

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

КЛИНИКА ЗА БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ

СКОПЈЕ

ЌИРО Б. ИВАНОВСКИ

ЕТИОПАТОГЕНЕТСКИОТ ПРИДОНЕС НА
ПСИХОЛОШКИОТ СТРЕС ВО АФЕКЦИЈАТА
НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА

Докторска дисертација

Скопје, 2000 година

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

КЛИНИКА ЗА БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ

СКОПЈЕ

ЌИРО Б. ИВАНОВСКИ

**ЕТИОПАТОГЕНЕТСКИОТ ПРИДОНЕС НА
ПСИХОЛОШКИОТ СТРЕС ВО АФЕКЦИЈАТА
НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА**

Докторска дисертација

Скопје, 2000 година

Ментор:

Марија Накова
Стоматолошки факултет-Скопје

Членови на комисијата:

Проф. д-р **Марија Накова**
Стоматолошки факултет - Скопје

Проф. д-р **Методи Симоновски**
Стоматолошки факултет - Скопје

Проф. д-р **Вангел Димитровски**
Стоматолошки факултет - Скопје

Проф. д-р **Лилјана Божиновска**
Медицински факултет - Скопје

Н.сop. д-р **Кочо Димитровски**
Медицински факултет - Скопје

Дата на одбрана:

12. 6. 2000 година.

Дата на промоција:

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ - БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ

Се чувствувам должен да укажам на првиот
поштиник кон изработувањето на оваа дисертација и
на својата благодарност на проф. д-р **Марија Накова**
за упатувањето во оваа научна материја. Нејзината
помош беше драгоценa при оформувањето на овој
труд.

Понајаму, би сакал да му се заблагодарам на
проф. д-р **Методи Симоновски** за суѓестивните и насо-
чувањето при работата над дефинитивната верзија,
како и за низа мошне корисни упатувања.

Посебни изрази на благодарност упатувам до
д-р **Кочо Димитровски**, научен соработник на Кате-
драта по Имунологија, и до **Ангелина Филипова**,
клинички психолог на Клиниката за Психијатрија, за
нивните укажувања, без кои дисертацијата не ќе го
имаше овој облик.

Киро Б. Ивановски

ЕТИОПАТОГЕНЕТСКИОТ ПРИДОНЕС НА ПСИХОЛОШКИОТ СТРЕС ВО АФЕКЦИЈАТА НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА

АПСТРАКТ:

Респектирајќи го психодинамскиот пристап за разбирање на болниот и неговата болест, како и сознанијата дека на се поголем број на орални заболувања им се припишува психосоматски карактер ја поставивме целта на овој труд: да се утврди етиопатогенетскиот придонес на психолошкиот стрес во афекцијата на оралната мукозна мембрана преку проследување на психолошки, ендокринолошки и имунолошки параметри кај пациенти со Lichen planus oralis, Stomatitis aphthosa recurrens и Glossitis areata migrans.

За таа цел на Клиниката за Болести на устата и пародонтот при Стоматолошкиот клинички центар во Скопје, проследивме 20 пациенти со ретикуларна форма на Lichen planus oralis, 20 пациенти со ерозивно - улцерозна форма на Lichen planus oralis, 25 пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација и во фаза ремисија) и 25 пациенти со Glossitis areata migrans. Кај сите испитувани пациенти извршивме психолошко тестирање со помош на MMPI - 201 - Minnesota Multiphasic Personality Inventory, а одредуван беше и индексот на интернализација - IR. Одредуван е и серумскиот кортизол, со помош на RIA (radioimmunoassay) методата на Институтот за патофизиологија како и субпопулациите на периферните T-Ly со помош на методата Clusters of differentiation во Републичкиот завод за трансфузиологија. За споредување на добиените резултати формиравме контролна група од 25 испитаници, без анамnestички податоци за претрпени стресни ситуации и без промени на оралната лигавица, кај коишто се спроведени сите претходно наведени испитувања. Добиените податоци се статистички обработени и одредуван е степенот на сигнификантност на разликите помеѓу резултатите добиени кај испитуваните пациенти и контролната група, со помош на Student-овата "t" - дистрибуција. За испитување

на односите помеѓу психолошките, ендокринолошките и имунолошките параметри е користен коефициентот на корелација.

Дијагностичките скали од MMPI - 201 тестот: Hs, D, и Hy кај пациентите со орален Lichen planus и пациентите со афтозен стоматит се статистички сигнификантно покачени ($p < 0,001$) во споредба со вредностите на овие скали кај контролната група. Кај пациентите со афтозен стоматит статистички сигнификантно ($p < 0,001$) е зголемена вредноста на Pt скалата. Со интерпретација на MMPI профилите регистриравме два карактеристични профила на личноста; Hs -D-Hy (карактеристичен кај пациентите со Lichen planus oralis) и D-Hs-Hy-Pt (карактеристичен за пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens). Заседничка карактеристика и на двата профила е соматизацијата како механизам на одговор при пролонгиран емотивен стрес. Кај овие две групи на пациенти IR индексот е со вредност поголема од 1, што покажува тенденција кон соматизација.

Средните вредности на серумскиот кортизол се статистички високо сигнификантно поголеми ($p < 0,001$), кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација и кај пациентите со ерозивно улцерозна форма на Lichen planus, во споредба со вредностите кај контролната група. Кај пациентите со Glossitis areata migrans регистриравме умерено покачување на серумскиот кортизол.

Процентуалната застапеност на CD8 клетките е статистички многу високо сигнификантно поголема ($p < 0,001$) кај пациентите со Lichen planus oralis (и кај двете форми) и кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација. Нивната процентуална застапеност во фаза на ремисија на афтозниот стоматит е сигнификантно поголема ($p < 0,005$).

Застапеноста на Natural killer клетките е статистички многу високо сигнификантно помала ($p < 0,001$) кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на орален Lichen planus и кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација, во споредба со нивната застапеност со контролната група. Кај пациентите со Lichen planus oralis и кај пациентите со афтозен стоматит, статистички високо сигнификантно ($p < 0,001$) е намален и соодносот помеѓу CD4 и CD8 клетките.

Најголем број на значителни корелативни вредности се добиени при корелација помеѓу вредностите на дијагностичките скали HS,D,Hy и вредностите на CD8 и CD16 клетките кај пациентите со Lichen planus oralis и кај пациентите со афтозен стоматит. Овој податок укажува на поврзаност помеѓу психолошките карактеристики на личноста, стресното реагирање и имунолошката реактивност.

Добиените резултати ни дозволуваат да заклучиме дека оралната мукозна мембрата претставува таргет зона каде што психосоцијалниот стрес го манифестира своето дејство, а посредници во оваа релација се ендокриниот и имунолошкиот систем. Пред сè, психосоцијалниот стрес се однесува како провоцирачки фактор за егзацербација на оралните афекции кај коишто постои и генетска predisпозиција.

Клучни зборови: психосоцијален стрес, орална мукоза, MMPI-201 тест, кортизол, Т-лимфоцити.

Kiro B. Ivanovski

**ETIOPATOGENETIC PARTICIPATION OF THE PSYCHOLOGICAL STRESS IN
THE AFFECTION OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE**

Abstract

Considering the psycho-dynamic approach for understanding of the patient and his disease, as well as the knowledge of the psychosomatic character of large number of oral disorders, we established the aim of this study: to evaluate the etiopathogenetic participation of the psychological stress in the affection of the oral mucous membrane, by estimation of psychological, endocrinologic and immunological parameters in patients with Lichen planus oralis, Stomatitis aphthosa recurrens and Glossitis areata migrans.

For that purpose, 20 patients with reticular form of lichen planus oralis, 20 patients with erosive-ulcerous form of Lichen planus oralis, 25 patients with Stomatitis aphthosa recurrens (in exacerbation and remission phase) as well as 25 patients with Glossitis areata migrans were examined. In all patients, psychological testing by use of MMPI-201-Minnesota Multiphasic Personality Inventory was performed, as well as the index of internalisation-IR. Levels of cortisol in the serum were measured with RIA (radioimmunoassay) method, on the Institute for pathophysiology, as well as the subpopulations of the peripheral T-Ly by the use of the Clusters of differentiation method. For comparison of the results, control group of 25 patients was formed, without anamnestic data for stress situations and without oral changes, and all the investigations were performed in the control group, too. The estimated data were statistically evaluated, and the degree of significance between the results in the groups of patients and the control group, was evaluated, by use of the Student-"t" distribution. For evaluation of the correlations between the psychological, endocrinological and immunological parameters, the coefficient of correlation was used.

The diagnostic scale from the MMPI-201 test: Hs, D, and Hy in the patients with oral lichen planus and the patients with aphthous stomatitis are significantly increased ($p < 0,001$), in

comparison with the values in this scales in the control group. In patients with stomatitis aphthosa, the value on the Pt-scale was significantly increased. By the interpretation of the MMPI profiles, we registered two characteristic personal profiles: Hs-D-Hy (in Lichen planus oralis patients) and D-Hs-Hy-Pt (in group of patients with Stomatitis aphthosa recurrens). Main characteristic for both profiles is the somatisation as mechanism of response during prolonged emotive stress. In this two groups of patients, the IR index is with value higher than 1, which indicates the tendention towards somatisation.

The mean values of the cortisol in serum are statistically significantly higher ($p < 0,001$), in the patients with aphthous stomatitis in egzacerbation phase, and in the patients with erosive-ulcerous form of Lichen planus. In patients with Glossitis areata migrans, moderate increase of the serum cortisol was registered.

The percent of the CD8 cells is statistically very significantly higher ($p < 0,001$) in patients with Lichen planus oralis (both forms) and in patients with aphthous stomatitis in egzacerbation phase. Their percentual presence in remission phase of aphthous stomatitis is significantly higher ($p < 0,005$).

The presence of the "natural killer" cells is statistically very significantly smaller ($p < 0,001$) in patients with erosive-ulcerous form of oral lichen planus and in patients with aphthous stomatitis in egzacerbation phase, compared with their presence in the control group. In patients with Lichen planus oralis and aphthous stomatitis, the value of CD4/CD8 cells is statistically highly significantly decreased ($p < 0,001$).

Most of the significant corelative values are present in the corelation of the values of the diagnostic scales Hs, D, Hy and the values of CD8 and CD16 cells, in patients with Lichen planus oralis and the patients with aphthous stomatitis. This indicates the corelation between the psychological characteristics of the person, stress reactions and the immunological reactivity.

Our results allow us to conclude that the oral mucous membrane is a target zone, where the psycho-social stress is manifesting its influence, and mediators in this reaction are the endocrine and immunological systems. Before all, the psycho-sociological stress is acting as provoking factor for exacerbation of the oral affections in cases of presence of genetical predisposition.

Key words: psychosocial stress, oral mucose, MMPI-201-test, cortisol, T-lymphocytes

СОДРЖИНА

Вовед		1
Литературен преглед		6
Цел на трудот		16
Материјал и метод на работа		18
Резултати		28
Дискусија		62
Заклучоци		80
Литература		83

Вовед

ВОВЕД

Англискиот збор stress означува голем притисок, напрегање, напор. Hans Selye во триесетите години од 20-иот век го вовел терминот "stress", којшто се користел во физиката, за да може да го објасни ефектот на долготрајно делување на разни чинители врз живите организми. Според авторот, стресот е општа реакција, односно збир на неспецифични реакции на организмот, на било која потреба за прилагодување кон изменетите услови на надворешната средина, а во функција на одржување на внатрешната хомеостаза. Selye оваа реакција ја нарекол "општ адаптационен синдром" (45).

Секое живо суштество, па и човекот, располага со бројни адаптивни механизми. Тие ја штитат хомеостазата којашто непрекинато ја загрозуваат фактори од надворешната и внатрешната средина. Користењето на овие поединечни адаптивни механизми, специфични во однос на одредени фактори, не се нарекува стрес. Дури откако организмот ќе биде принуден да ги користи сите свои адаптивни, односно одбрамбени механизми, станува збор за стрес односно за општ адаптационен синдром.

Факторите коишто го предизвикуваат стресот се нарекуваат стресори и тие треба да се разликуваат од стресот, односно од стресната реакција. Стресорот и стресот имаат причинско-последична врска и се со строго индивидуални карактеристики. Стресор е секоја ендогена или екзогена покса којашто е во состојба да предизвика стрес. Клиничарите врз основа на брзината на појавата и траењето на стресот, истиот го делат на акутен и хроничен. При акутниот интензивен стрес, понекогаш за само неколку саати, може да дојде до значајни промени во организмот (ерозија на желудникот, ерозија на дебелото црево, хипертензивна криза и др.). Но, од поголем интерес за клиничарите е хроничниот стрес којшто со своето перманентно делување во подолг временски период дава реперкусии врз човековото здравје. За појава на хроничен стрес е потребно долготрајно делување на стресорот. Најмногу се јавува кај индивидуи со депресивно расположение, а најчести стресори се: загриженост, исчекување, протрахиран страв, тага, жалост и др. Како пример се наведува тагата која што го исполнува условот на стресор, само ако трае долго, најмалку два месеци (18).

