

# Reakcija preosjetljivosti na dentalne preparate

---

**Tomašević, Renata**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:703408>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Renata Tomašević**

**Reakcija preosjetljivosti na dentalne preparate**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica:

ACD (eng. allergy contact dermatitis) – alergijski kontaktni dermatitis

ACDS (eng. American Contact Dermatitis Society) – Američko udruženje za kontaktni

ADA (eng. American Dental Association) – Američko udruženje stomatologa

CNS (eng. Central nervous system) – središnji živčani sustav

EECDRG (eng. European Environmental Contact Dermatitis Research Group ) – Europsko udruženje za istraživanje kontaktnog dermatitisa

GCDRG (eng. German Contact Dermatitis Research Group) – Njemačko udruženje za istraživanje kontaktnog dermatitisa

ICAM- 1 (eng. intercellular adhesion molecule 1) – intracelularna adhezijska molekula 1

ICDRG (eng. International Contact Dermatitis Research Group) – Internacionalnu udruženje za istraživanje kontaktnog dermatitisa

IIF (eng. indirect immunofluorescence) – indirektna imunofluorescencija

Il-10 (eng. interleukine 10 ) – interleukin 10

MMA (eng. methyl methacrylate) – metil- metakrilat

NRL (eng. natural rubber latex) – prirodni gumeni lateks

OLL (eng. oral lichenoid lesions) – oralne lihenoidne lezije

OLP (eng. oral lichen planus) – oralni lihen planus

OLR (eng. oral lichenoid reaction) – oralna lihenoidna reakcija

PGE – prostanglandin E

PMMA (eng. poly methyl methacrylate) – poli-metil-metakrilat

TNF –  $\alpha$  (eng. tumor necrosis factor – alpha) - faktor tumorske nekroze - alfa

TNF –  $\beta$  (tumor necrosis factor – beta) – faktor tumorske nekroze – beta

VCAM-1 (eng. vascular cell adhesion protein 1) – vaskularni stanični adhezijski protein 1

Sadržaj

Sažetak

Summary

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2. PATOGENEZA ODGOĐENE REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>3. ALERGENI DENTALNIH PREPARATA</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>4. KLINIČKA PREZENTACIJA REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI U USNOJ ŠUPLJINI</b> .....                                    | <b>7</b>  |
| <b>4.1. ORALNI LIHEN PLANUS</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>4.2. STOMATITIS</b> .....  | <b>10</b> |
| 4.2.1. Protetički stomatitis.....   | 10        |
| 4.2.2. Iritativni kontaktni stomatitis.....   | 11        |
| 4.2.3. Alergijski kontaktni stomatitis.....   | 11        |
| 4.2.4. Granulomatozni stomatitis.....   | 12        |
| 4.2.5. Toksični stomatitis.....   | 12        |
| <b>5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENATA S PROMJENAMA NA ORALNOJ SLUZNICI</b> .....                                    | <b>13</b> |
| <b>5.1. ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>5.2. TOKSIKOLOŠKA OBRADA</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>5.3. DODATNE DIJAGNOSTIČKE METODE</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>5.4. BIOPSIJA SLUZNICE</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>5.5. EPIKUTANI (PATCH) TEST</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>6. MEDICINSKI DJELATNICI I ALERGIJA NA STOMATOLOŠKE MATERIJALE</b> 19  |           |
| <b>7. TERAPIJSKI PRISTUP KOŽNIM PROMJENAMA UZROKOVANIM REAKCIJAMA PREOSJETLJIVOSTI NA DENTALNE MATERIJALE</b> ..... | <b>24</b> |
| <b>8. ZAKLJUČAK</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>9. ZAHVALE</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>10. LITERATURA</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....  | <b>39</b> |

## Sažetak

### Reakcija preosjetljivosti na dentalne preparate

Renata Tomašević

Dentalni preparati kao što su dentalna punjenja, mostovi, krune te proteze su danas u širokoj upotrebi te s njima u kontakt dolaze pacijenti, ali i stomatološko osoblje. Ponekad mogu izazvati imunološku reakciju; najčešće posredovano T stanicama, odgođenu preosjetljivost tipa IV. Odgođena reakcija preosjetljivosti nastaje kao odgovor na određene alergene porijeklom iz dentalnih preparata. Najčešći alergeni su metali iz dentalni legura (zlato tiosulfat, nikal sulfat, živa, paldij klorit) i plastični materijali (akrilati). Klinička prezentacija alergijske reakcije može biti raznolika, mogu postojati subjektivni simptomi i objektivni znakovi. Subjektivni simptomi poput boli, suhoće i gorućih usta obično nisu pokazatelji reakcije preosjetljivosti. Najčešći objektivni simptomi su jednostrani oralni lihen planus i različiti oblici stomatitisa. Ukoliko su prisutni objektivni znakovi nužno je provesti dijagnostičku obradu epikutanim (patch) testom. Epikutani test se smatra „zlatnim standardom” u dijagnostici odgođene preosjetljivosti. Epikutani test se izvodi sa različitim serijama alergena, i očitavaju za to obučeni pojedinci. Kao dodatna obrada se preporučuje biopsija i patohistološka analiza. Stomatološki djelatnici također mogu razviti reakciju preosjetljivosti na materijale iz njihova radnog okruženja. Osim metala i akrilata, čest alergen iz radne okoline je i prirodni gumeni lateks. Klinička prezentacija je obično dermatitis na rukama. Provedena su različita znanstvena istraživanja u kojima su sudjelovali i pacijenti i stomatološko osoblje. Pacijentima s dokazanom preosjetljivošću na dentalne preparate treba ukloniti preparate i zamijeniti ih onim koji ne sadrže dokazane alergene. Stomatološki radnici trebaju izbjegavati alergene prisutne u radnom okolišu, ukoliko to nije moguće trebaju koristiti ne dodirne tehnike tijekom rukovanja s dentalnim materijalima.

Terapija prve linije uključuje srednje potentne i visoko potentne topikalne kortikosteroide uz lokane neutralne preparate.

Ključne riječi: dentalni preparati, alergijska reakcija, klinička relevantnost

## Summary

### Hypersensitivity reaction to dental materials

Renata Tomašević

Dental materials such as dental fillings, bridges, crowns and dentures are in daily use by both patients and dental personnel. Sometimes these materials may cause immunologic response; usually T cell mediated delayed hypersensitivity reaction type IV. This hypersensitivity occurs as a response to dental materials' allergens. The most common allergens are metals released from dental alloys (gold thiosulfate, nickel sulfate, mercury, palladium chloride) and plastic materials (acrylates). Clinical presentation of this allergy reaction is not uniform; subjective symptoms and objective signs may be present. Subjective symptoms such as pain, dryness and burning mouth commonly do not represent allergic reaction. The most frequent objective signs are unilateral oral lichen planus and different types of stomatitis. In presence of objective signs additional diagnostic by patch testing is necessary. Patch test is considered as „gold standard” in diagnostic of delayed hypersensitivity reaction. Different series of allergens are used in patch testing and the test must be performed and evaluated by trained individuals. Tissue biopsy and pathology analysis are recommended as well. Dental staff can develop hypersensitivity reaction to professional allergens. Besides metals and acrylates, frequent professional allergen is natural rubber latex. Hand dermatitis is usual clinical manifestation. Various studies, including both patients and dental personnel, have been performed. If clinically relevant contact allergy to dental materials are present, these materials must be removed and replaced with non-allergic materials. Dental personnel should avoid professional allergens and utilize non-touch



work techniques. First line of therapy includes moderate and high potent topical corticosteroids with locan neutral creams

Key words: dental materials, allergy reaction, clinical relevance

## 1. UVOD

Sluznica usne šupljine je rijetko oštećena iritansima i alergenima (1), Relativna otpornost oralne sluznice na egzogene škodljive tvari ovisi o nekoliko anatomskih i fizioloških faktora. Slina štiti oralni epitel ispiranjem i razrjeđivanjem čestica unesenih u usta (1). Također, puferira alkalne spojeve (1). Radi velike prokrvljenosti, oralna sluznica brzo apsorbira proteinske alergene, sprečavajući tako njihov produženi kontakt s epitelom (1). U usporedbi s kožom, oralna sluznica slabije aktivira stanično posredovani imunološki odgovor radi niske gustoće Langerhansovih stanica i T limfocita (1). Stoga se reakcije preosjetljivosti u usnoj šupljini događaju iznimno rijetko, obično su to reakcije na lijekove, začine i pripravke za održavanje higijene usne šupljine. Ekspozicija alergenima s desenzibilizirajućim učinkom se koristi u sublingualnoj imunoterapiji kako bi se ublažili simptomi na inhalacijske alergene (2). Ipak, u određenim okolnostima, kao što je uporaba dentalnih preparata, na oralnoj sluznici se može razviti reakcija preosjetljivosti na razne druge alergene koji su zapravo porijeklom iz tih preparata.

Dentalne preparate široko upotrebljavaju pacijenti, stomatolozi i stomatološki tehničari (3). Najčešće korišteni dentalni preparati su : dentalni mostovi, krune, ispuni, proteze, implantati i ortodontski preparci. Oni mogu uzrokovati poteškoće i za pacijenta koju se podvrgavaju stomatološkom liječenju i za stomatološke djelatnike radi profesionalne ekspozicije (3). Preparati za zamjenu zuba kao što su krune, mostovi, umetci su izloženi snažnim pritiscima tijekom žvakanja i moraju biti napravljeni od materijala koji su jako čvrsti (4). Miješanjem nekoliko materijala (legure) postignuta je visoka biokompatibilnost s visokom stabilnosti, otpornost na koroziju i lakoća lijevanja (4). Stoga, zlato koje se koristi za mostove ne sadrži isključivo čisto zlato, nego ovisno o leguri sadrži i druge metale kao na primjer, srebro, bakar ili paladij (4).

