 2015. p. 123-134.
60. Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B(12) deficiency in infants. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):796-9.

61. Torgerson RR, Davis MDP, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS 3rd. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):315-21.
62. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis.* 2006;55(4):216-8.
63. Cheng HS, Konya J, Lobel E, Fernandez-Penas P. Patch testing for cheilitis: a 10-year series. *Dermatitis.* 2019;30(6):347-51.
64. Tomljanović-Veselski M, Jovanović I. Najčešći kontaktni alergeni u bolesnika s kontaktnim dermatitisima u području Slavenskog Broda. *Medica Jadertina* [Internet]. 2006 [cited 2020 Aug 7];36(1-2):45-52. Available: <https://hrcak.srce.hr/10728>.
65. Budimir J. Značenje alergoloških kožnih testova u dijagnostici bolesti oralne i perioralne regije uz nespecifične oralne smetnje [dissertation]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 74 p.
66. Holmes G, Freeman S. Cheilitis caused by contact urticaria to mint flavoured toothpaste. *Australas J Dermatol.* 2001;42(1):43-5.
67. Bakula A, Lugović-Mihić L, Šitum M, Turčin J, Sinković A. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. *Acta Clin Croat.* 2011;50(4):553-61.
68. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020;42(5):757-70.
69. Schudel P i Wüthrich B. Clinical course of childhood atopic neurodermatitis. a catamnestic study of 121 cases. *Z Hautkr.* 1985;60(6):479-86.
70. Daley TD, Gupta AK. Exfoliative cheilitis. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(4):177-9.
71. Schmidt DD, Zyzansky S, Ellner J, Kumar ML, Arno J. Stress as a precipitating factor in subjects with recurrent herpes labialis. *J Fam Pract.* 1985;20(4):359-66.

9. SAŽETAK

Tadeja Blagec

ISPITIVANJE UTJECAJA NAVIKA BOLESNIKA, PRATEĆIH BOLESTI I STANJA, ALERGIJSKIH REAKCIJA I PSIHIČKOG STRESA NA POJAVU UPALE USNICA (HEILITISA)

Uvod: Na usnicama se mogu manifestirati brojna upalna stanja (heilitisi) uzrokovana parafunkcijskim navikama, vremenskim uvjetima, sustavnim bolestima i stanjima, alergijskim

reakcijama itd. Cilj ovog istraživanja bio je kod bolesnika s heilitisom ispitati moguću povezanost između navika bolesnika, pratećih bolesti, alergijskih stanja i psihičkog stresa s upalnim promjenama usnica radi doprinosa poznavanju etiopatogeneze, boljoj dijagnostici i liječenju koje uključuje uklanjanje odgovornih etioloških čimbenika.

Ispitanici i metode: U istraživanje smo uključili odrasle bolesnike koji su se tijekom petnaestomjesečnog perioda (od 1. siječnja 2019. do 31. ožujka 2020.) javili na dermatološki pregled te je heilitis utvrđen u 130 ispitanika. Uz dermatološki pregled su svi ispitanici ispunili upitnik o anamnestičkim podacima povezanim s heilitisom i u svih je ispitanika psihički stres putem upitnika kvantifikacije težine stresa (*Perceived stress scale, PSS*). Svi ispitanici izuzev herpetičnog heilitisa (ukupno njih 108) ispunili su podatke o nepoželjnim navikama i učestalosti pojave simptoma heilitisa. Ispitivala se težina izraženosti kliničke slike heilitisa (uočena pri dermatološkom pregledu kao objektivni pokazatelj), učestalost pojave simptoma (subjektivni pokazatelj u upitniku) te postojanje recidiva bolesti (putem upitnika) u odnosu na utjecaj razine psihičkog stresa. Dodatno su bile uključene i 22 zdrave osobe kojima su također određivane razine psihičkog stresa (PSS). Nadalje, ispitanici s reverzibilnim heilitisima koji su pristali na dodatne testove bili su testirani alergološkim testovima kože: patch test na kontaktne alergene te prick test na inhalacijske i nutritivne alergene te aditive i konzervanse (njih 94), a također su im dodatno određivane serumske vrijednosti vitamina B9, B12 i željeza.

Rezultati: Prema kliničkoj slici i anamnezi, najčešće su uočeni: heilitis simpleks (n=37), ekcematozni heilitis (n=37), herpetični heilitis (n=22), eksofolijativni heilitis (n=10), angularni heilitis (n=10), ostali heilitisi (n=14). Od nepoželjnih navika uočena je značajna povezanost curenja sline u usne kutove i angularnog heilitisa ($p=0.019$) te povezanost oblizivanja i grickanja usnica s eksofolijativnim heilitisom ($p<0.01$). Od povezanih su bolesti u bolesnika s heilitisom češće utvrđene kožne bolesti (56.5%), dok su ostale bile puno rjeđe. Serumske vrijednosti vitamina B9, B12 i željeza uglavnom su bile u normalnim granicama, rjeđe snižene, a vrlo rijetko povišene. U 84% ispitanika s heilitisom utvrđena je atopija, a od alergena najčešće su bile dokazane alergije na inhalacijske alergene (u prick testu) te na kontaktne alergene (u patch testu) kobalt klorid, nikal sulfat i timerosal. Razine psihičkog stresa su bile znatno više u ispitanika s herpetičnim heilitisom nego u kontrolnoj grupi ($p=0.04$), dok nije bilo razlika između pojedinih heilitisa. Kod heilitisa simpleksa u onih s recidivima heilitisa statistički je češće utvrđen umjereni stres u odnosu na one bez recidiva (51,9% njih) ($p=0,024$), dok je u onih bez recidiva statistički učestaliji bio niski stres (29,6%) nego visoki (18,5%).