Стресот предизвикан од психосоцијалните фактори во литературата се дефинира како специфичен сооднос на индивидуата со околината. Стресот и емоциите коишто се поврзани со него на некој начин се испреплетуваат помеѓу себе. Емоцијата е психичка димензија на стресот и станува поинтензивна доколку стресната реакција е појака. Постои голема индивидуална разлика на реагирањето дури и кон исти стресори, па и кон оние со ист интензитет. Поради тоа, со право се истакнува дека стресот е високо персонализиран процес, т. е. процес којшто во голема мерка зависи од психолошките карактеристики на личноста. Имајќи ја предвид единствената и неделива психолошка, социјална и биолошка природа на човекот, стресот најдобро и најточно може да се дефинира како целосен психосоциобиолошки одговор на организмот кон дејството на било кои стресори што ја загрозуваат неговата хомеостаза.

Новиот холистички, мултидисциплинарен и интердисциплинарен пристап во проучувањето на стресот-психоневроендокриноимунологија на стресот којшто почна да се применува последните десетина години, се повеќе ги расветлува сложените процеси во текот на стресот и механизмите со коишто тие се одвиваат.

Холистичкиот биопсихосоцијален модел преку психоневроендокриноимуролошки истражувања овозможи продор во запознавањето на суштината на заболувањата со т. н. "мултифакторска" етиологија кај кои сложените интеракции помеѓу биолошките, психолошките и социјалните чинители можат да бидат одговорни за започнување на болеста, за нејзиниот тек и исход. Со вградување на овој биопсихосоцијален модел во класичниот физиопатолошки модел се повеќе се брише острата граница помеѓу причинските и декланширачките фактори за настанување на болеста.

Голем број на заболувања кои ја афицираат оралната мукозна мембрана остануваат етиопатогенетска енигма и покрај тоа што современата наука и медицина располагаат со бројни совршени методи и техники коишто можат патолошкиот процес да го верифицираат и на целуларно ниво. За целосно разбирање на патогенезата на одредени заболувања понекогаш не е доволно да се разјаснат само биолошките, хистолошките и хистохемиските збиднувања во клетките и ткивата. Честопати треба да се користи и психодинамскиот пристап за разбирање на болниот и неговата болест. Овој пристап подразбира прибирање на информа-

ции за бројни емоции и афективни состојби кои се во прска со предсвесното и несвесното во човекот.

Доколку при постоење на одредена стресна ситуација е возможна отворена акција, ако е дозволено агресивноста да се изрази, ако стресот довел неминувано до борба, тогаш општата енергија на висцералните реакции е добро мобилизирана и таа доведува до растеретување. Меѓутоа кога сето тоа не е можно, односно кога психосоциобиолошките последици се силно изразени и долготрајни и кога постојат и други услови (предиспозиција, делување на одредени специфични и неспецифични чинители), можна е појава на соматски пореметувања или болести, или пак егзацербација на веќе постоечките. Широка е лезезата на болестите кои во својата генеза имаат психосоматска основа: пептичен улкус, бронхијална астма, улцерозен колитис, хипертензија и др.

Проблемот е уште покомплексен кога станува збор за патологијата на стресот и неговите реперкусии врз оралната мукозна мембрана. На фактот дека мукозната мембрана видно се менува за време на емоционалната експресија укажал американскиот лекар Бергман уште во 19-иот век (11).

Preda и сор. (76) врз основа на психолошки испитувања утврдиле дека оралната лигавица има улога на примарна ерогена зона. Од оваа гледна точка таа е екстремно комплексна и вулнерабилна регија, а воедно располага и со силно изразена реактивност кон психичките влијанија. Според овие автори, најчести патолошки состојби во устата со психосоматско потекло се: Stomatitis aphthosa recurrens, Lichen planus oralis и Glossitis areata migrans. Симоновски (85) овие три ентитети ги вбројува во стрес условени афекции на оралната мукозна мембрана и укажува на понагласеното етиопатогенетско учество на стрес влијанијата при овие рекурентно-епизодни орално ткивни афекции.

Тешкотијата во концептот на стресот не се состои во тврдењето дека тој е предиспонирачки фактор за појавата на болест, туку во тврдењето дека емотивниот стрес е "чист" фактор на ист начин како и целуларните и биохемиските дисфункции. Додека не се најдат објективни маркери, концепцијата на емотивниот стрес во релација со заболувањата на меките орални ткива останува недо- волно разјаснета.

Меѓутоа, мултикаузалната етиологија, хроничитетот, епизодното егзацербирање на Lichen planus oralis, Stomatitis aphthosa recurrens и Glossitis areata migrans наведуваат на помислата дека иницијацијата на патолошките збиднувања кај овие три ентитети може да се поврзе со одредени стресни случувања во животот.

Литературен преглед

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Психосоматските етиопатогенетски аспекти најчесто се испитувани кај *Lichen planus oralis*, *Stomatitis aphthosa recurrens*, а поетко кај *Glossitis areata migrans*. Кај овие три ентитети се вршени психолошки тестирања на личноста, испитувани се ендокринолошките и имунолошките параметри, а се со цел да се утврди ефектот на емотивниот стрес врз афекцијата на меките орални ткива. Причината поради која кај овие три орални афекции, особено кај оралниот *Lichen planus* и афтозниот стоматит, се сprovedуваат психонесуроимунолошки испитувања е токму во тоа што снааат во групата на заболувања со "мултифакторска етиологија". Пред да бидат изнесени литературните податоци коишто укажуваат на можната улога на психосоцијалниот стрес врз афекцијата на оралната мукозна мембрана, ќе се навратиме на се уште недоволно разјаснетите етиопатогенетски механизми на *Lichen planus oralis*, *Stomatitis aphthosa recurrens*, *Glossitis areata migrans*.

Оралниот *Lichen planus* зазема важно место во оралната патологија и медицина, како заради субјективните потешкотии коишто ги предизвикува кај пациентите, така и заради можноста од негова малигна алтерација (37). Заболувањето честопати е поврзано со општи нарушувања во организмот какви што се дијабетот, хипертензијата и имунолошки аберации. Одредени медикаменти предизвикуваат на оралната мукоза лихеноидни ерупции коишто клинички и хистолошки се идентични со оралниот *Lichen planus* (35). Но, и локалните иритирачки фактори се вклучуваат во етиопатогенетските механизми кај ова заболување на оралната лигавица. Dimitrovski и соп. (23) извршиле претрага кај 47 пациенти со верифицирана орална форма на *Lichen planus* и констатирале дека предилекциона арса т. н. "зона на иритација" е оралната мукозна мембрана, при што пресвалира букалната мукозна афекција (32 пациенти), и тоа од ретикуларен тип (24 пациенти). Авторите сугерираат правовремена и максимална елиминација на локалните иритирачки фактори, којшто, покрај останатите терапевски процедури, претставува *conditio sine qua non* во превенцијата на малигната алтерација на оваа факултативна пресканцерозна состојба.

Во поново време се фаворизираат генетската предиспозиција и имунопатогенезата на оралниот Lichen planus. Поповска (74), испитувајќи ја имуногенетската асоцираност на ова заболување, ги посочува HLA-антигените A3 и B8 како најфреквентни. Кај истите пациенти биле регистрирани варијации во хуморалната и саливарната концентрација на имуноглобулините, значително зголемени вредности на CIK и умерен пораст на В-лимфоцитите. Врз основа на ваквите резултати, може да се претпостави дека во имунопатогенезата на Lichen planus oralis хуморалниот имунолошки одговор е повеќе изразен.

Jontell и сор. (44) при испитувањето на застапеноста на маст-клетките во биоптичен материјал, земен од пациенти со орален Lichen planus, забележале статистички сигнификантно поголема застапеност на овие клетки во споредба со нивната застапеност во здрава мукоза. Авторите сметаат дека мастоцитите го потенцираат вклучувањето на лимфоцитните субпопулации во субепителниот инфилтрат.

Becker (4) укажува дека во инфилтратот кај пациенти со орален Lichen planus доминираат мононуклеарни клетки. Поголем дел од тие клетки се Т-лимфоцити, што сугерира дека клеточно посредуваните имунопатолошки механизми се вклучени во патогенезата на ова заболување. Kilpi (52) смета дека CD8 (suppressor/citotoxic) клетките се одговорни за клеточните општетувања коишто настануваат во лезиите кај пациентите со орален Lichen planus.

Кај афтозниот стоматит како етиолошки чинители се посочуваат: наследство, ендокрината дисрегулација, трауми, бактеријска инфекција, психолошки фактори, алергија, автоимуни механизми и болести на дигестивниот тракт. На неутропенијата како причина за појавата на афтозните лезии укажува Scully (81), додека пак Gratlan (32) приоритет им дава на заболувањата на дигестивниот тракт. Феродефицитот, дефицитот на фолна киселина и витамин B12 се дванасти почесто застапени кај пациенти со PAC (рекурентен афтозен стоматит) во споредба со пациенти коишто го немаат ова заболување (92). Haisraeli (33) во своето истражување регистрирал дека кај 70% од пациентите со афтозен стоматит е присутен дефицит на тиамин (витамин B1). Во литературата многу почесто се застапени податоци за имунопатолошките аспекти на Stomatitis aphthosa recurrens.

Накова и сор. (69) ја испитувале активноста на лизозимот во плунка од болни со рекурентен афтозен стоматит и забележале негово сигнификантно намалување во фаза на егзацербација на заболувањето. Овие резултати им дале за право на авторите да заклучат дека при РАС доаѓа до намалување на локалниот имунитет на оралната лигавица со што се губи нејзината бариерна функција и во такви услови таа претставува *locus minoris resistance* за секој провоцирачки фактор којшто многу лесно го манифестира своето патолошко дејство. Литературните податоци за варијациите во вредностите на серумските и саливарните имуноглобулини прилично се контроверзни. Brody и Silberman (13) кај пациенти со афтозен стоматит регистрирале намалено ниво на серумскиот IgA. Сосема спротивни резултати добиле: Лазаревска (57) - регистрирала зголемување на протеинските фракции на IgA и IgG во плунка; Хазанова (36) и Orlov (70) - регистрирале зголемување на нивото на серумските имуноглобулини.

Pedersen (73) укажува на фактот дека испитувањата на крвта од периферната циркулација, односно на субпопулациите на Т-лимфоцитите, упатуваат на постоење на општа нерамнотежа во имунорегулацијата кај пациентите со афтозен стоматит. Landesberg (56) се согласува со овој став а го потврдува со намалениот сооднос на CD4/CD8 клетките, за којшто смета дека се должи на намалување на бројот на CD4 клетките за време на акутната фаза од заболувањето. Според Kayavis (49), пак, намалениот сооднос на CD4/CD8 клетките се должи на намалувањето на бројот на CD4 клетките, како и на зголемување на CD8 клетките во периферната циркулација. Sun (89) ја испитувал Natural killer активноста кај 35 пациенти со афтозен стоматит и 46 контролни субјекти и дошол до сознание дека активноста на овие клетки е намалена кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација на заболувањето.

Во нашето испитување на имунолошкиот статус кај 25 пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија на заболувањето регистриравме намалени нивоа на серумските имуноглобулини A, G и M и на саливарниот имуноглобулин A; зголемено ниво на циркулирачките имунокомплекси во серум и CD8 клетки во периферната циркулација; како и намален сооднос на CD4/CD8 клетките (Ивановски 39). Добисните резултати покажаа

дека во имунопатогенезата на автозониот стоматит перзистира постојано, но умерено пореметување на имунорегулацијата.

Glossitis areata migrans, или како уште се нарекува географски јазик, главно се јавува во детска возраст, но често го забележуваме и кај возрасната популација. Како етиолошки фактори за ова заболување се спомнуваат алергијата предизвикана од нутритивни агенси, крвни дискразии, особено анемијата, гастроинтестинални заболувања, како и локални иритации. Бидејќи често се јавува во склоп на одредени развојни апомалии, и наследството се зема како можен етиолошки фактор (3,25). Белазелкоска и сор. (5) проследице 16 пациенти со клиничка дијагноза Lingua geographica. Авторите регистрирале кај 13 пациенти некое општо нарушување во организмот (анемија, хипергликемија, псоријаза, ...), а само кај 4 пациенти присуство на локални иритации. Врз основа на овие резултати авторите констатирале дека Lingua geographica е последица на општо нарушување на организмот и дека не е израз на локално надразнување.

Пациентите со Lichen planus oralis, Stomatitis aphthosa recurrens и Glossitis areata migrans во анамнестичките податоци, речиси, секогаш ја поврзуваат егзацербацијата на заболувањето со некои стресни психосоцијални доживувања во секојдневниот живот. Се појасно станува дека, веројатно, нема органски систем или хомеостатски одбрамбен механизам, којшто *in vivo* не е под влијание на интеракциите на бихевиоралните и физиолошките збиднувања. Секако дека и оралната лигавица не е исклучок од ова правило. Особено е тешко да се издвојат и да се класифицираат сите орални афекции кои што се асоцирани со психолошкиот стрес.