Zadnjih nekoliko godina zabilježena je povećana zabrinutost diljem svijeta vezano za biokompatibilnost i preosjetljivost na dentalne restaurativne materijale i ortodontske pripreme (5). Nije jasno je li taj povećan interes nastao zbog učestalijih zbivanja povezanih s dentalnim preparatima ili zbog povećane osviještenosti i prepoznavanja oralnih reakcija preosjetljivosti (5). Trenutno stvarna incidencija reakcije preosjetljivosti nije poznata (5). Kada se uzme u obzir da se godišnje urade milijuni dentalnih restauracija i broj objavljenih slučajeva preosjetljivosti na dentalne materijale, zaključuje se da je incidencija vrlo niska (5).

Ipak, povećani broj reakcije preosjetljivosti na dentalne preparate povezna je povećanim stavljanjem piercinga, tetoviranjem i nošenjem nakita, tako se kod oba spola potencijalno povećava vjerojatnost izlaganja metalnim i nemetalnim materijalima korištenim u dentalnim restauracijama i ortodontskim pomagalicama (6,7). Prevalencija kontaktne alergijske reakcije, na primjer, na paladij klorid koji je zastupljen u legurama kruna je 7,4% dentalnih pacijenata (8). Temeljeno na istraživanjima i različitim objavama o oralnoj kontaktnoj alergiji i bolestima, dokazano je da su ti pacijenti predominantno žene, srednje životne dobi, osobito dobi 50-60 godina (9).

Alergijske reakcije postaju sve učestalije u općoj populaciji te materijali korišteni za dentalna punjenja, ortodontske instrumente i drugo, moraju zadovoljiti biokompatibilne odrednice budući da su namijenjeni za dugotrajnu upotrebu u usnoj šupljini (10).

## 2. PATOGENEZA ODGOĐENE REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI

Kasna reakcija preosjetljivosti ili IV. tip alergijske reakcije može izazvati različite oralne manifestacije (9). Manifestacije obično nastaju 24-72 sata nakon unošenja alergena te mogu biti lokalizirane ili vidljive difuzno na oralnoj sluznici (11). Imunološka pozadina kasne

reakcije preosjetljivosti je izrazito složena te uključuje različite molekule kao što su citokini i adhezijske molekule te brojne stanice. T stanice imaju ključnu ulogu u staničnoj imunosti.

Odgođena preosjetljivost se može dogoditi samo kod pacijenata koji su prije bili u kontaktu sa specifičnim antigenom i stoga postali senzibilizirani (12). Taj uvjet također mora biti zadovoljen da bi se razvila i preosjetljivost na dentalne preparate, odnosno mora postojati alergen koji je porijeklom iz dotičnog dentalnog materijala. Otpuštanje metalnih iona zbiva se radi korozije, enzimske aktivnosti sline, kiselijeg oralnog pH, i raznih drugih faktora (5). To su obično tvari jako malih molekularnih masa (pikrinska kiselina, dinitroklorobenzen, različiti biljni sastojci, kozmetičke tvari, metali, i druge tvari) koje se ponašaju kao hapteni (9). Nakon apsorpcije u epidermis, tvari se vežu za proteine (nosače) i postaju imunogene ; tada se preosjetljivost može dogoditi i manifestirati kao eritem i edem kože, ponekad praćen vezikulama koje mogu zahvatiti veće dijelove kože (12).

Manja je vjerojatnost da će se kontaktna alergija manifestirati u oralnoj šupljini, nego na koži (5). Procjenjuje se da je za ekspresiju kontaktne reakcije u usnoj šupljini potrebna 5-12 puta veća izloženost antigenima nego na koži (13). To može biti zbog stalnog ispiranja i poliranja slinom, radi veće vaskularnosti oralne mukoze u usporedbi s kožom i mogućeg manjeg broja Langerhansovih stanica i T limfocita pronađenih u mukozi (1).

Glavnu ulogu u odgođenoj reakciji preosjetljivosti imaju  $CD4^+$  T limfociti i Langerhansove stanice kože i mukoze kao predočne stanice, također sudjeluju i citotoksični  $CD8^+$  T limfociti iako njihova uloga nije još u potpunosti razjašnjena.

Promatrajući patogenezu, dokazano je da kompleksi antigena i proteinskih nosača ulaze u Langerhansove stanice, koje predstavljaju dominantan udio prezentirajućih stanica kože (9). Nakon ponavljano kontakta sa istim antigenom, Langerhansove stanice prezentiraju antigene memorijskim  $CD4^+$  limfocitima dermisa , koji su tada aktivirani (9). Istraživanja su pokazala da predočeni antigen stimulira senzibilizirane  $CD4^+$  T stanice da proizvode različite citokine, a

zatim ti citokini, TNF -  $\alpha$  i TNF -  $\beta$ , induciraju ekspresiju adhezijskih molekula (E- selektin, ICAM- 1, VCAM-1) na dermalnim endotelnim stanicama krvnih žila (9). To omogućuje ekstravazaciju različitih stanica koje infiltriraju okolno tkivo (u početku su to pretežno neutrofili, kasnije monociti i makrofagi) (9). Limfocitni citokini uzrokuju povećanu permeabilnost lokalnih kapilara, što dovodi do edema (9). Enzimi makrofaga također doprinose oštećenju tkiva i nastanku nekroze (9). Ta reakcija je najvidljivija nakon 48-72 sata, zatim postepeno se smanjuje zbog učinka PGE kojeg luče makrofagi, keratinociti i IL-10 (12).

Identičan slijed imunološke reakcije tipa IV nastaje i u mukozi usne šupljine, ali zbog karakteristika mukoze reakcija je obično manje izražena ili nastaje sporije. Na oralnoj mukozi opisani su i pojedini slučajevi reakcija preosjetljivosti tipa I. koji se odvija stvaranjem IgE protutijela prilikom prvog kontakta s alergenom, zatim se IgE veže na mastocite i prilikom slijedećeg kontakta dolazi do degranulacije mastocita, tj. otpuštanja čestica poput histamina i leukotriena. Tip I anafilaktoidne reakcije na dentalne materijale ponekad se može prezentirati edemom. Ipak, u većini slučajeva oralne preosjetljivosti radi se o kasnim reakcijama preosjetljivosti tipa IV odgođeni kao što su kontaktni dermatitis/stomatitis (6).

### 3. ALERGENI DENTALNIH PREPARATA

Sluznica usne šupljine, uključujući i usne, konstantno je izložena velikom broju potencijalno iritirajućim i senzibilizirajućim česticama (3). Čestice mogu biti porijeklom iz hrane, kozmetičkih preparata, lijekova, ali i iz dentalnih preparata. Dentalni materijali koji se koriste za dentalna punjenja, ploče i dentalne proteze su predviđene za dugotrajnu upotrebu i ta duga izloženost može senzibilizirati pacijente (14). Naposljetku se može razviti kasna reakcija preosjetljivosti. Preosjetljivost će se razviti samo ukoliko otpuštene tvari iz preparata imaju imunogena svojstva, tj. postanu alergeni. Otpuštanje tvari iz dentalnih preparata može se

dogoditi spontano tijekom prolongirane upotrebe, prilikom poliranja i brušenja preparata, promjenom svojstava sline i sluznice, nastankom kemijskih reakcija u usnoj šupljini poput korozije te na mnoge druge načine.

Preosjetljivost na alergene dentalnih preparata se utvrđuje epikutanim testom, te se prilikom tog testiranja koriste serije određenih alergena koji se najčešće pojavljuju. U trenutnoj test seriji, preporučenoj od Njemačkog udruženja za istraživanje kontaktnog dermatitisa (GCDRG) od listopada 2011. nalazi se osam metala koji se nalaze u legurama za proizvodnju implantata, kruna, mostova i drugih restauracija u oralnoj šupljini: amalgam (sa cinkom), natrij tiosulfatoaurat, paladij klorid, kositar klorid, amalgam metalna legura (zlato, bakar, kositar, cink), bakar (II) sulfat,  $5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , amonij tetrakloroplatina, amonizirana živa (4). Ti metali se ne upotrebljavaju samo za izradu dentalnih preparata, nego i u izradi nakita, kirurških instrumenata ili, na primjer, u automobilskoj industriji, stoga ti metali mogu biti testirani kada se pojavi suspektna alergijska reakcija i kod ostalih stvari koje sadrže metale(4).

Nikal (II) sulfat koji je dio osnovne serije prema GCDRG, često križno reagira s paladij kloridom (4). U izradi dentalnih preparata se obično ne koriste čisti metali, nego različite legure koje sadržavaju više različitih metala, odnosno širok raspon različitih čestica. Neke se mogu klasificirati kao plemeniti metali (zlato, platina, paladij, iridij, rutenij, niobij, cirkonij), dok su drugi svrstani u bazične metale (srebro, bakar, cink, indij, kositar, galijev krom, kobalt, molibden, aluminij, željezo, berilij, titan, nikal, vanadij, niobij, cirkonij) (5). Može se zamijetiti da je srebro plemeniti metal, ali Američko dentalno udruženje (ADA) klasificira ga kao bazični metal zbog njegovog relativno visokog ionskog otpuštanja i reaktivnosti u usnoj šupljini (15). ADA metalne legure specificira kao: visoko plemenite legure gdje plemeniti metal zauzima barem 60% težine plus ukoliko postoji udio zlata, on mora biti manji od 40% težine, zatim plemenite legure koje imaju plemeniti sadržaj više od 25% težine, te bazične legure s plemenitim sadržajem manjim od 25% težine (5). Smatra se da su visoko plemenite legure

otpornije na koroziju i otpuštanje metalnih iona ili metalnih mikročestica (5). Plemenite legure su manje otporne, a bazične legure će najvjerojatnije otpuštati soli metala (5). Ipak, istraživanja su potvrdila da svi metali mogu otpuštati ione metala u usnoj šupljini i većina iona obitava na mekim ili tvrdim tkivima koja su direktnom kontaktu sa dentalnom restauracijom (16). Vjerojatnost nastanka kontaktne reakcije preosjetljivosti na određeni metal se smanjuje proporcijalno količini potencijalnog alergena nađenog u materijalu (5). Stoga, elementi u tragovima kao što su molibden, berilij, galij, rodij i iridij rijetko su identificirani kao uzročnici oralne alergijske reakcije (15). Obrnuto, reakcije preosjetljivosti na nikal, živu, zlato, paladij, kobalt i platinu su učestalije (14).