Zaključak: Navike bolesnika povezane su s pojedinim oblicima upale usnica, što je posebice uočljivo kod angularnog i ekfolijativnog heilitisa. Alergije su također važan etiološki čimbenik upale usnica, osobito kod ekcematoznog heilitisa, pa ispitivanje i utvrđivanje potencijalnih alergena može biti korisno, s ciljem praćenja relevantnosti dokazanih alergija. Psihički stres također je važan čimbenik često uočen kod herpetičnog heilitisa, ali i kod heilitisa simpleksa. Prema našim spoznajama, ovo je prvo istraživanje koje je u bolesnika s heilitisom istovremeno istraživalo brojne etiološke čimbenike, karakteristike bolesti i različite dijagnostičke parametre.

Ključne riječi: heilitis, nepoželjne navike, sustavne bolesti, alergija, psihički stres

10. SUMMARY

Tadeja Blagec

THE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PATIENTS' HABITS, ACCOMPANYING DISEASES AND CONDITIONS, ALLERGIC REACTIONS, AND MENTAL STRESS ON THE APPEARANCE OF LIP INFLAMMATION (CHEILITIS)

Introduction: Plenty of lip inflammations (cheilitides) are caused by parafunctional habits, weather conditions, systemic diseases and conditions, allergic reactions, etc. The study was aimed at exploring the connections between cheilitides, accompanying diseases, allergic states, and mental stress on one side and the lip inflammations on the other side in order to contribute to the better understanding, diagnostics, and treatment of etiopathogenesis which includes removing the appropriate etiologic factors.

Participants and methods: The study included adult patients who, during 15 months (from 1 January 2019 until 31 March 2020), had a dermatological examination and 130 of whom were diagnosed with cheilitis. Additionally, all the participants filled in a questionnaire on the anamnesis connected to cheilitis and had their mental stress levels were examined using the Perceived Stress Scale (PSS). All of the participants, besides the ones suffering from herpetic cheilitis, (108 in total) wrote down the information regarding the unwanted habits and the recurrence of cheilitis symptoms. The study analyzed the appearance levels of the clinical picture of cheilitis (detected during the dermatological examination as an objective indicator), the incidence of symptoms (a subjective indicator in the questionnaire), and the existence of the disease recurrence (by using the questionnaire) in relation to the influence of the mental stress levels. 22 healthy participants whose mental stress levels were assessed were also included.

Furthermore, the participants with the reversible cheilitis who agreed to additional examination were tested using allergy tests – a patch test for contact allergens and a prick test for inhaled allergens, nutritive allergens, and additives and preservatives (94 of them). Besides that, serum values of vitamin B9, B12, and iron were examined as well.

Results: According to the clinical picture and the anamnesis, the most common were the following: cheilitis simplex (n=37), eczematous cheilitis (n=37), herpetic cheilitis (n=22), exfoliative cheilitis (n=10), angular cheilitis (n=10), and others (n=14). Regarding the unwanted habits, there is a connection between saliva in the corners of the lips and angular cheilitis ($p=0.019$), and between licking and lip biting and exfoliative cheilitis ($p<0.01$). Additionally, most common diseases found in the patients suffering from cheilitis were skin diseases (56.5%). Serum values of vitamin B9, B12, and iron were mostly normal, rarely lower, and very rarely higher. 84% of patients suffering from cheilitis were also diagnosed with atopy, and the allergens that were mostly found were inhaled allergens (in the prick test) and contact allergens (in the patch test) – cobalt chloride, nickel sulfate, and thimerosal. The patients suffering from herpetic cheilitis had higher mental stress levels than the control group did ($p=0.04$), while there were not any differences between the individual cheilitides. Regarding cheilitis simplex, patients with the recurrent cheilitis statistically suffered from average stress levels more often than those without the recurrent cheilitis (51.9% of them) ($p=0.024$) whose stress levels were lower (29.6%) more often than high (18.5%).

Conclusion: Patients' habits are connected to certain forms of lip inflammations, which is especially noticeable with the angular and exfoliative cheilitis. Allergies are an important aspect of lip inflammation as well, particularly regarding eczematous cheilitis. Therefore, examining and determining potential allergens can be useful for tracking the relevancy of proven allergies. Mental stress is an important aspect too and is commonly associated with herpetic cheilitis and cheilitis simplex. To our knowledge, this was the first study of the patients suffering from cheilitis that has simultaneously analyzed etiological factors, the characteristics of the disease, and diagnostic parameters as well.

Key words: cheilitis, unwanted habits, diseases, allergy, mental stress