Preda и сор. (76) ја предлагаат следната класификација според која промените на оралната лигавица условени од психолошкиот стрес можат да се класифицираат во 4 групи: орална патологија со психосоматско потекло (Lichen ruber planus, Glossitis areata migrans, Eritema exudativum multiphorme, Pemphigoid); орални афекции при кои што емотивниот стрес е предиспонирачки фактор (Stomatitis aphthosa recurrens, Gingivitis necroticans ulcerosa); орална патологија која што е резултат на неурогени стрес навики (леукоплакија, трауматска хиперкератоза и абразија на забите); орални симптоми од неурогено потекло кај пациенти со психички проблеми (Glossodinia, Xerostomia).

Mineman (67) ја испитувал поврзаноста помеѓу карактеристиките на личноста, психичкиот стрес и промените коишто се јавуваат на меките делови на оралниот кавум. Податоците што ги добил укажуваат на можната асоцираност помеѓу гингивалната инфламација а особено мекоткивната патологија и анксиозноста кај војничката популација во периодот на обуката (период кога војниците се изложени на поголеми психофизички оптеретувања).

Со користење на CMI (Cornell Medical Index) тестот (31) споредувана е психичката конституција на пациенти со орален Lichen planus и испитаници од контролна група. Резултатите покажале значителна разлика помеѓу испитуваната група и контролната група, односно пациентите со Lichen planus биле психички значително пооптеретени, кај нив клиничкото влошување на болеста е поврзано со одредени стресни случувања во животот. Colella и сор. (20) сметаат дека етиологијата на Lichen planus oralis е поврзана со Т-лимфоцитна автоимунa реакција. Оваа реакција се развива кај индивидуи со специфична генетска конституција (HLA-DR), како и со специфична психичка конституција (повисоки вредности на HAS-Hamilton anxiety scale и HDS-Hamilton depression scale). Авторите кај 16 испитувани пациенти со Lichen planus oralis забележале повисок скор на HAS и HDS скалите во однос на контролната група.

Andreasen (2) при спроведеното испитување кај 115 пациенти со орален Lichen planus регистрирал историја на стресни животни случувања кај 49% од испитаниците. Во друга студија е регистриран помал процент (22% од 366 испитани) на пациенти со Lichen planus oralis коишто заболувањето го поврзуваат со стресни животни искуства (54). Lowental (59) укажува дека постресни животни настани биле присутни кај пациентите со ерозивна форма на ова заболување, отколку кај пациентите со ретикуларна форма, но во однос на депресијата не постоеле разлики помеѓу двете групи на пациенти. Puchalski и Szlendak (77) кај пациенти со Lichen planus oralis регистрирале автоагресивност, чувство на вина, сомнителност и тенденција да реагираат со неуротска анксиозност. Овие карактеристики на личноста кај пациентите биле открити со помош на психолошко тестирање. Некои автори (21, 22) сугерираат психотерапија како терапевска поткрепа на класичната терапија на Lichen planus.

Sircus (86) испитувал 55 пациенти со афтозен стоматит и забележал дека кај 41% од нив улцерите се асоцирани со високиот пораст на психолошкиот стрес. Ова тврдeње е во корелација со блиската врска помеѓу менталниот стрес и рекурентните афтозни лезии кај 50% жени и 33% мажи од вкупно испитаните 55% со РАС. Осумнаесет од пациентите во оваа студија наведуваат неколку психички карактеристики какви што се хроничната анксиозност, неурозата, борбеноста, напрегнатоста и претераната грижа. Двојно слепа проба, кај 20 пациенти со РАС и позитивна историја на анксиозност, покажала дека користење на антидепресивна терапија ефективно ги редуцира улцерите (93).

Епидемиолошката студија (28) спроведена на 415 жени, со користење на прашалник, покажала дека не постои асоцијација помеѓу степенот на анксиозност и РАС. Дека емотивниот стрес има улога и во етиологијата на *Glossitis areata migrans* укажуваат Белазелкоска (5), Redman (78) и Smit (87).

Еден тест којшто често се применува за определување на психолошките карактеристики на личноста е MMPI (Minnesota Multiphase Personality Inventory). На овој тест биле подвргнати пациенти со пародонтопатија. Дијагностичките скали на хистерија и хипохондрија покажале значајна корелација со тежината на пародонталната болест. Овие два скорa се карактеристично повисоки на MMPI-тестот кај психосоматските пациенти (26).

Со цел да го утврдиме ефектот на психофизичкиот стрес врз меките орални ткива кај регрутите во текот на приспособувањето на војничкиот начин на живеење и во текот на поинтензивна обука во теренски услови, во едно поранешно истражување прегледавме 110 војници и психолошки ги тестиравме со помош на MMPI-201 тестот. Прегледот беше спроведен во три наврати: прв пат непосредно по доаѓањето на регрутите во АРМ; втор пат еден месец по доаѓањето во АРМ; трет пат непосредно по враќањето на војниците од обука во теренски услови. Од сите орални промени коишто беа регистрирани кај војниците само мигрирачкиот глосит и трауматската хиперкератоза процентуално беа позастапени при поинтензивен психофизички стрес. Кај регрутите со вакви промени скоровите на хипохондрија, депресија, хистерија и психастенија беа сигнификантно повисоки. Врз основа на добиените резултати заклучивме дека оралната му-

коза како извонредно чувствителна зона е подложна на психичкиот стрес (Ивановски 40).

Според Gidon (29) последиците од стресот преку автономниот нервен систем даваат одраз врз гингивалното ткиво и врз другите делови на оралната слузокожа. Устата претставува важно место каде што можат да се манифестираат потенцијалните ефекти на психосоцијалниот стрес којшто предизвикува дисфункции на имунолошкиот систем што последично ја провоцира иницијацијата или егзацербацијата на болеста. Трансмитерите и хормоните ослободени после психичкиот стрес можат да го модифицираат имунолошкиот одговор. Модулацијата на имунолошкиот одговор настанува преку автономниот нервен систем, хипоталамоадrenalната оска и екстраадrenalните патишта (24). Иmunите клетки можат да бидат под влијание на хормони, неуротрансмитери и обратно имуните продукти какви што се лимфокините и монокините делуваат врз ендокрините, автономните и централните механизми (6).

Shanon и сор. (82) ја испитувале можната релација помеѓу стресот, уринарната стероидна екскреција и улцеронекрозниот гингивит кај 474 војници. Испитаниците биле поделени во 6 групи: слабо назначен гингивит, умерен гингивит, изразен гингивит, пародонтопатија, улцеронекрозен гингивит и контролна група. Екскрецијата на 17-хидроксикортикостероидите била најголема кај групата на испитаници со улцеронекрозен гингивит, но сепак, тоа зголемување не било статистички значително. Евидентно зголемување на 17-хидроксикортикостероидите кај испитаници во тек на акутен емотивен стрес регистрирале Marpin и Bell (62).

Cogen и сор. (19) го испитувале влијанијето на психосоцијалните фактори врз имуносупресијата кај 35 пациенти со акутен улцеронекрозен гингивит и 35 контролни испитаници. Во споредба со контролната група пациентите со улцеронекрозен гингивит ги имале следните карактеристики: поголем степен на анксиозност, поголем скор на депресија и психопатска девијација на MMPI-тестот, поголема магнитуда на стресни животни случувања, зголемено ниво на серумски кортизол, намалена лимфоцитна пролиферација и намалена полиморфонуклеарна леукоцита и фагоцитоза. Овие резултати ја потврдуваат хипотезата дека емотивниот стрес се јавува како предиспонирачки фактор во експресијата на пое-

дини орални афекции, додека пак, ендокринологите и имунолошките одстапувања посредуваат во релацијата емотивен стрес - орални заболувања.

Moulton (68) смета дека стресот ја модифицира питуитарната функција, последично доаѓа до промени во метаболизмот на јаглените хидрати и калциумот а тоа пак доведува до промени на оралните ткива. Ослободените гликокортикоиди по некое стресно животно случување, доведуваат до изменет одговор на оралните ткива кон бактериските токсини. Елевираниот кортизол предизвикува изменета леукоцитна функција. Mayer (61) и Cogen (19) укажуваат дека ослободените гликокортикоиди во текот на емотивниот стрес доведуваат до депресија на хемотаксата на полиморфонуклеарите и до редуцирана пролиферација на лимфоцитите.

Borisenko (12) го анализира ендокриниот одговор на организмот кон стресот и дошол до следните сознанија: стресниот стимулус се пренесува до мозочниот кортекс и понатаму до лимбичниот систем, којшто ги пренасочува емоционалните информации до хипоталамус чијашто примарна задача е да ја регулира хомеостазата. Неуросекреторните клетки на хипоталамус се стимулирани и ослободуваат мали неуропептиди коишто патуваат до хипофизата и до другите делови од мозокот, при што го модулираат ослободувањето на хормони, каков што е АСТН, а тој, пак го засилува ослободувањето на потентни активни кортикостероиди од кората на надбубрежната жлезда. Хипоталамусните неурони истовремено ја зајакнуваат активноста на гранките на симпатикус од автономниот нервен систем предизвикувајќи секреција на катехоламини (адреналин и норадреналин) од надбубрежната жлезда. Кортикостероидите и катехоламините ја смалуваат ефикасноста на имунолошкиот систем по пат на инхибиција на макрофагите и лимфоцитите, а како резултат на тоа доаѓа до зголемена чувствителност на организмот кон болест.

Научните студии од интердисциплинарен карактер какви што се психоендокриноимунолошките, се обидуваат да ја разјаснат врската помеѓу психосоцијалните фактори и заболувањата на меките орални ткива (50, 51, 61, 68). Во нив се укажува дека ексцесивниот стрес и психолошкиот одговор кон него ја менуваат одбрамбената способност на домаќинот и ја зголемуваат можноста за појава на одредени орални заболувања, особено на оние коишто се здружени со имунопато-

лошки механизми, какви што во основа се: Lichen planus oralis и Stomatitis aphthosa recidivans. И кај едното и кај другото заболување, регистрирани се промени во имунолошкиот одговор на организмот коишто се карактеристични за имунолошката реактивност изменета под дејство на емотивниот стрес. Промените главно се однесуваат на клеточниот имунолошки одговор чијашто модификација и настанува под дејство на психички стресни случувања.

Во психоендокриноимунолошкото испитување кај 25 пациенти со афтозен стоматит извршивме психолошко тестирање со помош на MMPI-тест, го одредувавме серумскиот кортизол како и застапеноста на Т-лимфоцитните субпопулации во периферната крв. Резултатите покажаа зголемени вредности на Hs, D, Hy и Pt скалите од MMPI-тестот, покачено ниво на кортизолот како и на CD8 клетките, а застапеноста на CD16 (Natural killer) клетките како и соодносот на CD4/CD8 клетките беа намалени. Врз основа на овие резултати заклучивме дека емотивните конфликти, психичката тензија и анксиозните состојби остваруваат влијание врз оралната лигавица што се презентира со експресија на афтозни лезии, а како посредници на ова влијание се јавуваат неуроендокриниот и имунолошкиот систем (Ивановски 41).

Eversole (27) врз основа на патохистолошка анализа дошол до заклучок дека Т-клеточно поврзаната преосетливост е застапена во патогенезата на афтозниот стоматит и Lichen planus oralis.

Kiecolt-Glaser (50) кај студенти од Медицински факултет со висок скор на стресни доживувања (во периодот на завршните испити) регистрирал намалено ниво на Natural killer клетките и нивна намалена активност. Kameny (46) ја одредувал пропорцијата на CD4/CD8 клетките, кај пациенти со рекурентни херпес инфекции и повисок степен на емотивни стрес искуства, и забележал дека оваа пропорција е намалена што укажува и на намален имунолошки одговор. На поврзаноста помеѓу психолошкиот стрес, намалената Natural killer активност и намалената пропорција CD4/CD8 укажуваат Irwin (42) и Kaplan (47).

Цел на шрудой

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Респектирајќи го актуелниот стручно-научен тренд, кој укажува на есенцијалната улога на психодинамскиот пристап за разбирање на болниот и неговата болест, како и сознанијата дека на се поголем број на орални заболувања им се припишува психосоматска димензија ја поставивме целта на дисертациониот труд:

- да се утврди етиопатогенетскиот придонес на психолошкиот стрес во афекцијата на оралната мукозна мембрана преку проследување на психолошки, ендокринолошки и имунолошки параметри кај пациенти со Lichen planus oralis, Stomatitis aphthosa recurrens и Glossitis areata migrans, што ќе резултира и во формирање на наши сопствени, оригинални сознанија за нивната можна партиципација во формирањето на т.н. психосоматски условен орално ткивен синдром.