**Titan** se većinom smatra nealergijskim (17,18), no zabilježena je i reaktivnost te su ioni titana pronađeni u velikim količinama u tkivu s kojim su bili u kontaktu, ali i diseminirano po tijelu (5).

Reakcija preosjetljivosti na **nikal** koji je dio legura je tema posebnog značenja u ortodonciji jer ortodontske naprave (aparatići, vrpce, žice, itd.) mogu sadržavati nikal (5). Postoje brojna znanstvena istraživanja o ovoj temi, ali rezultati su različiti, tj. pojedina istraživanja su dokazala da je otpuštanje iona nikala nisko i obično ne uzrokuje alergijsku reakciju, dok druga smatraju da radi nastale korozije u usnoj šupljini nikal može uzrokovati izražene kliničke slike poput kontaktnog stomatitisa i hiperplazije gingive (19–22).

Alergijska preosjetljivost na **bakar** je rijetka (3).

**Paladij** se koristi u dentalnim legurama i stoga može ponekad uzrokovati stomatitis (3).

Odgodena preosjetljivost na dentalni **amalgam** se može vidjeti kao eritematozne, pruritične lezije oralne sluznice i kože lica i vrata (23). Najčešća manifestacija tih reakcija su oralne lihenoidne lezije (OLL) (24). Također u pojedinim slučajevima dentalni amalgam se povezuje s alergijom na živu jer dugotrajna ekspozicija amalgamu povećava razinu žive u organizmu.

Iako je živa najčešće istraživana i zabilježen alergen, bolesti oralne sluznice su zabilježene u poveznici s alergijama na različite materijale, uključujući bakar, krom, nikal, paladij i zlato (15).

Akrili se rabe u stomatologiji ponajprije za izradu i popravak dentalnih proteza, oni mogu izazvati reakciju preosjetljivosti posebice kod stomatoloških djelatnika, ali i kod pacijenata. Materijali bazirani na smoli sadrže tekuće metil- metakrilat (MMA) monomere i poli-metil-met-akrilat (PMMA) prah i najčešće su rabljeni za izradu dentalnih proteza (3).

**MMA** monomer može dovesti do toksičnih reakcija i alergijskog odgovora kod prethodno senzibiliziranih pojedinaca, pogotovo ako je nepotpuno očvrstnuo (3). U smjesi koja se koristi za izradu dentalnih proteza, osim akrilnog monomera (MMA) i polimera (PMMA), nalaze se inhibitor ili stabilizator kao što je hidrokin te inicijator reakcije npr. benzil peroksid ili dimetil-p-toluid (3). Kada se monomer i polimer izmiješaju, benzil peroksid započinje reakciju i stvori se tvrd, čvrst, velike molekularne težine polimer (3). Nakon toplinske obrade, reakcija je u suštini završena, ali nakon hlađenja moguće je da preostanu male količine monomera koji se nije polimerizirao (3). Taj rezidualni monomer može izazvati stomatitis i angularni helitis u senzibiliziranih pojedinaca (3). Određeni aditivi u akrilnom dentalnom materijalu također mogu biti senzibilizatori (3). Tako hidrokin, inhibitor monomera, može senzibilizirati i uzrokovati helitis i stomatitis (25).

#### 4. KLINIČKA PREZENTACIJA REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI U USNOJ ŠUPLJINI

Simptomi pacijenata kod kojih se sumnja na kontaktnu alergiju na njihove dentalne preparate nisu uvijek točno određeni (4). Pacijenti bez kontaktne alergije se često prezentiraju sa simptomima suhoće u ustima, boli, žarenjem, ali oni se zapravo mogu pojaviti i kod stvarne kontaktne alergijske reakcije, što otežava dijagnostiku (4).



Ukoliko se pacijenti žale na jake subjektivne senzacije žarenje i pečenja to se naziva sindrom pekućih usta (26). Sindrom pekućih usta je kronično stanje koje zahvaća oralnu sluznicu, primarno jezika, usana, tvrdog nepca, alveolarnih grebena, dna usne šupljine i obraza (26). Kao što ime govori senzacija pečenja je karakteristična, ali može biti praćena parestezijama, kserostomijom, i promjenom okusa ili mirisa (27,28). Dijagnoza je dominantno klinička, temelji se na anamnezi i isključivanju drugih bolesti (29). Pacijenti sa sindromom pekućih usta imaju klinički nepromijenjenu sluznicu te kod tih bolesnika biopsija nema dijagnostičke uloge (30). Ako pacijenti s dentalnim preparatima razviju ovako snažne senzacije može se učiniti alergološka obrada.

Objektivni simptomi kontaktne alergije uključuju stomatitis i lihenoidne reakcije (4).

#### 4.1. ORALNI LIHEN PLANUS

Oralni lihen planus (OLP) je jedna od najčešćih kliničkih prezentacija pacijenata koji su bili u određenom kontaktu s dentalnim preparatima (31). Teorija koja pokušava objasniti patogenezu oralne lihenoidne reakcije (OLR) polazi s pretpostavke da dentalni materijali u direktnom kontaktu sa oralnom mukozom mogu direktno mijenjati antigenetičnost bazalnih keratinocita otpuštanjem žive ili drugih produkata i tako potaknuti tip IV ili odgođenu reakciju preosjetljivosti (32). Dijagnostika OLR obično ovisi o izgledu i proširenosti lezija jer u većini slučajeva OLR se ne mogu razlikovati klinički i histološki od idiopatskoga OLP (33). OLP može zahvaćati bilo koju stranu oralne sluznice, ali najčešće se mogu vidjeti unilateralne lezije bukalne sluznice, gingive i lezije na lateralnim rubovima jezika (34). Dno usne šupljine je najrjeđe zahvaćeno područje (34). Klinički promatrano postoji šest kliničkih podtipova OLP koji se mogu pojaviti pojedinačno ili u kombinaciji: retikularni, oblik plaka, atipični, erozivni/ulcerirajući i promjene slične plaku (31). Najčešći podtipovi su retikularni, erozivno/ulcerirajući i podtip u obliku plaka (35). Retikularne lezije koje su najčešći klinički

nalaz OLP, su asimptomatske i pojavljuju se kao multiple papule s brojnim malim, uzdignutim, bijelo-sivim, čipkastim lezijama koje se nazivaju Wickhamove strije (36). Erozivni oblik OLP može se prezentirati eritemom uzrokovanom upalom, stanjenjem epitela te se ulceracijama ili pseudomembranoznim formacijama, a periferija lezije može biti okružena retikularnom keratotičnom strijom (37). OLP u obliku plaka može imitirati leukoplakiju i izgledati kao bijela, homogena, blago uzdignuta, multifokalna, glatka lezija (37). Lezije u obliku plaka obično zahvaćaju jezik i bukalnu sluznicu (37). Bulozni lihen planus, koji je izrazito rijedak u usnoj šupljini, može se prezentirati bulama, ulceracijama prekrivenim bjelkastim pseudomembranama sa erozijama i bijelim strijama na periferiji (38). Dugotrajni OLP može dovesti do atrofije sluznice usne šupljine, posebice na dorzumu jezika (38). Pacijenti s OLP mogu biti asimptomatski, no mogu imati i izražene tegobe. Neki pacijenti osjećaju hrapavost po rubovima usne šupljine, osjetljivost oralne sluznice na vruću ili začinjenu hranu, bolnu oralnu sluznicu, bijele ili crvene plakove na sluznici ili ulceracije (37). Otprilike dvije trećine pacijenata s OLP osjeća nelagodu u ustima (39). OLP ima periode relapsa i remisije. Tijekom perioda egzacerbacije postojat će izraženiji simptomi i klinički znakovi, dok tijekom perioda mirovanja simptomi i znakovi OLP nestaju (37). Percipitirajući faktori slični za nastanak ORP može biti i Koebnerov fenomen, gdje lezije u usnoj šupljini nastaju kao odgovor na traumu, (npr. oštri vrhovi ili neprimjerene zubne proteze) (31).

Pojedini znanstvenici smatraju da OLP ima mogućnost maligne transformacije (37,38). Provela su se broja istraživanja o molekularnim zbivanjima i mehanizmu karcinogeneze koji uključuje ekspresiju p53 i citogenetske abnormalnosti (37,38). Ipak, rezultati tih istraživanja nisu pružila dokaz za postojanje malignog potencijala (40).

## 4.2. STOMATITIS

Druga česta objektivna klinička prezentacija preosjetljivosti na dentalne preparate je stomatitis. Pojavljuje se više tipova stomatitisa: prostetični stomatitis (palatitis), kontaktni alergijski stomatitis, iritativni kontaktni stomatitis, granulomatozni stomatitis i helitis i toksični stomatitis.

### 4.2.1. Protetički stomatitis

Kada je reakcija preosjetljivosti uzrokovana protetičkim materijalom govorimo o protetičkom stomatitisu (9). Taj se oblik se ponekad događa kao ekspresija kontaktne alergijske reakcije na akrilate, metalne zubne legure i kobalt- krom paste za dentalnu fiksaciju (9). Nastanak protetičkog palatitisa je multifaktorijalan (11). Učinak proteze na oralna tkiva mogao bi se opisati kao a) mehanički (traumatizacija sluznice nadomjeskom), b) mikrobn (sitne pore mukoze strane proteze, koja se ne polira zbog adhezijskog učinka, služi kao nakupljalište mikroorganizama), c) termički izolator (u slučaju akrilatne proteze), te manje značajni d) kemijsko-toksični (nepolimerizirani metil- metakrilatni monomer, benzoil- peroksid, dimetil-p-toluidin), a samo u teoriji i e) alergijski (11). Intezitet kliničke slike opisuje se stupnjevima prema *Newtonu*.(11) Na površini tvrdog nepca na kojoj se nalazi protezna baza dolazi do stvaranja fokalnog eritema (stupanj I), a poslije do generaliziranog eritema koji je oštro ograničen na površini koju pokriva protezna baza (stupanj II), te konačno do fibrozne hiperplazije tvrdog nepca koja se još zove papillomatosis fibromatosis palati duri (stupanj III) (11). Ta se hiperplazija očituje kao grozdasta nakupina gusto raspoređenih čvorića koji prominiraju u smjeru jezika (11). Lezija je asimptomatska, odnosno na nju najčešće prigodom pregleda stomatolog upozori bolesnika koji nije svjestan ikakve promjene u vlastitoj usnoj šupljini (11).