Материјал и метод на работа

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

За реализација на поставената цел на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Стоматолошкиот клинички центар во Скопје се проследени 40 пациенти со поставена дијагноза Lichen planus mucosae oris, 25 пациенти со Stomatitis aphthosa recidivens и 25 пациенти со Glossitis areata migrans. Дијагнозата е поставувана врз основа на:

- темелно земена анамнеза при што се акцентирани одредени стресни животни збиднувања и емотивни проблеми кај индивидуата,
- субјективни симптоми и
- објективен наод.

Пациентите со Lichen planus oralis се поделени во две групи:

1-та ја сочинуваа 20 пациенти со ретикуларна форма на Lichen planus oralis.

2-та ја сочинуваа 20 пациенти со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis.

Испитуваните пациенти со Stomatitis aphthosa recidivens се проследени во два наврата. Првпат во фазата на егзацербација на заболувањето, а вторпат, по санација на афтозните лезии со соодветно применетата терапија, односно во фазата на ремисија.

За евалуација на психолошките параметри кај сите пациенти е користен:

-Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-201)-скратена верзија за испитување на психолошките карактеристики на личноста и психијатрискиот морбидитет(90).

MMPI-201 е мултидимензионален "тест" на личноста од типот на прашалник. Во оригинална верзија се состои од 566 ајтеми (констатации), коишто генерално можат да се разделат на 26 тематски целини: општа здравствена состојба; неуролошки пореметувања; симптоми поврзани со кранијалните нерви; сензорни, моторни и пореметувања на автономниот нервен систем; физиолошки пореметувања; семејни и брачни проблеми; професионални и образовни прашања; сексуални, религиозни, политички и социјални проблеми; манични, депресивни и афективни одговори; опсесивно-компулзивни симптоми; пореметување

во мислењето; и маскулини и феминини интереси. Верзијата која е стандардизирана на нашата популација се состои од 201 ајтема, а одговорите (точно-неточно) на овие ајтеми можат да бидат индикативни за една или повеќе од вкупно 11 скали коишто го сочинуваат MMPI-201. Првите три скали се контролни или т.н. скали на “валидност” и се користат за проверка на испитаникот и неговата спремност за ваков вид на испитување, односно за определување на степенот на доверба на добиените резултати.

L- или скала на лага, ја оценува можноста испитаникот да ги фалсификува одговорите, односно да го бира секогаш оној одговор кој ќе го прикаже во социјално поприфатлива положба.

F- скала. Висок скор на оваа скала е последица на неразбирање на тестот, неадекватна администрација на тестот, немотивираност за испитување, конфузно мислење или бизарно одговарање коешто се сретнува при психози.

K- скала. Оваа скала го евидентира потиснувањето, односно одбраната од експресија на патологијата. Висок скор на оваа скала означува добра контрола и сочувани механизми на одбрана.

Останатите 8 се дијагностички скали и со нив се добиваат одредени дијагностички категории.

Hs- скала или скала на хипохондрија се однесува на нарцизмот на телото и претставува мерило за абнормална загриженост за телесните функции. Ваквите личности имаат долга историја на пренагласување на своите проблеми и барање на симпатија.

D- скала или скала на депресија го регистрира клинички условениот комплекс од симптоми коишто го сочинуваат депресивниот синдром. Испитаници со висок скор на оваа скала се со ниска емоционална енергија, со чувство на бескорисност и неспособност со оптимизам да гледаат на иднината.

Hu- скала. Оваа скала на хистерија ја покажува склоноста кон конверзен начин на реагирање. Висок скор на оваа скала укажува дека личноста има епизодни атаки на слабост, несоница, специфични главоболки и повраќање. Тоа се незрели индивидуи склони кон егзибиционизам. Поради превртливоста и

можноста од разубавување на сликата за себе, како и поради полиморфните симптоми кај овие личности, Ну скалата е најмалку сигурна.

Pd- скала, е скала на психопатска девијација, незрелост, импулсивност и асоцијално однесување. Испитаниците со спомнатите карактеристики најчесто остануваат незабележани во својата средина, но понекогаш можата да реагираат на прав психопатски начин со асоцијални и антисоцијални постапки.

Pa- скала, е скала на параноја, хостилност и сензитивност. Базира на карактеристичните одговори на испитаниците, од коишто се забележува: сомнеж, зголемена чувствителност и илузии на прогонување со или без експанзивен егоизам. Одредена доза на хиперсензитивност при социјална комуникација се забележува кај голем број на неуротичари, дури и кај "нормални личности". Но висок скор на оваа скала главно е знак на патолошка склоност кон параноидна интерпретација на реалноста.

Pt- скала или скала на психастенија (анксиозност, опсесивно мислење), базирана е на карактеристичните одговори на испитаниците коишто се со ниско ниво на способност и интенционалност, како и со губиток на витална енергија и ефикасност.

Sc- скала, е скала на шизофренија којашто ги квантифицира конфузното мислење и бизарноста на одговорите. Шизофрените индивидуи имаат субјективно доживување на реалноста која што ја интерпретираат во согласност со својот аутистички логистички систем.

Ma- скала. Висок скор на оваа скала е карактеристичен за индивидуи коишто физички и психички се многу активни, инаку вистинска манична личност не е во состојба да го заврши испитувањето.

Конечната одлука, за валидноста на тестот и можноста за негова интерпретација, зависи од вредностите на контролните скали. Тестот е валиден ако на:

L- скалата скорот Т не е над 70

F- скалата скорот Т не е над 80

K- скалата скорот Т не е над 70

Кај сите испитаници е одредуван и IR (Internalization Ratio) индексот (91):

$$IR = (Hs + D + Pt) / (Hy + Pd + Ma)$$

Количникот што при тоа се добива го индицира статусот на емоционалната контрола, односно тенденцијата кон "acting-out" со теоретска вредност 1,00. Пониска вредност од 1,00 укажува на лоша контрола и директно и отворено манифестирање на емоционалните потешкотии, додека пак повисоки вредности од 1,00 укажуваат на склоност кон интернализација на проблемите и соматизација.

Резултатите ги интерпретираше клинички психолог на Клиниката за психијатрија при Медицинскиот клинички центар во Скопје.

Кај сите пациенти е одредуван кортизол во серум со помош на RIA (radioimmunoassay) методата (17). Крвта за одредување на серумскиот кортизол е земена со венепункција од кубиталната вене во предпладневните часови. Ова испитување е реализирано на Институтот за патофизиологија, при Медицинскиот факултет во Скопје.

ПРОЦЕДУРА ЗА ДИРЕКТНО МЕРЕЊЕ НА КОРТИЗОЛ ВО СЕРУМ

20nl од стандардот и примероците се испитуваат во соодветно обележани туби. Се додава 50nl од ¹²⁵I-cortisol на секоја туба (и на Т тубата). Секоја туба се меша нежно со Vortex-тип миксер и се покрива со пластичен филм. Инкубацијата е 2 часа на 37 степени С. Откако ќе се исталожи течноста во секоја туба, се притиска главата на тубата врз апсорбциона хартија (освен Т тубата). Се мие еднаш со 1мл дестилирана вода и се протресува со рака. Тубите се празнат, се притискаат силно на апсорбционата хартија и се оставаат да стојат отворени надолу 2-3 минути (освен Т тубата). Се мери преостанатата радиоактивност на тубите со гама сцинтилационен бројач калибриран за ¹²⁵јодин.

Принципот на оваа метода е базиран на конкуренција помеѓу маркираниот кортизол и кортизолот содржан во стандарди кои се испитуваат со фиксирање за

антителата содржани во затворени туби. После инкубацијата неповрзаниот маркер лесно се отстранува со миење. Нивото на маркиран кортизол поврзан со антителата е обратнопропорционален со нивото на немаркираниот кортизол кој го има во примерокот. Нормалните вредности на кортизол во серум се 150-550 nmol/l.

Проследени се и промените во имунолошката реактивност на целуларниот имунитет преку одредување на T(CD3)Ly и B(CD19) лимфоцитите како и нивото на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити: CD4-хелпери, CD8-супресори/цитотоксични и CD16-Natural killer-клетките. Спомнативе имунолошки параметри се одредени со т.н. Clusters of differentiation метода на индиректна имунофлуоресценција (88), во Републичкиот завод за трансфузиологија во Скопје, а крвта за нивното одредување е земена со венепункција од кубиталната вена. Кај сите пациенти е одредена и пропорцијата на CD4/CD8-клетките.

ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА ЛИМФОЦИТНИ СУБПОПУЛАЦИИ (CD МАРКЕРИ)

Субпопулациите на Т-лимфоцитите, како и оние на В-лимфоцитите, можат да се определат со т.н. Clusters of differentiation (CD) маркери. Користена е методата на индиректна имунофлуоресценција. Тест постапката е следната:

- на 50 микролитри лимфоцитна суспензија (5000/mm³) се додава 5 микролитри моноклонално антитело и по инкубација од 30 минути на 4 степениС се пере со ФП, 7 минути/1500 вртења на 4 степени С.

- супернатантот се отфрла и на лимфоцитниот талог се додава 5 микролитри антитела маркирани со флуорохром. Се променува и се инкубира 30 минути на 4 степениС во темно, па повторно се пере со истиот пуфер под исти услови.

- се отфрла супернатантот, а клеточниот талог се промешува и поставува на предметно стакло и се чита со флуоресцентен микроскоп (веднаш или со правење траен препарат по 4 или 18 часа до 7 дена). Се бројат вкупните клетки и флуоресцентните во сооднос, па се добива процент на соодветните маркери.

-нормални вредности за $CD3=65\pm10\%$; $CD4=40\pm10\%$; $CD8=26\pm9\%$;
 $CD16=15\pm7\%$; $CD19=15\pm5\%$

За споредување на резултатите од испитуваните пациенти е оформена контролна група од 25 испитаници без патолошки промени на оралната мукозна мембрана и без анамнестички податоци за претрпена стресна животна ситуација или емотивни проблеми. Испитаниците од контролната група се подвргнати на истите психолошки, ендокринолошки и имунолошки испитувања.

Резултатите за вредностите на контролните и дијагностичките скали од MMPI-201 тестот, на серумскиот кортизол, на субпопулациите на Т-лимфоцитите и на соодносот на $CD4/CD8$ клетките се споредувани со вредностите добиени кај контролната група. Кај пациентите со афтозен стоматит, споредувани се и резултатите добиени во фаза на егзацербација со резултатите добиени во фаза на ремисија на заболувањето. За овие вредности и од испитуваната и од контролната група се пресметувани: средни големина ($\bar{X}$), стандардни девијации (SD) и стандардни грешки (Se) по следните формули:

$$\bar{X} = \frac{\sum a}{n}$$

a = поединечни резултати

n = бројот на случаите во секоја група

$\bar{X}$ = средна големина

$$SD = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

d = ја означува разликата помеѓу поединечните резултати и средната вредност

Σd^2 = го означува збирот на разликите помеѓу поединечните резултати
и средната вредност

SD = стандардна девијација

$$Se = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

SD = стандардна девијација

n = број на поединечни случаи во секоја група

Se = стандардна грешка.

Сигнификантноста на разликите на вредностите е одредувна преку Student-овата "t"-дистрибуција (14), а соодветната "t" вредност е пресметувана по формулата:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{SD\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$$

$$SD\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = \sqrt{\frac{n_1 SD_1^2 + n_2 SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}$$

$\bar{X}_1$ = средна аритметичка големина на една група,

$\bar{X}_2$ = средна аритметичка големина на другата група,

SD₁ = стандардна девијација на едната група,

SD₂ = стандардна девијација на другата група,

n₁ = вкупен број на индивидуални големина на едната група,

n₂ = вкупен број на индивидуални големина на втората група.

Добиените "t" вредности, во зависност од вредноста на степенот на слобода (df), која се пресметува по формулата: $df = n_1 + n_2 - 2$, се споредувани со вредностите за "t" дадени во Appendix V од книгата на Croxton, од каде се отчитува степенот на сигнификантност (P) на разликите на вредностите помеѓу испитуваните групи (0,90-0,001), при што за степенот на сигнификантност се користени додатни статистички симболи (0-несигнификантна, • слабо сигнификантна, * умерено сигнификантна, ** високо сигнификантна и *** многу високо сигнификантна разлика на вредностите).

За испитување на односите помеѓу психолошките, ендокринолошките и имунолошките параметри е користен коефициентот на корелација (66). Поради карактерот на бележите (параметрите) при анализа на податоците е користен коефициентот на корелација за негрупирани примероци. Коефициентот на корелација се пресметува по следната формула:

$$R = \frac{C_{xy}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

C = коваријанса

x = еден испитуван параметар

y = друг испитуван параметар

Коваријансата се пресметува по следната формула:

$$C_{x \cdot y} = \frac{\sum x \cdot y}{N} - \bar{X} \cdot \bar{Y}$$

N = број на испитаници

$\bar{X}$ = аритметичка средина на еден испитуван параметар

$\bar{Y}$ = аритметичка средина на друг испитуван параметар.

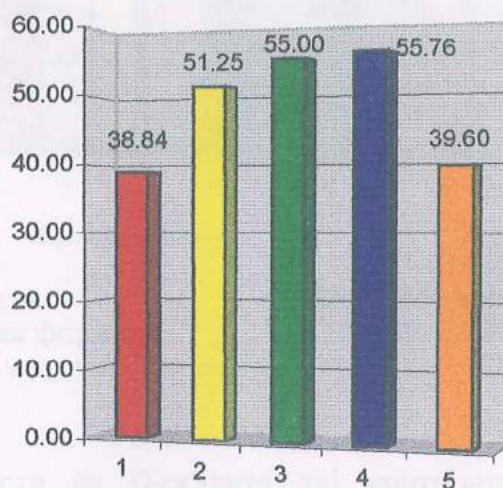
Вредностите на коефициентот на корелација варираат помеѓу -1 и $+1$. Колку вредноста е поблиску до $+1$, врска помеѓу испитуваните параметри е појака (позитивна корелација) а колку вредноста е поблиску до -1 , врска помеѓу испитуваните параметри е послабо изразена. Вредноста $+1$ означува сигурна јака зависност; вредноста -1 покажува сигурно јака негативна зависност; вредноста 0 означува дека помеѓу испитуваните параметри нема никаков однос, никаква врска.

Резултатите се прикажани графички и табеларно.

Резултати

На графиконите кои ќе следат прикажани се аритметичките средни вредности за секоја дијагностичка скала од ММРІ-201-тестот кај контролната група и испитуваните групи. Со графикони се прикажани и групните ММРІ-профили за секоја испитувана група споредена со групниот ММРІ-профил кај контролната група, како и вредностите на IR(Internalization ratio) индексот кај контролната и испитуваните групи. На табелите се презентирани средните вредности за: кортизолот, T(CD3)Ly, CD4клетките, CD8клетките, CD16клетките, B(CD19)Ly и соодносот помеѓу CD4 и CD8 клетките. Истовремено се прикажани стандардните девијации, стандардните грешки и сигнификантноста на разликите помеѓу контролната и испитуваните групи. Вредностите на коефициентот на корелација коишто се добиени со корелирање на одделни параметри во рамките на една група, нумерички се прикажани на табели, а за позначителните корелации се направени и графички прикази.

Графикон бр.1.
ВРЕДНОСТИ НА HS (ХИПОХОНДРИЈА) СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ



Леџенда:

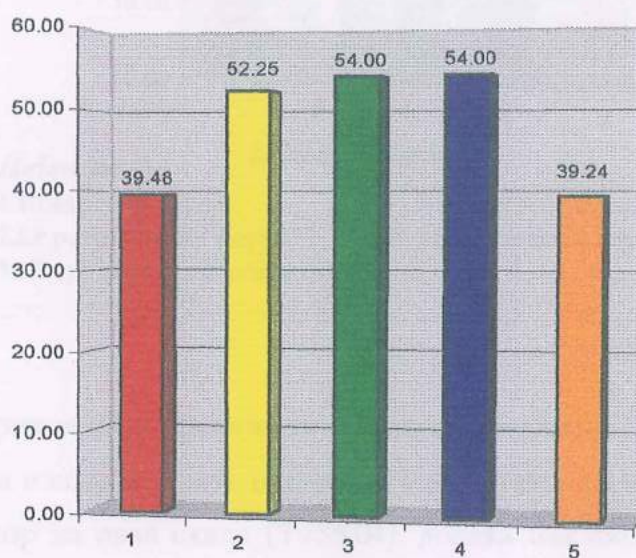
Дијагностичка скала

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. Контролна група | 4, Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5, Glossitis atata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

На графикон 1 се прикажани средните вредности на Hs-скалата кај контролната група и испитуваните групи. Од графиконот се забележува дека Hs-скалата има највисоки вредности кај пациентите со афтозен стоматит ($T=55,76$), кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis ($T=55,00$) и кај ретикуларната форма на Lichen planus oralis ($T=51,25$). Кај пациентите со Glossitis areata migrans Hs-скорот изнесува ($T=39,60$) и оваа вредност е приближно иста со вредноста на Hs-скалата кај контролната група ($T=38,84$).

Графикон бр.2.
ВРЕДНОСТИ НА (D) ДЕПРЕСИЈА СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ



Леџенда:

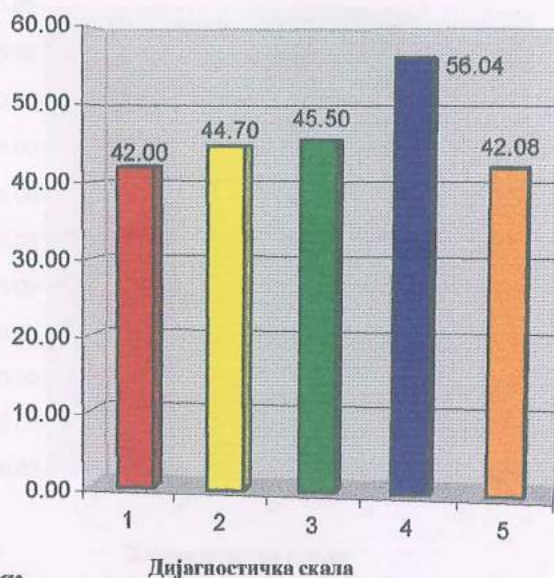
1. Контролна група
2. LP ретикуларна форма
3. LP ерозивно-улцерозна форма

- 4, Stomatitis aphthosa
- 5, Glossitis areata migrans

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Средните вредности на D-скалата кај контролната и испитуваните пациенти се прикажани на графикон 2. И на оваа дијагностичка скала се забележуваат повисоки вредности кај пациентите со: Stomatitis aphthosa recurrens ($T=54,00$), со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis ($T=54,00$) и со ретикуларна форма на ова заболување ($T=52,25$) во однос на пациентите со Glossitis areata migrans ($T=39,24$) и контролната група ($T=39,48$).

Графикон бр.3.
ВРЕДНОСТИ НА НУ (ХИСТЕРИЈА) СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ



Леџенда:

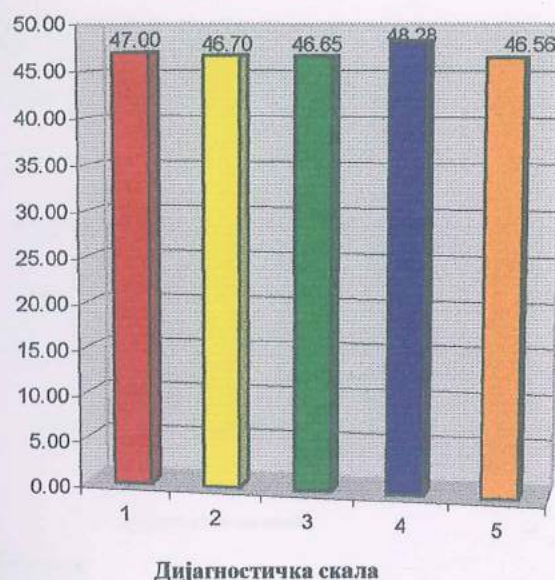
- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

На графикон 3 се прикажани средните вредности на Ну-скалата кај контролната група и испитуваните пациенти. Пациентите со афтозен стоматит имаат највисок скор на оваа скала ($T=56,04$), додека пак скорот на оваа скала кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis изнесува ($T=45,50$) кај ретикуларната форма на ова заболување изнесува ($T=44,70$) кај мигрирачкиот глосит изнесува ($T=42,08$) и овие вредности не отстапуваат многу од вредноста на Нс-скалата кај контролната група ($T=42,00$).

Средните вредности на Рд-скалата се прикажани на графикон 4. Од овој графикон може да се забележи дека Рд-скорот кај сите испитувани групи: Stomatitis aphthosa recurrens ($T=48,28$), ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis ($T=46,65$), ретикуларна форма на Lichen planus oralis ($T=46,70$) и кај Glossitis areata migrans ($T=46,56$) не отстапува многу во споредба со Рд-скорот кај контролната група ($T=47,00$).

Графикон бр.4.
ВРЕДНОСТИ НА Pd (ПСИХОПАТСКА ДЕВИЈАЦИЈА)
СКАЛАТА КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ
ПАЦИЕНТИ



Леџенда:

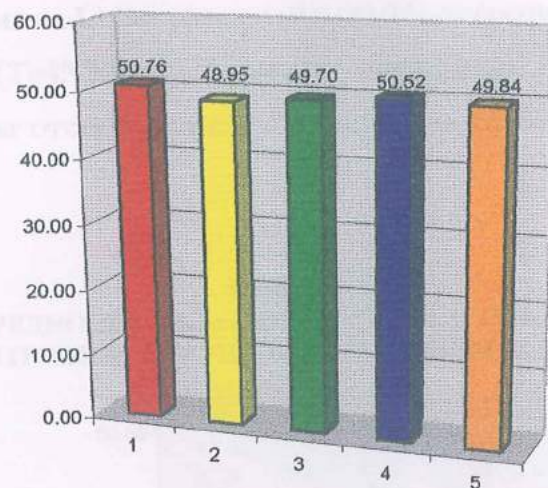
- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |



Слични резултати се добиени и за средните вредности на Pa-скалата кај контролната и испитуваните групи (графикон 5). Овој скор изнесува: кај контролната група ($T=50,76$), кај пациентите со ретикуларна форма на Lichen planus oralis ($T=48,95$), кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на ова заболување ($T=49,70$), кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens ($T=50,52$) и кај Glossitis areata migrans ($T=49,84$).

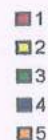
На графикон 6 се прикажани средните вредности на Pt-скалата кај контролната група и кај испитуваните пациенти. Пациентите со афтозен стоматит имаат највисок скор на оваа скала ($T=55,80$), додека пак овој скор кај контролната група изнесува ($T=44,16$) кај пациентите со ретикуларна форма на Lichen planus oralis изнесува ($T=43,15$), кај пациентите со ерозивно-улцерозната форма на ова заболување изнесува ($T=43,90$) и кај пациентите со мигрирачки глосит изнесува ($T=44,52$).

Графикон бр. 5.
ВРЕДНОСТИ НА Ра (ПАРАНОЈА) СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ

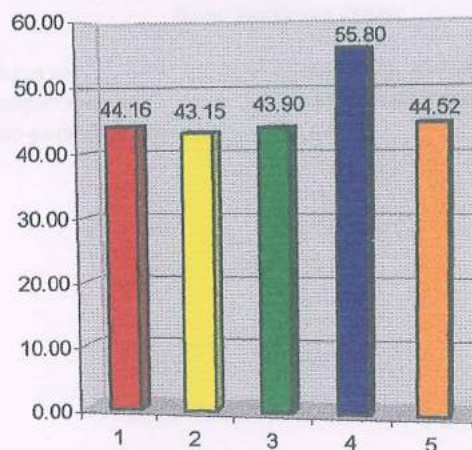


Леџенда:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |



Графикон бр.6.
ВРЕДНОСТИ НА R_t (ПСИХАСТЕНИЈА) СКАЛАТА
КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ
ПАЦИЕНТИ



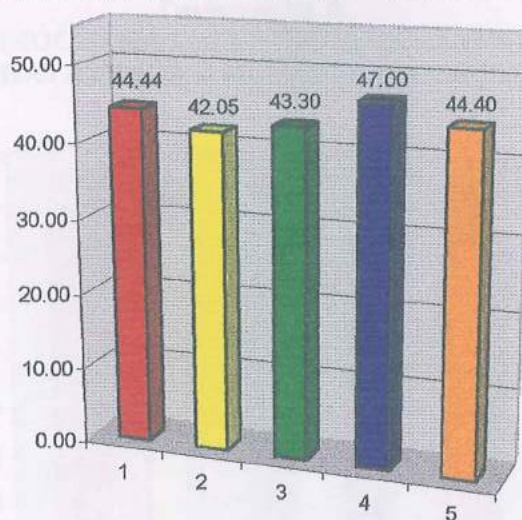
Леџенда:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |



Средните вредности на Sc-скалата се прикажани на графикон 7. Од овој графикон се забележува дека Sc-скорот кај сите испитувани пациенти со ретикуларна форма на Lichen planus oralis (42,05), со ерозивно-улцерозна форма на ова заболување ($T=43,30$), со афтозен стоматит (47,00) и со мигрирачки глосит ($T=44,40$) не отстапува многу во споредба со Sc-скорот кај контролната група ($T=44,44$).