#### 4.2.2. Iritativni kontaktni stomatitis

Iritativni kontaktni stomatitis je češći nego alergijski (41). Kod iritativnog stomatitisa, oštećenje može biti uzrokovano mehaničkom iritacijom (npr. neodgovarajuće zubne proteze ili nepravilna dentalna punjenja), ali i kemijskim i fizikalnim utjecajima (41). Klinička prezentacija iritativnog kontaktnog stomatitisa može biti vrlo slična alergijskom kontaktnom stomatitisu, ali je epikutani test na relevantne alergene negativan kod iritativnog kontaktnog stomatitisa (41).

#### 4.2.3. Alergijski kontaktni stomatitis

Alergijski kontaktni stomatitis može nastati kao posljedica rane preosjetljivosti (tip I) ili posredovan odgođenom, kasnom preosjetljivosti (tip IV).

Tip I preosjetljivosti, IgE posredovana reakcija, povezuje se sa razvojem urtikarije i angioedema, a u težim slučajevima može nastati oteklina dišnog puta i anafilaktički šok (41). U pojedinim slučajevima su zabilježene bule i ulcerozne lezije usne šupljine (42). Alergija na lateks je najčešća reakcija u ovoj skupini, posebice kod dentalnih radnika i senzibiliziranih pacijenata. Pacijenti s kontaktnim alergijskim stomatitisom kasnog tipa preosjetljivosti, prezentiraju se češće sa subjektivnim kliničkim tegobama, nego sa značajnim fizikalnim nalazom (9,41). Fizikalni nalaz može uključivati perzistentni edem, perutanje, fisure, suhoću usnica i usne šupljine, kraste ili angularni helitis (41). Kliničke manifestacije su nespecifične i mogu se pronaći i u iritativnom kontaktnom stomatitisu, aktiničkom helitisu i kod deficita vitamina. Najčešći nalaz povezan s alergijskim kontaktnim stomatitisom na dentalne materijale su OLR.

#### 4.2.4. Granulomatozni stomatitis

Iznimno rijetko se kod osoba koje su bile u doticaju s dentalnim preparatima može pojaviti i granulomatozni stomatitis te se kod njih treba napraviti temeljit pregled i isključiti postojanje granulomatoznih lezija drugih organa, tj. mora se isključiti sarkoidoza. Granulomatozni stomatitis i helitis su rijetke bolesti. Patogenetski je tip IV alergijske reakcije koja zahvaća vezivno tkivo oralne mukoze (9). Antigeni koji uzrokuju ovaj tip preosjetljivosti su većinom strane čestice poput različitih kontaktnih alergena kao što su metali i lijekovi (9). U početku se prezentira kao edem usana, koji perzistira i progredira (9). U početku usne su otečene, a kasnije postaju čvrste i fibrozne s granulama koje se nejednoliko pojavljuju ili se mogu zamijetiti samo palpacijom (9). Kada se lezije nalaze samo na usnama, riječ je Miescherovoj bolesti (11).

#### 4.2.5. Toksični stomatitis

Vrlo rijetko može nastati i toksični stomatitis uzrokovan živom iz amalgama zubnih ispuna. Intoksifikacija nastaje vezivanjem iona žive sa staničnim proteinima, što dovodi do odumiranja stanica (11). Taj stomatitis se naziva **stomatitis mercurialis** i dovodi do oralnih te iznimno rijetko ekstraoralnih simptoma. Simptomi u ustima očituju se kao promjene na zubima i oralnoj sluznici ili u funkciji usta (11). Zubi pokazuju crnu pigmentaciju u području vratova (11). Oralna sluznica najčešće mekog nepca, kao i sluznica ždrijela bakreno su crvene boje (11). Jezik pokazuje makroglosiju (11). Pojavljuje se zadah iz usta – fetor (11). Funkcionalne smetnje se očituju kao tremor jezika, smetnje gutanja, metalan okus i osjećaj vrućine u ustima (11). **Gingivitis mercurialis** upala je desni s tamno obojenim rubovima na mjestima upale (11). Eventualni ekstrakorporali simptomi najčešće zahvaćaju središnji živčani sustav (CNS) te probavni, urinarni i kardiovaskularni.

Dentalne restauracije koje sadržavaju metale su često povezivane s plak induciranim gingivitisom, gingivalnim džepovim i naposljetku s uznapredovanim parodontitisom (5). Reakcija preosjetljivosti na metale dentalnih legura može igrati važnu ulogu u nastanku lokalizirano progresivno destruktivnog parodontitis na određenom restauriranom zubu (5). Obilježja parodontitisa na marginalnim područjima gingive slična su kao kod gingivitisa (43). Povrh toga, upalni se procesi prostiru i na dublje parodontalne strukture – alveolarnu kost i parodontalni ligament (43). Dolazi do gubitka pričvrstka i stvaranja džepova (43). Gubitak tvrdih i mekih tkiva ne dešava se generalizirano, nego obično lokalizirano (43).

Ozlijedom oralne sluznice prigodom poliranja metalnih ispuna, nadogradnji amalgama ili pak restauracijom amalgama mogu nastati **tetovaže** (11). Lokalizirane su na gingivi ili oralnoj sluznici u blizini zuba s metalnom restauracijom (11). Tetovaže mogu biti različite boje, ovisno o vrsti metala: amalgam i srebrne slitine daju sivu boju, zlato daje žutu do smeđu boju (11). Bitno je naglasiti da ove promijene nisu posredovane alergijskom reakcijom na amalgam i ostale dentalne materijale, nego prilikom dentalnih restauracija i ozljede oralne sluznice sitne čestice metala ulaze u kapilare i uzrokuju nastanak pigmentacije.

## 5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENATA S PROMJENAMA NA ORALNOJ SLUZNICI

### 5.1. ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED

Kako bi se razjasnila reakcija na dentalne preparate mora se započeti s inspekcijom pacijentove oralne sluznice (4). Od velike je pomoći kada pacijent može dati točnu informaciju ugradnji nove ili stare restauracije, sastavu materijala koji su korišteni, kako bi se mogla ustanoviti vremenska povezanost između lezija sluznice i dentalnih materijala (4).

Nedovoljno izbrušeni i neodgovarajući preparati mogu dovesti do iritacije oralne sluznice (4). Loša oralna higijena može dovesti do formiranja mikrobiotičkog plaka koji rezultira iritacijama (4). To je teško razlučiti kod pacijenata s dentalnim punjenjima koji se žale na simptome kao što su žarenje, suhoća u ustima, ali ne pokazuju objektivne lezije oralne sluznice (4). Te iznimno snažne senzacije se ponekad povezuju sa sindromom pekućih usta. Stoga se uvijek kod pacijenata koji pokazuju samo subjektivne simptome mora napraviti široka diferencijalna dijagnostika. Kod dijagnostičke obrade tih pacijenata često je potreban interdisciplinarni pristup koji uz stomatologe i specijaliste oralne medicine uključuje dermatovenerologa, alergologa, dijabetologa te endokrinologa. Ukoliko se provede alergološko testiranje i dobije pozitivan rezultat treba razmotriti nalaze li se doista te tvari u dentalnim preparatima pacijenta, te je li pozitivitet dobiven u testu relevantan za kožne i/ili sluzničke promjene koje bolesnik ima. U dodiru zubnog porculana i metalnih legura može nastati proces korozije što može dovesti do otpuštanja komponenti dentalnih preparata (4).

## 5.2. TOKSIKOLOŠKA OBRADA

Pojedini pacijenti zahtijevaju toksikološku obradu radi njihove suspektne intolerancije na dentalne materijale (4). Obično se radi o pacijentima koji imaju amalgam kao sastavni dio svojih dentalnih preparata. Trenutne dostupne informacije ukazuju da je rizik za toksičnu reakciju amalgamom minimalan (44).

## 5.3. DODATNE DIJAGNOSTIČKE METODE

Dijagnostika kao što je test žvakaće gume, koja je preporučena u nekim prikazima slučajeva, nije preporučljiva, jer se u testu žvakaće gume procjenjuje samo otpuštanje žive iz amalgama bez određivanja udjela apsorbirane žive (4).

Dijagnostičke metode komplementarne medicine kao što su biorezonanaca, kineziologija ili test tvari elektroakupkturom prema Vollu se ne preporučuje radi manjka znanstvenih dokaza (44).

Test limfocitne transformacije, koji se upotrebljava ponekad u dijagnostici T stanične alergijske reakcije se ne preporučuje za dijagnostiku alergije na dentalne preparate (4).

Određeni objektivni znakovi i simptomi kao što su stomatitis ili lihenoidne lezije oralne sluznice mogu poslužiti kao indikatori moguće kontaktne alergijske reakcije u slučaju da postoji neprimjeren kontakt s punjenjima i dentalnim materijalima (4). Ti objektivni klinički pokazatelji zahtijevaju dodatnu histološku i alergološku obradu, odnosno epikutano (patch) testiranje.

#### 5.4. BIOPSIJA SLUZNICE

Histološka obrada se radi da se potvrdi klinička dijagnoza. Pod lokalnom anestezijom se radi biopsija sluznice usne šupljine koja je zahvaćena određenom lezijom. Uzima se obično uzorak veličine 3 mm.

Mikroskopske karakteristike OLP uključuju: hiperparakeratozu, hiperortokeratozu i njihovu kombinaciju, citoidna (Civatte) tijela (45); bazalne stanice su hidropično promijenjene i limfociti kao traka infiltriraju laminu propriju (40). Ovaj oblik oralnih promjena se još naziva „ suočeni mukozitis ”, također se nalazi i u oralnim lezijama eritematoznog lupusa i u ostalim lihenoidnim stanjima (46). Biopat tkiva OLP može pokazivati melanozu i melaninsku inkontinenciju udruženu s melanofagima, osobito u pojedinaca tamnog kožnog pigmenta (40). Indirektna imunofluorescencija (IIF) je negativna i nije korisna tehnika u dijagnostici OLP (40). Kod objektivnih znakova stomatitisa može se učiniti biopsija sluznice usne šupljine. Najčešće se radi o kontaktnom alergijskom stomatitisu koji je nastao reakcijom preosjetljivosti na



različite tvari iz dentalnih preparata. Mikroskopski nalaz je nespecifičan. Obično je epitel zahvaćene oralne mukoze može biti akantoničan i hiperkeratotičan s produženom mrežom grebena; površinska lamina proprija je obilno infiltrirana predominantno s limfocitima, ali i s plazma stanicama, histocitima ili s eozinofilima; papilarne žile su dilatirane s perivaskularnim limfocitnim infiltratom (47). Uznapredovali stomatitisi se ponekad mogu prezentirati ulceracijom (kronični ulcerativni stomatitis). Histopatološke karakteristike kroničnog ulcerativnog stomatitisa su nespecifične i nemoguće ih je razlikovati od promjena kod OLP, s iznimkom da ovdje postoji miješana infiltracija sastavljena od limfocita i plazma stanica (48).

#### 5.5. EPIKUTANI (PATCH) TEST

U dijagnostici je najvažnije provođenje epikutanog (patch) testa kojim se dokazuje kontaktna alergijska reakcija na neki alergen (9). Iako nije uvijek pronađena veza između specifičnih kliničkih smetnji i pozitivnih reakcija u epikutanom testu, on je ključan za dokazivanje kontakte preosjetljivosti (9). Epikutano testiranje bi se uvijek trebalo razmotriti kod pacijenata sa suspektnim kontaktnim dermatitisom, zatim ako postoji akutni ili kronični dermatitis povezan s izloženosti tvarima na radnom mjestu te kod ostalih kroničnih dermatitisa koji ne prolaze na prepisanu terapiju (49). Alergološka obrada na potencijalni alergen dentalnih preparata je preporučljiva samo kada postoji dokazana prisutnost oralne mukozne lezije (4). Nasumično testiranje pacijenata bez oralne mukozne lezije da se isključi moguća potencijalna alergija na dentalni preparat nije preporučljivo, jer epikutani test ne može ovdje imati dovoljnu osjetljivost(4). Štoviše, postoji opasnost da se pacijent senzibilizira tijekom epikutanog testiranja (4). Epikutani test je „zlatni standard” za dokazivanje kontaktne preosjetljivosti (5). (5). Nekoliko udruženja je predstavilo standardizirane smjernice za izvođenje testa te osoba koja izvodi test bi trebala biti upoznata sa smjernicama i pridržavati ih se (5). U Hrvatskoj se postupa prema smjernicama Europskog udruženja za kontaktni dermatitis (referenca).

Smjernice sadržavaju upute za korištenje određenih serija antigena za testiranje. Većina centara provodi testiranja na osnovnu seriju alergena koja sadržava tvari koje susrećemo u svakodnevnom životu, kao na primjer, metale (krom, nikal, kobalt), boje (parafenilendiamin (ursol), konzervanse (formaldehid, timerosal metiltioizolinom i metiklorotioizolinom) mirise (smjesas mirisa, peruvijanski balzam), gume (merkaptos spojevi, tiuram spojevi) epoksi smole, mješavina parabena, druge (9). U Hrvatskoj se koristi modificirana europska osnovna serija, preporučena od Europskog udruženja za istraživanje kontaktnog dermatitisa (EECDRG) (49). Europska osnovna serija je predmet stalne evaluacije i povremeno se mijenja, ovisno o izloženosti populacije određenim antigenima i prevalenciji kontaktne alergije (49). Novi alergeni se po potrebi dodaju, a neki se postupno ukidaju (49). U većini slučajeva primjena samo osnovne serije alergena nije dovoljna i potrebno je korištenje dodatnih serija alergena koje se upotrebljavaju ovisno o anamnezi (49). U Europi, postoje različite serije antigena za različita zanimanja (9). Kada se sumnja na preosjetljivost na dentalni materijal, epikutano testiranje za određene tvari koje su korištene tijekom dentalnog zahvata (suradnja sa stomatologom) (9). Epikutano testiranje se može učiniti i na materijale koje bolesnik sam dostavi (npr, tvari s radnog mjesta, vlastitu i/ili dekorativnu kozmetiku ili sl) (9). Centri koji provode epikutano testiranje na donešeni materijal, od pacijenata također traže da donesu sve podatke o materijalu ( npr. s radnog mjesta moraju donijeti sigurnosno-tehničke listiće) (49).

Prije provođenja alergološkog testiranja ne preporučuje se uzimati lijekove protiv alergije, a na mjestu aplikacije alergena ne preporučuje se aplikacija lokalnih kortikosteroida i lokalnih inhibitora kalcineurina (9). Epikutani test se izvodi s krpicama (patch) alergena (standardizirani alergeni) ili ciljanim profesionalnim alergenima (9). Izbor vehikula je bitan, neki alergeni se moraju otopiti u vodi, etanolu ili ostalim otapalima(49). Većina alergena se dispergira u vazelinu (bijeli meki parafin) i skladišti se u označenim špricama s imenom, koncentracijom tvari i datumom s rokom trajanja (49). Testne koncentracije se određuju

prema njihovoj sposobnosti da izazovu alergijski odgovor u prethodno senzibiliziranih pojedinaca te da ne uzrokuju pozitivnu reakciju kod osoba koje nemaju alergiju (49). Alergeni se skladište na 4 °C i moraju biti zaštićeni od svjetlosti (49). Preporučena temperatura za skladištenje alergena koji su podložni isparavanju je – 18 °C (49). Izvođenje testa je bezbolno (9). Alergeni se stavljaju na kožu leđa u interskapularnom području ili iznimno na nadlakticu (9). Alergeni se stavljaju na zdravu, prethodno dezinficiranu (benzinom, eterom ili alkoholom) kožu u netoksičnoj i propisanoj (prema europskim standardima) dozi (9). Ključan čimbenik za senzibilizaciju i elicitaciju kontakte alergije je „doza po jedinici područja” (50). Stoga, važno je da je doza alergena standardizirana za svaki tip testne komore (51–53). Na primjer za Finn Chamber<sup>®</sup> od 8 mm u promjera koristi se 20 mg alergena koji imaju kao podlogu vazelin, oni se pipetiraju iz šprice u komoru tako da dobro ispunjavaju disk, ali se ne istisnu izvan kada se zakrpa primjeni na leđa (54). Ako je alergen u tekućem stanju koristi se 15 µl (49). Aplikacija tekućih alergena se savjetuje s mikropipetom (55). Nakon primjene testa (dan nula) i izloženosti kože alergenima u trajanju dva dana, testne komore se uklanjaju (49). Potrebna su najmanje dva očitavanja nastalih reakcija (49). Idealno, reakcija se očitava drugi dan, treći ili četvrti dan te sedmi dan (49). Posebice ukoliko se testiraju metali potrebno je očitati epikutani test kasnije (sedmi dan) jer se nerijetko tek tada pojave pozitivne reakcije. Očitavanje epikutanog testa se provodi na temelju inspekcije i palpacije nastalih morfoloških promjena kao što su eritem, infiltracija, papule i vezikule (49). Koriste se globalno priznati kriteriji za očitavanje prema Internacijskom udruženju za istraživanje kontaktnog dermatitisa (ICDRG): „–” nema reakcije, odnosno negativna reakcija; „?” blagi eritem, odnosno moguća reakcija; „+” eritem, infiltracija, papule koji označavaju slabo pozitivnu reakciju; „++” eritem, papule, edem, vezikule ukazuju na jako pozitivnu reakciju; zatim „+++” eritem, edem, vezikule, bule, erozije, ekskudacija prikazuju ekstremno pozitivnu reakciju; IR označava iritativnu reakciju (49). Epikutani test se ocjenjuje prema morfologiji, odnosno

pozitivna reakcija se definira kao reakcija koja zadovoljava kriterij od barem jedan + (49). Ukoliko je rezultat testiranja ocjenjen pozitivnim, provjerava se klinička relevantnost te ako se i ona dokaže može se smatrati da se radi o klinički relevantnoj kontaktnoj alergiji koja zahtjeva zamjenu postojećih dentalnih preparata (4). Tijekom epikutanog testiranja mogu nastati određene nuspojave : neočekivane iritativne reakcije, aktivna senzibilizacija, reaktivacija dermatitisa, subjektivan osjećaj svrbeža te stvaranje ožiljaka i nekroze na mjestu pozitivne reakcije i promjene pigmentacije kože (49). Također, treba se razmotriti odgoda epikutanog testiranja kod pojedinih stanja : dermatitisa na mjestu aplikacije alergena, generaliziranih kožnih promjena, kod sistemske imunosupresivne terapije, kod primjene lokalnih kortikosteroida na mjestu aplikacije alergena te prilikom nedavne ekspozicije UV svjetlu (49). Epikutano testiranje tijekom trudnoće ili dojenja nije štetno, ali većina dermatologa se odlučuje odgoditi ga iz opće predostrožnosti (49).

## 6. MEDICINSKI DJELATNICI I ALERGIJA NA STOMATOLOŠKE MATERIJALE

Medicinski djelatnici (stomatolozi, dentalni tehničari, specijalisti dentalne protetike i dr.) također se mogu senzibilizirati i razviti alergijsku reakciju na tvari iz radnog okruženja koje se koriste u proizvodnji i implantaciji dentalnih preparata.

Stomatološki djelatnici su izloženi širokom spektru alergena uključujući 1. metakrilate za vezivanje tvari i smola; 2. prirodne gumene latekse (eng. natural rubber latex) proteine; 3. akceleratora i antidegradante u prirodnim i sintetičkim gumenim rukavicama; i 4. glutaldehid u dezinficijensima (56). Različiti metali u restauracijama i dentalnim aplikatorima, kao i različiti antimikrobni lijekovi i konzervansi mogu uzrokovati relevantne alergije u stomatologiji (57,58).