Графикон бр.7.
ВРЕДНОСТИ НА Sc (ШИЗОФРЕНИЈА) СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ



Дијагностичка скала

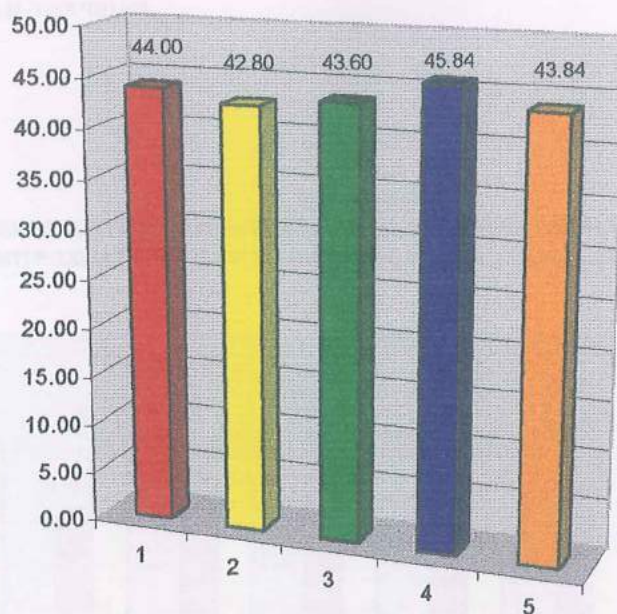
Леџенда:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ерозивно-улцерозна форма | |

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Слични резултати се добиени за средните вредности на Ма-скалата кај контролната и испитуваните групи (графикон 8). Овој скор изнесува: кај контролната група ($T=44,00$), кај ретикуларната форма на Lichen planus oralis ($T=42,80$), кај ерозивно-улцерозната форма на ова заболување ($T=43,60$), кај афтозниот стоматит ($T=45,84$) и кај Glossitis areata migrans ($T=43,84$).

Графикон бр. 8.
ВРЕДНОСТИ НА Ма (МАНИЈА) СКАЛАТА КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ПАЦИЕНТИ



Дијагностичка скала

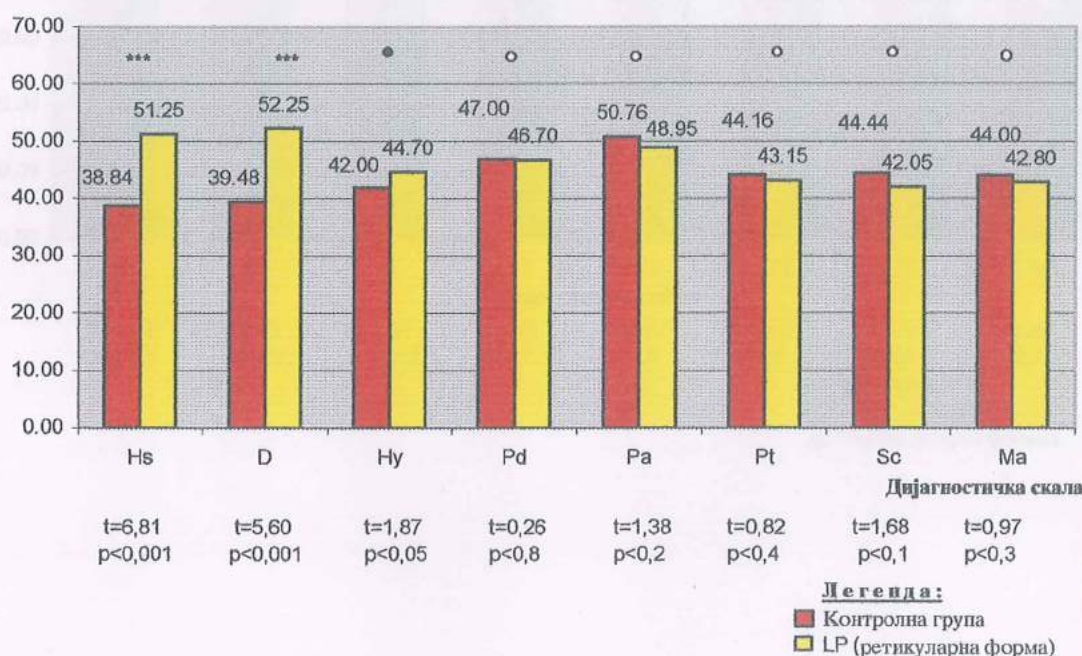
Леџенда:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1, Контролна група | 4, Stomatitis aphthosa |
| 2, LP ретикуларна форма | 5, Glossitis areata migrans |
| 3, LP ерозивно улцерозна форма | |

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

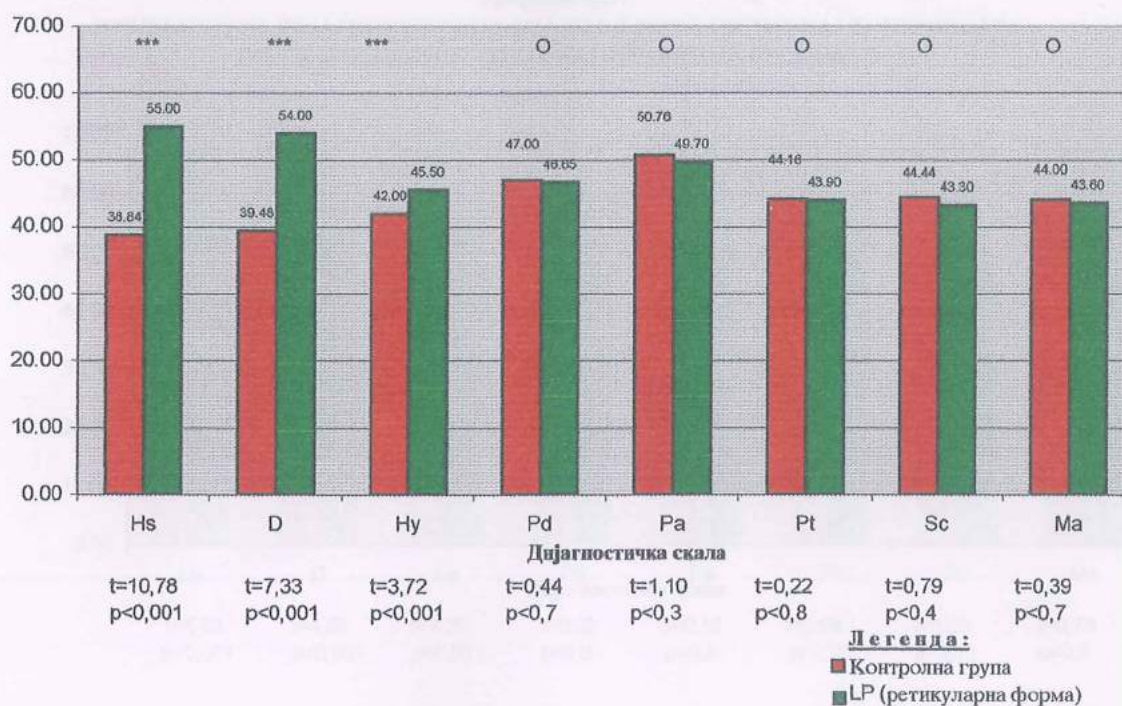
На графикон 9 се прикажани средните вредности на дијагностичките скали кај пациентите со ретикуларна форма на Lichen planus oralis споредени со соодветните вредности кај контролната група. Средните вредности на дијагностичките скали Hs ($T=51,25$) и D ($T=52,25$) кај пациентите со ретикуларна форма на орален Lichen planus се повисоки во однос на соодветните вредности кај контролната група Hs ($T=38,84$) и D ($T=39,48$), а разликата помеѓу нив е статистички многу високо сигнификантна ($p<0,001$). Разликата помеѓу средните вредности на Hy-скалата ($T=44,70$) кај испитуваните пациенти и Hy-скалата ($T=42,00$) кај контролната група е статистички слабо сигнификантна ($p<0,05$). Разликата помеѓу средните вредности на останатите дијагностички скали (Pd, Pa, Sc, Pt, Ma) кај пациентите со ретикуларна форма на Lichen planus oralis и контролната група не е статистички значајна.

Графикон бр.9.
ВРЕДНОСТИ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ СКАЛИ ОД МИРИ ТЕСТОТ КАЈ
КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ПАЦИЕНТИ СО Lichen planus (ретикуларна форма)



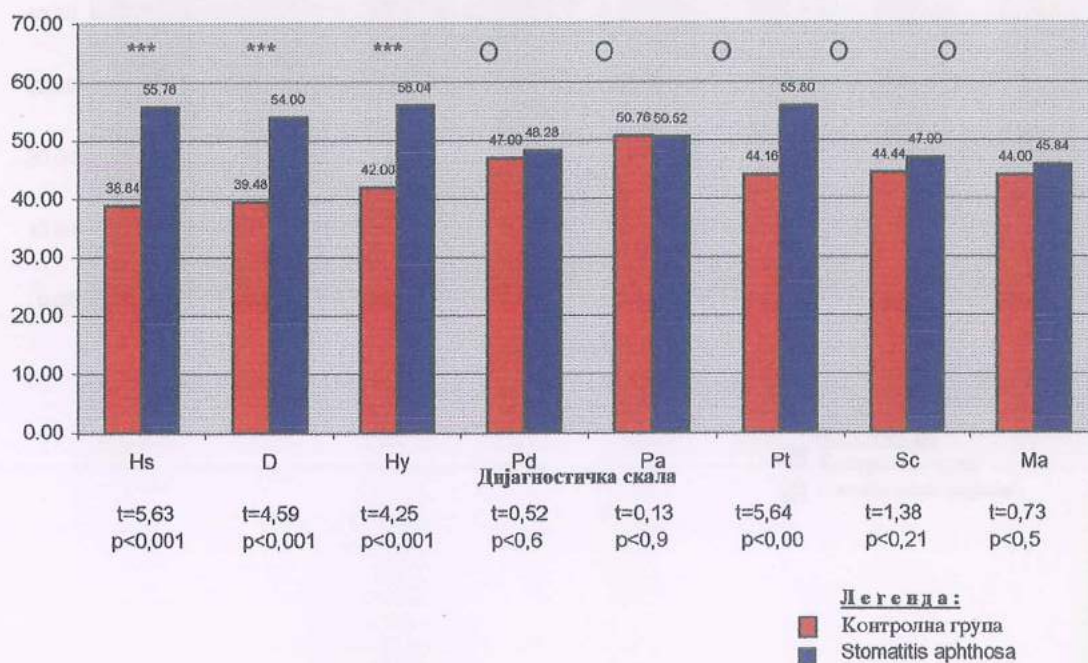
Средните вредности на дијагностичките скали од ММРІ-тестот кај контролната група и пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis се прикажани на графикон 10. Од графиконот може да се забележи дека статистички многу високо сигнификантна разлика ($p < 0,001$) постои помеѓу средните вредности на дијагностичките скали Hs ($T=55,00$), D ($T=54,00$) и Hy ($T=45,50$) кај испитуваните пациенти и средните вредности на дијагностичките скали Hs ($T=38,84$), D ($T=39,48$) и Hy ($T=42,00$). Статистички несигнификантна разлика е регистрирана помеѓу испитуваната и контролната група, за дијагностичките скали (Pd, Pa, Pt, Sc и Ma).

Графикон бр.10.
ВРЕДНОСТИ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ СКАЛИ ОД ММРІ ТЕСТОТ КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ПАЦИЕНТИ СО Lichen planus (ерозивно-улцерозна форма)



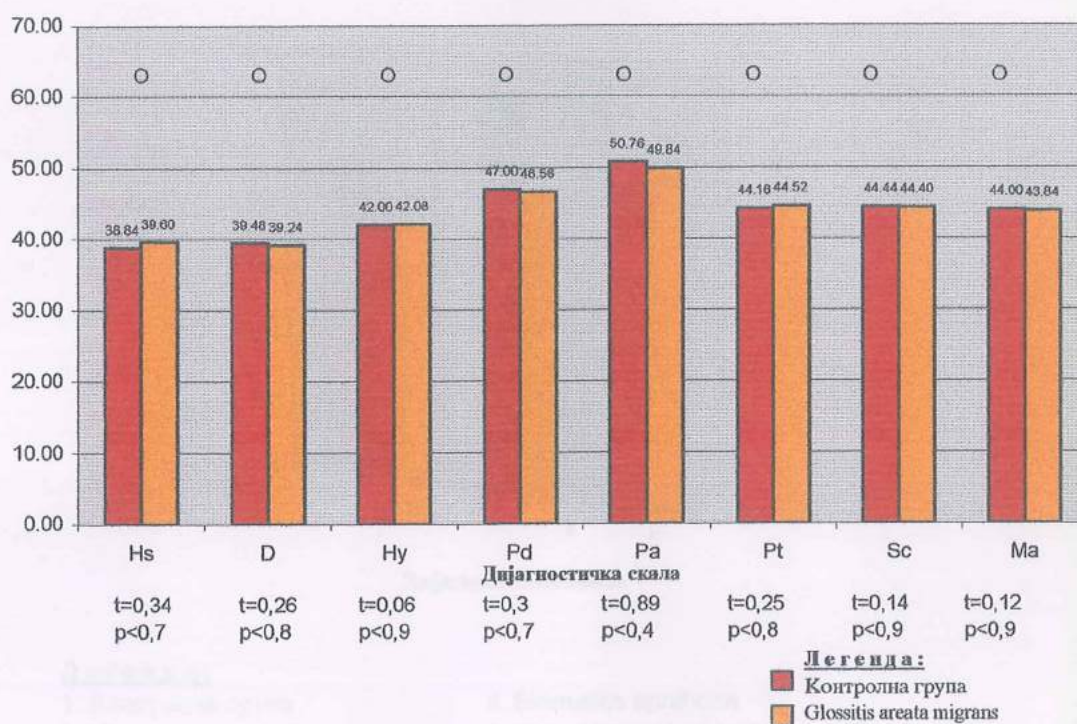
На графикон 11 се прикажани средните вредности на дијагностичките скали од MMPI-тестот кај контролната група и пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens. Средните вредности на дијагностичките скали Hs (T=55,76), D (T=54,00), Hy (T=56,04) и Pt (T=55,80) кај пациентите со афтозен стоматит се повисоки во однос на средите вредности кај контролната група Hs (T=38,84), D (T=39,48), Hy (T=42,00) и Pt (T=44,16) а разликата помеѓу нив е статистички многу високо сигнификантна ($p < 0,001$). Разликата помеѓу вредностите за останатите скали (Pa, Pd, Sc, Ma) кај контролната група и испитуваната група е статистички неси- гнификантна.