Dok stomatološki pacijenti imaju različite simptome na oralnoj sluznici, stomatološko osoblje (stomatolozi, asistenti, tehničari) boluje najčešće od dermatitisa koji je lokaliziran na šakama (9). Dermatitis ruku karakteriziraju svrbež, pečenje, eritem, fisure i deskvamacije. Najčešće je lokaliziran na dominantnoj ruci te zahvaća prva tri prsta.

Istraživanja koja uključuju stomatološke radnike pokazala su da se incidencija kožnih bolesti kreće od 30% do 50%, a tijekom 1990-tih godina se utrostručila (59).

U ranijim istraživanjima, provedenim izvan Europe i SAD-a (60,61), stomatološki djelatnici najčešće su imali dermatitis ruku uzrokovan alergijskom reakcijom na dentalne metale. Moguće je da stomatološki metalni instrumenti nisu jedini izvor za nastanak kožnih lezija, ali mogu biti ključni faktor da se dermatitis ruku razvije (9).

S druge strane, informacije iz Europe i SAD sugeriraju da su najčešći uzročnici alergija rukavice i dentalni restaurativni plastični materijali, gdje rukavice mogu uzrokovati rani i kasni tip alergijske reakcije (56,57).

Plastični materijali [(met)akrilati] su danas u širokoj upotrebi u stomatologiji (57). Koriste se za punjenja, za zubne navlake i protetiku, za zubne ploče i proteze (57). Nevezani, monomeri metakrilata su potentni alergeni s kojima stomatološki radnici dolaze direktno u kontakt (56). Istraživanja su potvrdila da metakrilati mogu proći kroz neke vrste medicinskih rukavica unutar nekoliko minuta (62–64). Brzina ovisi o materijalu rukavice, kemijskoj strukturi i otapalu. Neopren i nitrilne rukavice mogu imati prema kontroliranim studijama kemijsku rezistenciju (62,64). Ali u praktičnim okolnostima, sve medicinske rukavice brzo propuštaju metil metakrilate i hidroksietil metakrilatne monomere, ovisno o njihovoj koncentraciji (obično 5–30%) i bazičnom otapalu (etanol ili aceton) (56).

Prijašnja istraživanja procijenila su da su alergije stomatoloških radnika na metakrilate bile u porastu, odnosno prevalencija je bila između 1,3 do 14% (57,65). Reakcije na HEMA (2-hidroksietil metakrilat), EGDMA (etilenglikol dimetakrilat) i MMA (metil metakrilat) su bile

opisivane reakcije na akrilate (65). Iako je kontaktni dermatitis predominantna alergijska reakcija, respiratorni simptomi i konjuktivitis su također zabilježeni (58,66). Više od 60% profesionalne astme i više od 20% profesionalnog rinitisa, prema istraživanjima provedenim na finskim stomatološkim radnicima, bilo je prema provokacijskim testovima povezano s metakrilatima (58).

Da bi se prevenirala alergija na akrilate, koja može dovesti do potrebe za promjenom zanimanja, treba izbjegavati kontakt kožom s neočvrnutim akrilatima (57). Predloženo je da se prilikom rukovanja s dentalnim preparatima koji sadržavaju akrilate koriste prvenstveno nedodirne tehnike (67). Zaštita može biti poboljšana korištenjem nitrilnih rukavica ili duplih rukavica, npr. nošenje polietenskih rukavica ispod nitrilnih (68).

Zdravstveni radnici, uključujući i stomatološke djelatnike, su svakodnevno izloženi različitim proizvodima od lateksa (69). Prirodni gumeni lateks je složena mješavina od 1,4- polizopren čestica u fosfolipoproteinskoj ovojnici te od serumskih šećera, nukleinskih kiselina, lipida, minerala i proteina (69). Ti proteini su odgovorni za ranu reakciju preosjetljivosti (anafilaktičku reakciju) (70). Dodaje se amonijak kao konzervans da spriječi bakterijsku kontaminaciju i autokoagulaciju (69). Iako amonijak učinkovito stabilizira lateks, visoke razine mogu uzrokovati iritaciju kože (69). Akceleratori i antioksidansi se dodaju koncentriranom materijalu da poboljšaju čvrstoću, rastezljivost i izdržljivost lateks proizvoda (69). Ti akceleratori i antioksidansi su prepoznati kao uzročnici kontaktnog dermatitisa koji obilježava kasni tip preosjetljivosti (71,72).

Put unosa lateksa može uključivati kožu, mukozne membrane, dišni i krvožilni sustav (69). Postoje tri vrste reakcija na proizvode od lateksa: iritativni kontaktni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis i neposredne alergijske reakcije (69). Dva tipa kontaktnog dermatitisa se smatraju najčešćim kliničkim reakcijama na proizvode od lateksa (69).

Smanjujući zaštitna svojstva kože kontaktni dermatitis može doprinijeti povećanoj senzibilizaciji na lateks (69). Smanjujući integritet kožne barijere omogućava da se veći broj alergena lateksa apsorbira u kožu (69).

Iritativni kontaktni dermatitis je neimunolološka upala kože uzrokovana oštećenjem zaštitnog sloja kože, *stratum corneum* (69). Klinički nalaz uključuje eritem, stvarnje vezikula, suhoću, fisure (69). Znakovi i simptomi su slični alergijskom kontaktnom dermatitisu koji se dokazuje epikutanim testom (69). Klinička manifestacija je slična iritativnom kontaktnom dermatitisu te uključuje svrbež, eritem, ljske, kruste, kraste, papule i vezikule (69).

Neposredan tip I reakcija su IgE- posredovane i nastaju sekundarno na proteine iz prirodnog gumenog lateksa (69). IgE protutijela se stvaraju i vežu na mastocite kod prvog kontakta s lateksom (69). Iduće izlaganje uzrokuje križno povezivanje IgE molekula na površini mastocita koje rezultira degranulacijom i otpuštanjem histamina (69). Ta mastocitna degranulacija je odgovorna za kliničku manifestaciju neposredne tip I preosjetljivosti (69). Ti simptomi uključuju neposredni svrbež i pečenje s eritemom, edemom, a oticanje i crvenilo se događa nekoliko minuta nakon toga (69). Simptomi koji se opisuju mogu biti: konjuktivitis, generalizirana utrikarija, dispnea, palpitacije, vrtoglavica, laringealni edem, anafilaksija i smrt (69).

Prevalencija alergije na lateks nije točno dokumentirana u općoj populaciji, ali se smatra da ja vrlo niska (69). U Hrvatskoj je provedeno istraživanje o alergiji na lateks rukavica stomatološkog osoblja (73). Istraživanje je provedeno u Bolničkom odjelu za dermatovenerologiju, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb i Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska (od svibnja 2015 do svibnja 2016) (73). Istraživanje je uključivalo 444 ispitanika iz različitih stomatoloških institucija (zaposlenici zagrebačkog Stomatološkog fakulteta i nekoliko stomatoloških klinika) – 301 stomatološka djelatnika i 143 studenta dentalne medicine (73). Cilj istraživanja je bio istražiti alergijske i nealergijske

dermatoze među stomatološkim radnicima i studentima, točnije, reakcije na prirodni gumeni lateks, aditive plastici i druge uzročne faktore (73). Od ukupno 444 ispitanika, 200 je pristalo testirati se na lateks standardnim kožnim prick testom (SPT) i prick-by-prick testom, od kojih 107 je testirano epikutanim testom na aditive gume (73). Samo mali broj ispitanika je bio alergičan na lateks (7%) ili na aditive gume (4.8%) (73).

Mnogi zaposlenici koji imaju određene kliničke manifestacije, nakon obično dugogodišnje upotrebe rukavica od lateksa, koriste hipoalergenske rukavice, ali one nisu vjerodostojna zamjena. Većina rukavica koje su deklarirane kao „hipoalergenske” i dalje sadrže proteine lateksa (69). Hipoalergenska oznaka najčešće označava da je smanjen udio kemijskih aditiva koji su odgovorni za kontaktni dermatitis (69). Upotreba oznake „hipoalergensko” temelji se na rezultatima dobivenih na testiranju rezidualnih razina preradnih kemikalija, a ne na proteine prirodnog lateksa (69).

Stomatološki djelatnici također mogu razviti dermatitis koji se prenosi zrakom (eng. „airborne“ dermatitis) (ACD). „Airborne“ alergijski kontaktni dermatitis nastaje kada se čestice alergena raspršene u zraku talože se na koži (74). Alergeni mogu biti u obliku prašine, pudera, peludi, sprejeva ili drugih isparljivih čestica (74). „Airborne“ ACD može razviti kod pacijenata s već postojećom alergijom, ili se početna senzibilizacija može dogoditi izravnim izlaganjem česticama u zraku (74). Distribucija osipa tipično uključuje izložene dijelove tijela kao što su lice, vrat, „V” dio gornjeg dijela vrata, podlaktice i ruke (74). „Airborne“ ACD može oponašati fotodermatoze, koje također zahvaćaju izložene dijelove tijela (74).

Najčešće čestice koje izazivaju „airborne“ dermatitis kod stomatoloških radnika su metali i akrilati. Najviše prikaza slučajeva airborne ACD na akrilate je bilo na metakrilat (74). Svaki metal naveden u osnovnoj alergenskoj seriji Američkog udruženja za kontaktni dermatitis (ACDS), tj. nikal sulfat, kobalt klorid i zlato natrij tiosulfat je bio povezan s airborne ACD (74).



## 7. TERAPIJSKI PRISTUP KOŽNIM PROMJENAMA UZROKOVANIM REAKCIJAMA PREOSJETLJIVOSTI NA DENTALNE MATERIJALE

Kada postoji dokazana povezanost upotrijebljenog dentalnog materijala i pozitivnog epikutanog testa, odgovarajuća punjenja, mostovi i dr. trebaju biti zamijenjeni (4). Prvo bi se trebalo u suradnji sa stomatologom odrediti sadrži li dentalni preparat uistinu materijal koji je izazvao alergijsku reakciju (4).