Графикон бр.11.
ВРЕДНОСТИ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ СКАЛИ ОД MMPI ТЕСТОТ КАЈ КОНТРОЛНАТА
ГРУПА И ПАЦИЕНТИ СО STOMATITIS APHTHOZA RECURRENS



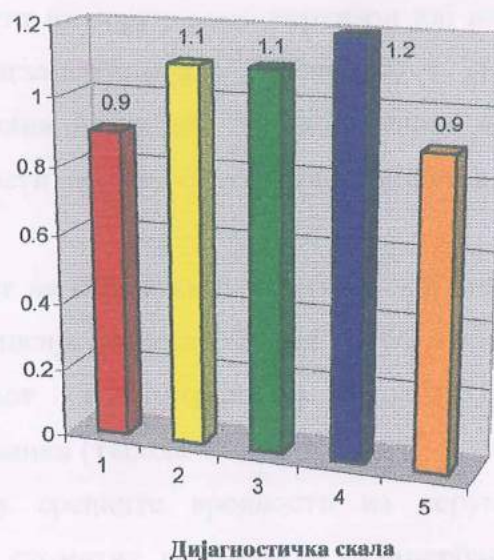
Средните вредности на дијагностичките скали од ММРІ-тестот кај контролната група и пациентите со Glossitis areata migrans се прикажани на графикон 12. Од графиконот може да се забележи дека помеѓу средните вредности на сите скали од ММРІ-тестот кај контролната и испитуваните групи не постои статистички значајна разлика.

Графикон бр.12.
ВРЕДНОСТИ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ СКАЛИ ОД ММРІ ТЕСТОТ КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ПАЦИЕНТИ СО GLOSSITIS AREATA MIGRANS



На графикон 13 се прикажани средните вредности на IR (Internalization ratio) кај контролната и испитуваните групи. Вредностите кај сите групи отстапуваат од теоретската вредност за овој индекс 1,00. Кај контролната група и кај пациентите со Glossitis areata migrans овој индекс е понизок и изнесува 0,9. Кај пациентите со афтозен стоматит е 1,2 а кај двете групи на пациенти со Lichen planus oralis е 1,1 и овие вредности се повисоки во однос на неговата теоретска вредност.

Графикон бр.13.
ВРЕДНОСТИ НА IR (Internalization ratio) КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ



Легенда:

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| 1. Контролна група | 4. Stomatitis aphthosa |
| 2. LP ретикуларна форма | 5. Glossitis areata migrans |
| 3. LP ретикуларна форма | |

Средните вредности на серумскиот кортизол кај контролната група и кај пациентите со Lichen planus oralis (ретикуларна форма) се прикажани на табела 1. Кај контролната група средната вредност на кортизолот изнесува 248,68nmol/l а кај испитуваните пациенти со ова заболување средната вредност на кортизолот изнесува 250,50nmol/l. Разликата помеѓу нив е статистички несигнификантна.

На табела 2 се прикажани средните вредности на кортизолот во серум кај испитаниците од контролната група и пациентите со Lichen planus oralis (ерозивно- улцерозна форма). Од табелата може да се забележи дека е регистрирана статистички многу високо сигнификантна разлика ($p < 0,001$) помеѓу вредностите на кортизолот кај контролната група (248,68nmol/l) и кај испитуваната група (535,00nmol/l).

Средните вредности на серумскиот кортизол кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација (578,04nmol/l) и кај контролната група (248,68nmol/l) се прикажани на табела 3. Од табелата може да се види дека помеѓу овие две вредности постои статистички многу високо сигнификантна разлика ($p < 0,001$).

Средната вредност на серумскиот кортизол кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на ремисија изнесува 249,64 nmol/l и помеѓу оваа вредноста и вредноста на кортизолот кај контролната група (248,68 nmol/l) не постои статистички значајна разлика (табела 4).

Разликата помеѓу средните вредности на серумскиот кортизол кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација и пациентите со афтозен стоматит во фаза на ремисија е статистички многу високо сигнификантна ($p < 0,001$) а тоа може да се забележи од табела 5. Средната вредност на овој хормон во фаза на егзацербација на Stomatitis aphthosa recurrens изнесува 578,04 nmol/l додека пак во фаза на ремисија на заболувањето изнесува 249,64 nmol/l.

На табела 6 се прикажани средните вредности на серумскиот кортизол кај контролната група и кај пациентите со Glossitis areata migrans. Од табелата може да се забележи дека е регистрирана статистички слабо сигнификантна разлика помеѓу вредноста на кортизолот кај контролната група (248,68 nmol/l) и вредноста на кортизолот кај испитуваната група којашто е повисока и изнесува 254,72 nmol/l.

Табела 1. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со ретикуларна форма на Lichen planus oralis

Параметри	Контролна група n=25	LP (ретикуларна форма) n=20
X	248,68	250,50
SD	10,76	14,00
Sc	2,15	3,13
t		0,49
p		<0,6
		o

Табела 2. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis

Параметри	Контролна група n=25	LP (ерозивно-улцерозна) n=20
X	248,68	535,00
SD	10,76	55,00
Sc	2,15	12,40
t		24,81
p		<0,001

Табела 3. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со Stomatitis aphthosa (во фаза на егзацербација)

Параметри	Контролна група n=25	(фаза на егзацербација) n=25
X	248,68	578,04
SD	10,76	42,65
Sc	2,15	8,53
t		7,88
p		<0,001

Табела 4. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со Stomatitis aphthosa (во фаза на ремисија)

Параметри	Контролна група n=25	(фаза на ремисија) n=25
X	248,68	249,64
SD	10,76	3,94
Sc	2,15	0,78
t		0,41
p		<0,7
		o

Табела 5. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија)

Параметри	Фаза на егзацербација n=25	Фаза на ремисија n=25
X	578,04	249,64
SD	42,65	3,94
Sc	8,53	0,78
t		37,57
p		<0,001

Табела 6. Вредности на серумски кортизол кај контролната група и пациенти со Glossitis areata migrans

Параметри	Контролна група n=25	Glossitis areata migrans n=25
X	248,68	254,72
SD	10,76	6,97
Sc	2,15	1,39
t		2,31
p		<0,025
		*

Средните вредности на субпопулациите на периферните T-Ly кај контролната група и ретикуларната форма на Lichen planus oralis се прикажани на табела 7. Нивните вредности кај контролната група изнесуваат: T(CD3)Ly-60,92%; CD4-38,04%; CD8-23,34%; CD16-14,96% и B(CD19)Ly-16.60% а кај испитуваната група изнесуваат : T(CD3) Ly - 64.15 %; CD4 – 38.05 %; CD8 – 27.45 %; CD16 – 14.70% и B(CD19)Ly – 15.95%. Статистички многу високо сигнификантна разлика ($p < 0.001$) е регистрирано помеѓу застапеноста на CD8 клетките , чија што застапеност кај ретикуларната форма на Lichen planus oralis е повисока. Статистички слабо сигнификантна разлика ($p < 0.02$) е регистрирана помеѓу застапеноста на T(CD3)Ly кај едната и другата група. Истите се во поголем процент застапени кај пациентите со орален Lichen planus. Разликата помеѓу застапеноста на CD4 клетките , CD16 клетките и B(CD19)Ly кај ретикуларната форма на ова заболување и контролната група е статистички незначителна.

На табела 8 се прикажани средните вредности на субпопулациите на периферните T -Ly кај контролната група и ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis . Средната вредност на T(CD3)Ly кај пациентите со ова заболување изнесува 64.5 % и оваа вредност е статистички слабо сигнификантно ($p < 0.025$) повисока во однос на вредноста на T(CD3)Ly кај контролната група. CD4 клетките кај пациентите со оваа форма на Lichen planus oralis се застапени со 41.15 % и оваа вредност е статистички значително повисока ($p < 0.05\%$) во однос на вредноста на CD4 клетките кај контролната група. Разликата помеѓу средните вредности на CD8 клетките кај испитуваната група и контролната група е статистички многу високо сигнификантна ($p < 0.001$), односно овие клетки се со поголем процент застапени кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis. CD16 клетките кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на ова заболување се застапени со 13.10 % и оваа вредност е статистички многу високо сигнификантно помала во однос на вредноста на CD16 клетките кај контролната група. Разликата помеѓу застапеноста на B(CD19) Ly , чијашто застапеност е 16.85% кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus и нивната застапеност кај контролната група е статистички незначителна.

Табела 7. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со ретикуларна форма на Lichen planus oralis

Параметар	Контролна група					Lichen planus oralis (ретикуларна форма)				
	n=25					n=20				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,92	38,04	23,34	14,96	16,6	64,15	38,05	27,45	14,7	15,95
SD	4,93	3,14	3,84	1,21	1,91	3,46	1,95	2,52	2,46	1,31
Se	0,98	0,62	0,76	0,24	0,38	0,77	0,43	0,56	0,52	0,29
t						2,42	0,01	4,06	0,45	1,27
p						<0,02	<0,9	<0,001	<0,5	<0,2
						*	o	***	o	o

Табела 8. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со ерозивно - улцерозна форма на Lichen planus oralis

Параметар	Контролна група					Lichen planus oralis (ерозивно-улцерозна форма)				
	n=25					n=20				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,92	38,04	23,34	14,96	16,60	64,50	41,15	29,00	13,10	16,85
SD	4,93	3,14	3,84	1,21	1,91	4,96	3,87	3,77	2,33	1,38
Se	0,98	0,62	0,76	0,24	0,38	1,10	0,87	0,84	0,52	0,31
t						2,36	2,90	4,87	3,38	0,48
p						<0,025	<0,005	<0,001	<0,001	<0,6
						*	**	***	***	o

Средните вредности на субпопулациите на периферните T-Ly кај контролната група и кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација се прикажани на табела 9. Нивните вредности во фаза на егзацербација изнесуваат: T(CD3)Ly- 60.36%; CD4- 37.28%; CD8- 27.84%; CD16-13.44% и B(CD19)Ly- 16.72%. Кај афтозниот стоматит во фаза на егзацербација е регистрирана поголема застапеност на CD8 клетките во споредба со нивната застапеност кај контролната група. Разликата помеѓу нив е статистички многу високо сигнификантна ($p < 0.001$). Застапеноста на CD16 клетките во фаза на егзацербација на Stomatitis aphthosa recidens е пониска во однос на нивната застапеност кај контролната група, а оваа разлика е статистички слабо сигнификантна ($p < 0.020$). Разликата помеѓу застапеноста на T(CD3)Ly, CD4 клетките и B(CD19)Ly, кај контролната група и испитуваната група е статистички незначителна.

На табела 10 се прикажани средните вредности на субпопулациите на периферните T-Ly кај контролната група и пациентите со Stomatitis aphthosa recidens во фаза на ремисија. Во оваа фаза од заболувањето нивните вредности изнесуваат: T(CD3)Ly-61,00%; CD4-38,48%; CD8-26,00%; CD16-14,12%; B(CD19)Ly-16,44%. Застапеноста на CD8 клетките и во фаза на ремисија е повисока во однос на нивната застапеност кај контролната група. Разликата помеѓу овие две групи на испитаници за застапеноста на CD8 клетките е статистички високо сигнификантна ($p < 0,005$). Застапеноста на CD16 клетките кај афтозниот стоматит во фаза на ремисија е статистички слабо сигнификантно помала ($p < 0,050$) во однос на нивната застапеност кај контролната група. Разликата помеѓу застапеноста на T(CD3)Ly, CD4 клетките и B(CD19)Ly во фаза на ремисија на заболувањето и нивната застапеност кај контролната група е статистички несигнификантна.