Osim uklanjanja i zamijene dentalnih preparata, pacijentima u liječenju se pristupa individualno ovisno o njihovoj kliničkoj prezentaciji.

Danas nažalost ne postoji specifična terapija koja bi se mogla primijeniti kod pacijenata sa subjektivnim simptomima kao što su nelagoda, bol, žarenje, pečenje ili sindrom pekućih usta. Mnoge terapije su korištene za liječenje sindroma pekućih usta, ali s malobrojnim odgovarajućim učinkom (30). Ne postoje nikakve specifične smjernice za liječenje, iako su triciklički antidepresivi često korišteni s namjerom da se modificira neuropatska bol (30).

Oralni lihen planus je jedan od češćih objektivnih kliničkih nalaza te se liječenje prvenstveno provodi topikalnim kortikosteroidima. Odgovor na liječenje, srednje potentnim kortikosteroidima kao što je triamcinolon, potentnim fluoriranim kortikosteroidima kao što je fluokinolon acetamid i fluokinonid i superpotentnim halogeniranim kortikosteroidima kao što je klobetazol, je zabilježen kod 30-100% liječenih pacijenata (3,75). Topikalni kortikosteroidi su dostupni kao adhezivni vehikuli ili se mogu koristiti za ispiranje usta (31). Sistemske kortikosteroidi se koriste kada topikalni nisu djelotvorni, gdje postoji perzistentni, erozivni ili eritematozni OLP ili za prošireni OLP kada su zahvaćeni koža, genitalna sluznica i orofaringealna sluznica (76). Iako se dobro podnose, topikalni kortikosteroidi mogu izazvati nekoliko ozbiljnih nuspojava (31). Zabilježene su lokalne nuspojave koje mogu onemogućiti oralnu primjenu, a one uključuju; mučninu; refraktorni odgovor; atrofiju mukoze, suhoću usta; grlobolju; loš okus u ustima i odgođeno cijeljenje (77,78). Ostali topikalni pripravci koji se

koriste kao drugi izbor za liječenje perzistentnoga OLP su kalcineurin inhibitori (npr. takrolimus, pimekrolimus) i manje često peroralni retinoidi (76).

Stomatitis je također česta klinička manifestacija koja zahtjeva terapijske mjere. Temelj liječenja je eliminacija uzročne tvari (41). Kod iritativnog kontaktnog stomatitisa je bitna promjena oralne higijene kao što je izbjegavanje iritansa (npr. zubnih pasti, vodica za ispiranje i ljepila za dentalne proteze), korekcija oštih rubova i grubih površina te prilagođavanje dentalnih proteza (41). Alergijski kontaktni dermatitis se najuspješnije zbrinjava izbjegavanjem dokazanih alergena, odnosno zamjenom dentalnih preparata onima koji ne sadrže te alergene. Nije uvijek moguće izbjeći uzročne tvari; stoga se savjetuje aplikacija topikalnih imunomodulatora, kao što su potentni kortikosteroidi ili takrolimus (41).

Terapijski pristup prostetičkom stomatitisu podrazumijeva tri stajališta: 1. prestanak kontinuiranog nošenja proteze, 2. antimikrobno liječenje oralnih lezija i 3. dezinfekciju proteze (11).

Kod pacijenata koji imaju zubne ispune amalgamom te razviju simptome, ispuni se moraju ukloniti te ako se dokaže stomatitis mercurialis, anamnezom i laboratorijskim nalazom, provodi se liječenje (11). Liječenje se provodi općom primjenom dimerkaprola (BAL), vitamina C, vitamina B-kompleksa (11). Živa deponirana u oralnoj sluznici može se ukloniti retrogradnom elektroforezom (11). Ako se razvije gingivitis mercurialis, liječi se antisepticima i antibioticima i poticanjem na provođenje dobre oralne higijene (11).

Nastanu li ozljedom sluznice tetovaže oralne sluznice, liječenje je moguće samo kirurški odstranjivanjem tetovaže (11).

Kod pojedinih pacijenata koji imaju određene dentalne preparate može se razviti parodontitis. Kod kroničnog parodontitisa čak i kod neprikladne pacijentove suradnje se može primijeniti samo mehanička terapija (43). Mehaničkom se terapijom mogu zaustaviti brojni agresivni oblici (43). Kod težih oblika može se uvesti i potporno sustavno antibiotsko liječenje (43).

Stomatološki djelatnici najčešće imaju promjene na rukama u obliku iritativnoga ili alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Kod iritativnog kontaktnog dermatitisa liječenje je usmjereno na ispiranju i sušenju ruku, izbjegavanju jako tople vode i hidraciji ruku nakon pranja (69).

Pacijenti koji imaju epikutanim testom imaju dokazan alergijski kontaktni dermatitis s relevantno pozitivnim alergenima u testu, te alergene je potrebno izbjegavati (69). Kombinacija emolijensa i topikalnih kortikosteroida je prve linija terapije (79-82). U liječenju se preporučuje svakodnevna aplikacija lipidima bogate emolijense (79,80). Umjereni potentni topikalni kortikosteroidi trebaju se koristiti svaki dan, obično u periodu od nekoliko dana do maksimalno 6 tjedana (79), a potom u slučaju perzistencije i/ili pogoršanja dva puta tjedno kroz 2-3 mjeseca (terapija održavanja) (83). Ipak, topikalni kortikosteroidi mogu uzrokovati atrofiju i zato treba ograničiti njihovu dugotrajnu upotrebu (84).

Stomatološki djelatnici čije tegobe se povezuju s proizvodima od lateksa trebaju pokušati izbjegavati te proizvode (posebice rukavice), Moraju nositi rukavice bez lateksa, poput onih od nitrila, neoprena, butadiena, sintetskog polizoprena, polivinil klorida, poliuretan ili stiren građenih kopolimera, ili od neke mješavine navedenih tvari (56).

Ako se simptomi povezuju s „airborne” kontaktnim dermatitisom, najučinkovitiji način rješavanja problema je izbjegavanje alergena (74). Kupanje nakon ekspozicije i učestalo mijenjanje odjeće mogu pomoći, ali nisu uvijek praktični (74). Za liječenje airborne ACD, umjereni simptomi se liječe topikalnim kortikosteroidima ili kratkom upotrebom oralnih steroida (74). U težim slučajevima, pacijenti mogu trebati dugotrajnu sistemsku imunosupresiju (74).

## 8. ZAKLJUČAK

Reakcije preosjetljivosti na dentalne materijale su rijetke, a kada se pojavljuju kod pacijenta najčešće se prezentiraju jednostranim lihenoidnim lezijama. Također se mogu pojaviti i kod stomatoloških djelatnika koji dolaze u kontakt s preparatima putem kože te se zbog toga preosjetljivost najčešće prezentira dermatitisom ruku.

Kod postavljanja dijagnoze alergijskih reakcija iznimno je važan individualan pristup te suradnja stomatologa i dermatovenerologa.

Započinje se uzimanjem detaljne anamneze s ciljem dobivanja podataka o nedavnoj dentalnoj restauraciji, odnosno o upotrebi dentalnih materijala. Bitno je dobiti informacije o građi tih preparata, tj. sadrže li oni metale ili neke druge čestice. Često je te podatke moguće dobiti jedino izravno od stomatologa. Zatim je bitno napraviti klinički pregled sluznice oralne šupljine te utvrditi postoje li promjene oralne sluznice.

Ukoliko postoje objektivne promjene (npr. oralni lihen planus ili stomatitis) treba provesti epikutano testiranje. Serija alergena koja se koristi u testu bi trebala sadržavati alergene koji su mogli biti otpušteni iz dentalnih preparata s kojima je pacijent bio u kontaktu. Ukoliko je test pozitivan bitno je utvrditi postoji li klinička relevantnost. Ukoliko je relevantnost dokazana može se proglasiti da se uistinu radi o klinički relevantnoj kontaktnoj alergiji na dentalne materijale te je nužna zamjena dentalnih preparata. Ukoliko je klinička slika izražena može se primijeniti dodatna terapija, najčešće topikalni kortikosteroidi.

Ako promjene oralne sluznice ne postoje, odnosno postoje samo subjektivni simptomi poput žarenja, pečenja, boli i suhoće u ustima, epikutano testiranje se ne preporučuje. Prvenstveno se ne preporučuje jer tijekom samog testiranja može doći do senzibilizacije te pojave slabo pozitivne reakcije koja je posljedica iritacije, a ne alergijskog odgovora. Kod subjektivnih simptoma puno je veća mogućnost da se radi o drugom uzroku tegoba, a ne alergijskom. Kod tih pacijenata je nužno kontinuirano praćenje simptoma te uzeti detaljnu anamnezu lijekova

koje uzima i provesti široku diferencijalnu dijagnostiku koja obično uključuje specijaliste raznih grana medicine.

Stomatološki djelatnici prolaze isti algoritam dijagnostike i liječenja. Ukoliko se dokaže klinički relevantna kontaktna alergija na alergene iz njihovog radnoga okruženja potrebno je te alergene izbjegavati. Nije ih uvijek moguće izbjeći zato se danas sve više razvijaju bezkontaktne tehnike prilikom rukovanja s dentalnim materijalima i specifična zaštitna oprema. Nažalost, ponekad to nije dovoljno i jedino rješenje je promjena radnog mjesta.

Iako je zadnjih nekoliko godina provedeno dosta istraživanja o ovoj temi, potrebna je provesti još znanstvenih studija kako bi se dobili precizniji podatci o incidenciji, metodama dijagnostike i pristupima liječenju.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojim roditeljima na velikoj podršci tijekom studiranja. Veliko hvala Toni na potpori te teti Marici i Lani jer su uvijek vjerovali u mene. Također, zahvaljujem se i svojoj mentorici prof. dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić koja me stručno usmjeravala tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

## 10. LITERATURA

1. Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM. Contact and irritant stomatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16(4):314–9.
2. Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(6):571–8.
3. Rai R, Dinakar D, Kurian S, Bindoo Y. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):282.
4. Raap U, Stiesch M, Kapp A. Contact allergy to dental materials. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2012;10(6):391–6.
5. Rees TD. Hypersensitivity to Dental Cast Metals: A Clinical Study. *Open Pathol J.* 2011;5(1):13–22.
6. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther.* 2004;17(4):321–7.
7. Vamnes JS, Morken T, Helland S, Gjerdet NR. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 2000;42(3):128–33.
8. Faurschou A, Menné T, Johansen JD, Thyssen JP. Metal allergen of the 21st century - A review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Contact Dermatitis.* 2011;64(4):185–95.
9. Bakula A, Lugović-Mihić L, Šitum M, Turčin J, Šinković 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.
10. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repu.* 2007;151(2):333–9.
11. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vukičević Boras V, Biočina-Lukenda D i sur. *Oralna medicina.* Zagreb: Školska knjiga; 2005.

12. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Marušić M, Višnjić D i sur. *Imunologija*. 6 th edn. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
13. Bass JK, Fine H, Cisneros GJ. Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1993;103(3):280–5.
14. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis*. 2009;60(6):339–43.
15. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):422–30.
16. Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(1):71–84.
17. Ohkubo C, Hanatani S, Hosoi T. Present status of titanium removable dentures - A review of the literature. *J Oral Rehabil*. 2008;35(9):706–14.
18. Flatebø RS, Johannessen AC, Grønningsæter AG, Bøe OE, Gjerdet NR, Grung B, et al. Host Response to Titanium Dental Implant Placement Evaluated in a Human Oral Model. *J Periodontol*. 2006;77(7):1201–10.
19. Menezes LM, Campos LC, Quintão CC, Bolognese AM. Hypersensitivity to metals in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2004;126(1):58–64.
20. Pantuzo MCG, Zenóbio EG, Marigo H de A, Zenóbio MAF. Hypersensitivity to conventional and to nickel-free orthodontic brackets. *Braz Oral Res*. 2007;21(4):298–302.
21. Kolokitha OE, Chatzistavrou E. A severe reaction to Ni-containing orthodontic appliances. *Angle Orthod*. 2009;79(1):186–92.
22. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Byrialsen K, Menné T. Release of nickel ions from stainless steel alloys used in dental braces and their patch test reactivity in nickel-



- sensitive individuals. *Contact Dermatitis*. 2003;48(6):300–4.
23. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic reactions to dental materials-a systematic review. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(10):ZE04–9.
  24. Ilhan Kal B, Evcin O, Dundar N, Tezel H, Unal I. An unusual case of immediate hypersensitivity reaction associated with an amalgam restoration. *Br Dent J*. 2008;205(10):547–50.
  25. Torres V, Mano-Azul AC, Correia T SA. Allergic contact cheilitis and stomatitis from hydroquinone in an acrylic dental prosthesis. *Contac Dermat*. 1993;29:102–3.
  26. Mignogna MD, Adamo D, Schiavone V, Ravel MG, Fortuna G. Burning Mouth Syndrome Responsive to Duloxetine: A Case Report. *Pain Med*. 2011;12(3):466–9.
  27. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1987;63(1):30–6.
  28. Zakrzewska JM, Forssell H, Glennly AM. Interventions for the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *J Orofac Pain*. 2003;17(4):293–300.
  29. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(4):562–8.
  30. Lewis AK, Prime SS, Cohen SN. An overview of burning mouth syndrome for the dermatologist. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(2):119–23.
  31. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):539–51.
  32. Bolewska J, Reibel J. T lymphocytes, Langerhans cells and HLA-DR expression on keratinocytes in oral lesions associated with amalgam restorations. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(9):525–8.
  33. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact

- hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(3):291–9.
34. Miller CS, Epstein JB, Hall EH, Sirois D. Changing oral care needs in the United States: The continuing need for oral medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(1):34–44.
  35. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(1):15–21.
  36. Eisen D, Carrozzo M, Sebastian JVB, Thongprasom K. Number V. Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11(6):338–49.
  37. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89–106.
  38. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: Progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(1):32–7.
  39. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):89–107.
  40. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332–54.
  41. Cifuentes M, Davari P, Rogers RS. Contact stomatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):435–40.
  42. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. Biocompatibility of dental materials. *Biocompat Dent Mater.* 2009;1–379.
  43. Wolf F.H, Rateitschak - Pluss M. E RHK. *Parodontologija, stomatološki atlas.* 3 rd. Zagreb: Naklada Slap; 2009.

44. Staehle HJ. Unverträglichkeit gegenüber Dentalmaterialien. Dtsch Arztebl. 2000;49:3344–51.
45. Burgdorf WHC, Plewig G. Who described civatte bodies? J Cutan Pathol. 2014;41(4):340–6.
46. Jorizzo JL, Salisbury PL, Rogers RS, Goldsmith SM, Shar GG, Callen JP, et al. Oral lesions in systemic lupus erythematosus: Do ulcerative lesions represent a necrotizing vasculitis? J Am Acad Dermatol. 1992;27(3):389–94.
47. Neville BM DD. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Falk K, editor. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier;
48. Azzi L, Cerati M, Lombardo M, Pellilli M, Croveri F, Maurino V, et al. Chronic ulcerative stomatitis: A comprehensive review and proposal for diagnostic criteria. Oral Dis. 2019;25(6):1465–91.
49. Johansen J. D, Aalato- Korte K, Agner T, Andersen K. E, Bircher A, Bruze M i sur. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. Contact Dermatitis. 2015;73:195–221.
50. S. FP. Contact sensitisation and allergic contact dermatitis: Immunobiological mechanisms. Toxicol Lett. 2006;162:49–54.
51. Frosch P J KAM. The Duhring chamber: An improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions. Vol. 5, Contact Dermatitis. 1979. p. 73–81.
52. Fischer T MT. Amount of nickel applied with a standard patch test. Contact Dermatitis. 1984;11:285–7.
53. Svedman C, Isaksson M, Björk J, Mowitz M, Bruze M. “Calibration” of our patch test reading technique is necessary. Contact Dermatitis. 2012;66:180–7.
54. Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B F-EM. Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. Contact Dermatitis.

- 2007;56:281–5.
55. Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M, Hauksson I, Pontén A, Bruze M. Comparison of three different techniques for application of water solutions to Finn Chambers®. *Contact Dermatitis*. 2010;63:284–8.
  56. Hamann CP, Rodgers PA, Sullivan KM. Occupational allergens in dentistry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):403–9.
  57. Alanko K, Susitaival P, Jolanki R, Kanerva L. Occupational skin diseases among dental nurses. *Contact Dermatitis*. 2004;50(2):77–82.
  58. Piirilä P, Hodgson U, Estlander T, Keskinen H, Saalo A, Voutilainen R, et al. Occupational respiratory hypersensitivity in dental personnel. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75(4):209–16.
  59. Kanerva L, Lahtinen A, Toikkanen J, Forss H, Estlander T, Susitaival P, et al. Increase in occupational skin diseases of dental personnel. *Contact Dermatitis*. 1999;40(2):104–8.
  60. 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.
  61. Jun Young Lee, Jeong Min Yoo, Baik Kee Cho, Hyung Ok Kim. Contact dermatitis in Korean dental technicians. *Contact Dermatitis*. 2001;45(1):13–6.
  62. Andreasson H, Boman A, Johnsson S, Karlsson S, Barregård L. On permeability of methyl methacrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate and triethyleneglycol dimethacrylate through protective gloves in dentistry. *Eur J Oral Sci*. 2003;111(6):529–35.
  63. Lönnroth EC, Wellendorf H, Ruyter E. Permeability of different types of medical protective gloves to acrylic monomers. *Eur J Oral Sci*. 2003;111(5):440–6.

64. Nakamura M, Oshima H, Hashimoto Y. Monomer permeability of disposable dental gloves. *J Prosthet Dent.* 2003;90(1):81–5.
65. Wrangsjö K, Swartling C, Meding B. Occupational dermatitis in dental personnel: Contact dermatitis with special reference to (meth)acrylates in 174 patients. *Contact Dermatitis.* 2001;45(3):158–63.
66. Lindström M, Alanko K, Keskinen H, Kanerva L. Dentist's occupational asthma, rhinoconjunctivitis, and allergic contact dermatitis from methacrylates. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2002;57(6):543–5.
67. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Allergy caused by acrylics: past, present and prevention. *Curr Probl Dermatol.* 1996;25:86–96.
68. Makela E A, Vaananen V, Alanko K, Jolanki R, Estlander T KL. Resistance of disposable gloves to permeation by 2-hydroxyethyl metacrylate and triethyleneglycol dimetacrylate. *Occup Hyg.* 1999;5:121–129.
69. Spina AM, Levine HJ, Lexington Ky. Latex allergy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(1):5–11.
70. Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X. Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(3):759–68.
71. Themido R BF. Contact allergy to thiurams. *Contact Dermatitis.* 1984;10:251.
72. VanKetel WG. Contact urticaria from rubber gloves after dermatitis from thiurams. *Contact Dermatitis.* 1984;11:323–4.
73. 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.

74. Kimyon RS, Warshaw EM. Airborne Allergic Contact Dermatitis: Management and Responsible Allergens on the American Contact Dermatitis Society Core Series. *Dermatitis*. 2019;30(2):106–15.
75. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: A 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(6):315–22.
76. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;103(SUPPL.):S25.e1-S25.e12.
77. Savage N, McCullough M. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J*. 2005;50(s2):S40–4.
78. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci*. 2008;50(4):377–85.
79. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):3–12.
80. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema - Short version. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2015;13(1):77–85.
81. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–32.
82. Warshaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther*.

2004;17(3):240–50.

83. Veien NK, Larsen PØ, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):882–6.
84. Halling-Overgaard AS, Zachariae C, Thyssen JP. Management of Atopic Hand Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):365–72.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.01.1995. godine u Novoj Gradiški gdje sam pohađala prvi razred u Osnovnoj školi Mato Lovrak te ostale razrede u Osnovnoj školi Ljudevita Gaja, a nakon toga Opću gimnaziju Nova Gradiška .

Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2014.godine.

Tijekom studiranja bila sam dvije godine demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika i Patofiziologija.