Табела 9. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација)

Параметар	Контролна група					(фаза на егзацербација)				
	n=25					n=25				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,92	38,04	23,34	14,96	16,6	60,36	37,28	27,84	13,44	16,72
SD	4,93	3,14	3,84	1,21	1,91	4,36	2,83	4,35	2,78	2,09
Se	0,98	0,62	0,76	0,24	0,38	0,87	0,57	0,87	0,56	0,42
t						0,41	0,88	3,81	2,41	0,21
p						<0,70	<0,40	<0,001	<0,020	<0,80
						0	0	***	*	0

Табела 10. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на ремисија)

Параметар	Контролна група					(фаза на ремисија)				
	n=25					n=25				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,92	38,04	23,34	14,96	16,6	61,00	38,48	26,00	14,12	16,44
SD	4,93	3,14	3,84	1,21	1,91	3,32	2,18	2,41	1,48	0,95
Se	0,98	0,62	0,76	0,24	0,38	0,66	0,43	0,48	0,30	0,19
t						0,08	0,56	2,92	2,10	0,37
p						<0,90	<0,60	<0,005	<0,050	<0,70
						0	0	**	●	0

Средните вредности на субпопулациите на периферните T-Ly кај пациентите со Stomatitis aphthosa recidivens во фаза на егзацербација споредени со средните вредностите на субпопулациите на периферните T-Ly во фаза на ремисија на заболувањето се прикажани на табела 11. Од табелата може да се забележи дека не постои статистички значајна разлика помеѓу нивната застапеност во фазата на егзацербација и во фазата на ремисија на афтозниот стоматит.

На табела 12 се прикажани средните вредности на субпопулациите на периферните T-Ly кај испитаниците од контролната група и кај пациентите со Glossitis areata migrans. Кај овие пациенти застапеноста е следната: T(CD3)Ly – 59,84%; CD4-37,76%; CD8-22,92%; CD16-14,72%; B(CD19)Ly-16,52%. Овие вредности се пониски во однос на вредностите кај контролната група, но разликата помеѓу нив не е статистички значајна.

На табела 13 се прикажани средните вредности на соодносот CD4/CD8 кај испитаниците од контролната група и кај сите групи на испитувани пациенти. Овој сооднос кај контролната група изнесува 1.75%. Кај сите групи на испитувани пациенти соодносот е помал и изнесува: кај Lichen planus oralis (ретикуларна форма-1.34%; ерозивно-улцерозна форма-1.42%), кај афтозниот стоматит (во фаза на егзацербација 1.36%; во фаза на ремисија 1.48%) и кај Glossitis areata migrans овој сооднос изнесува 1.70%. Разликата помеѓу вредностите на соодносот CD4/CD8 кај сите групи на испитувани пациенти (освен кај Glossitis areata migrans) и вредноста на соодносот CD4/CD8 кај контролната група е статистички многу високо сигнификантна ($p < 0.001$).

Табела 11. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија)

Параметар	Фаза на егзацербација					(фаза на ремисија)				
	n=25					n=25				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,36	37,28	27,84	13,44	16,72	61,00	38,48	26,00	14,12	16,44
SD	4,36	2,83	4,35	2,78	2,09	3,32	2,18	2,41	1,48	0,95
Se	0,87	0,57	0,87	0,56	0,42	0,66	0,43	0,48	0,30	0,19
t						0,57	1,64	1,25	1,06	0,60
p						<0,60	<0,10	<0,20	<0,25	<0,50
						0	0	0	0	0

Табела 12. Вредности на субпопулациите на периферните Т-лимфоцити кај контролната група и пациентите со Glossitis areata migrans

Параметар	Контролна група					Glossitis areata migrans				
	n=25					n=25				
	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly	T(CD3)Ly	CD4	CD8	CD16	B(CD19)Ly
X	60,92	38,04	23,34	14,96	16,6	59,84	37,76	22,92	14,72	16,52
SD	4,93	3,14	3,84	1,21	1,91	1,46	3,85	0,99	1,27	1,22
Se	0,98	0,62	0,76	0,24	0,38	0,29	0,77	0,19	0,25	0,24
t						1,03	0,27	0,52	0,68	0,17
p						<0,20	<0,80	<0,60	<0,50	<0,80
						0	0	0	0	0

Табела 13. Вредности на соодносот CD4/CD8 кај контролната група и испитуваните групи

Параметар	Контролна Група n=25	LP (ретикулар- на форма) n=25	LP (ерозивно улцерозна форма) n=20	Stomatitis aphthosa (ерзацербација) n=25	Stomatitis aphthosa (ремисија) n=25	Glossitis areata migrans n=25
X	1,75	1,34	1,42	1,36	1,48	1,7
SD	0,35	0,16	0,4	0,21	0,15	0,09
Se	0,07	0,04	0,03	0,04	0,03	0,01
t		4,55	3,00	4,87	3,37	0,71
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,500
		***	***	***	***	o

Вредностите на коефициентот на корелација помеѓу испитуваните параметри во рамките на контролната група се прикажани на табела 14. Позначителна вредност на овој коефициент е регистрирана при корелирање на кортизолот и $T(CD3)_{Ly-R}=0,465$. Оваа корелација е прикажана и на графичкиот приказ 1.

**Табела 14. - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА
КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА**

	КОРТИЗОЛ	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,367	0,241	0,124	0,192	0,165	0,002
D	0,089	0,062	0,095	0,204	0,055	0,351
Hy	0,301	0,382	0,271	0,357	0,197	0,242
Pd	0,130	0,099	0,049	0,093	0,026	0,242
Pa	0,159	0,169	0,229	0,061	0,361	0,075
Pt	0,311	0,159	0,089	0,305	0,312	0,284
Sc	0,227	0,348	0,125	0,104	0,398	0,089
Ma	0,127	0,236	0,049	0,343	0,344	0,124
Кортизол	/	0,465 *	0,250	0,110	0,158	0,049

На табела 15 се прикажани вредностите коефициентот на корелација помеѓу испитуваните параметри кај ретикуларната форма на Lichen planus oralis. Позначителни вредности на коефициентот на корелација се регистрирани помеѓу следните параметри: $Hs-CD3-R=0,505$, $Hs-CD19-R=0,417$ (графички приказ 2); $Hy-CD16-R=0,464$ (графички приказ 3); $Pd-CD8-R=0,547$, $Pd-CD19-R=0,416$ (графички приказ 4); $Pt-CD4-R=0,420$ (графички приказ 5); $Sc-CD3-R=0,554$, $Sc-CD8-R=0,657$, $Sc-CD19-R=0,613$ (графички приказ 6); $Ma-CD3-R=0,464$, $Ma-CD16-R=0,546$ (графички приказ 7); и $кортизол-CD19-R=0,577$ (графички приказ 8).

**Табела 15. - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕТИКУЛАРНА ФОРМА НА
LICHEN PLANUS ORALIS**

	Кортизол	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,181	0,505*	0,174	0,288	0,208	0,417 *
D	0,055	0,172	0,064	0,233	0,090	0,065
Hу	0,240	0,077	0,139	0,083	0,464 *	0,129
Pd	0,124	0,358	0,034	0,547 *	0,041	0,416 *
Pa	0,098	0,306	0,103	0,380	0,335	0,226
Pt	0,002	0,064	0,420 *	0,302	0,303	0,288
Sc	0,351	0,554 *	0,024	0,657 *	0,289	0,613 *
Ma	0,109	0,464 *	0,340	0,162	0,546 *	0,147
Кортизол	/	0,138	0,265	0,036	0,310	0,577 *

При корелација на испитуваните параметри кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis се добиени коефициенти на корелација кои што се прикажани на табела 16. Како позначителни ги издвојуваме следните: Hу-CD4-R=0,421 , Hу-CD16-R=0,662 (графички приказ 9); Pd-кортизол-R=0,487 , Pd-CD4-R=0,423 (графички приказ 10); Pa-CD3-R=0,494 (графички приказ 11); Ma-CD3-R=0,598 и Ma-CD19 -R=0,539 (графички приказ 12).

**Табела 16. - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ЕРОЗИВНО-УЛЦЕРОЗНА ФОРМА НА
LICHEN PLANUS ORALIS**

	Кортизол	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,051	0,038	0,081	0,042	0,0125	0,002
D	0,335	0,307	0,376	0,295	0,110	0,101
Hу	0,031	0,189	0,421 *	0,340	0,662 *	0,089
Pd	0,487 *	0,291	0,423 *	0,358	0,102	0,354
Pa	0,116	0,494 *	0,198	0,172	0,311	0,050
Pt	0,002	0,323	0,117	0,026	0,131	0,002
Sc	0,050	0,151	0,118	0,263	0,238	0,060
Ma	0,095	0,598 *	0,187	0,123	0,185	0,539 *
Кортизол	/	0,145	0,115	0,065	0,338	0,002

Вредностите на коефициентите на корелација кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens во фаза на егзацербација се прикажани на табела 17. Позначителни вредности на овој коефициент се постигнати при корелирање на следните параметри: Hs-CD16-R=0,628 (графички приказ 13); D-CD4-R=0,401 , D-CD8-R=0,402 , D-CD16-R=0,594 (графички приказ 14); Hy-CD4-R=0,464 , Hy-CD16-R=0,669 , Hy-CD19-R=0,407 (графички приказ 15); Pt-CD16-R=0,566 (графички приказ 16); Sc-кортизол-R=0,435 (графички приказ 17) и кортизол-CD8-R=0,424 (графички приказ 18).

Табела 17. - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО STOMATITIS APHTHOSA RECURENS (ВО ФАЗА НА ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА)

	Кортизол	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,180	0,136	0,399	0,249	0,628 *	0,399
D	0,309	0,110	0,401 *	0,402 *	0,594 *	0,266
Hy	0,039	0,190	0,464 *	0,250	0,669 *	0,407 *
Pd	0,0301	,260	0,177	0,045	0,243	0,085
Pa	0,209	0,233	0,331	0,142	0,165	0,127
Pt	0,264	0,055	0,017	0,261	0,566 *	0,190
Sc	0,435 *	0,079	0,088	0,263	0,240	0,346
Ma	0,235	0,212	0,205	0,001	0,143	0,165
Кортизол	/	0,394	0,041	0,424 *	0,002	0,084

Во фаза на ремисија на афтозниот стоматит се постигнати мал број на позначителни коефициенти на корелација помеѓу испитуваните параметри: Hs-CD8-R=0,495 и кортизол-CD19-R=0,459. Овие коефициенти на корелација се прикажани на табела 18 како и на графичките прикази 19 и 20.

На табела19 се прикажани вредностите на коефициентот на корелација помеѓу испитуваните параметри кај пациентите со Glossitis areata migrans.И кај оваа група на пациенти се добиени релативно мал број на позначителни коефициенти на корелација: D-CD16-R=0,404 , D-CD19-R=0,521 (графички приказ 21); Hy-CD4-R=0,643 (графички приказ 22); Pa-CD4-R=0,471 (графички приказ 23) и Sc-CD19-R=0,408.

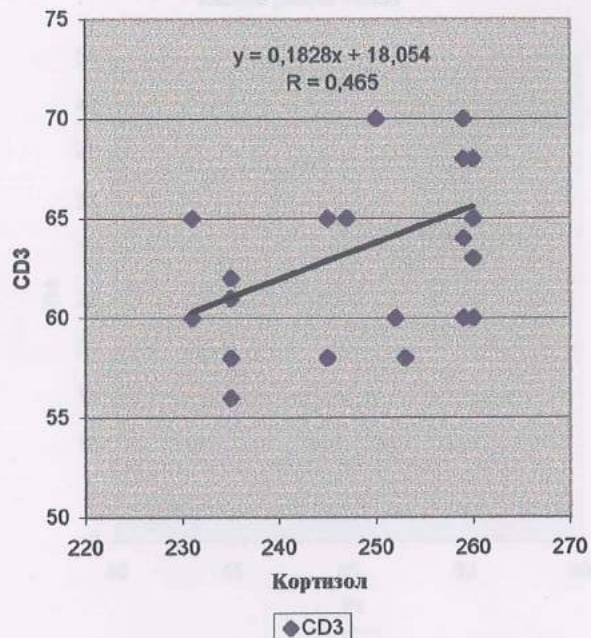
**Табела 18 - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО STOMATITIS APHTHOSA RECURRENS
(ВО ФАЗА НА РЕМИСИЈА)**

	Кортизол	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,055	0,126	0,339	0,495 *	0,046	0,339
D	0,022	0,010	0,082	0,089	0,088	0,090
Hu	0,014	0,141	0,149	0,297	0,070	0,164
Pd	0,229	0,067	0,002	0,370	0,167	0,151
Pa	0,014	0,052	0,101	0,109	0	0,188
Pt	0,105	0,243	0,144	0,126	0,074	0,026
Sc	0,217	0,231	0,149	0,036	0,093	0,316
Ma	0,287	0,164	0,324	0,070	0,079	0,067
Кортизол	/	0,113	0,219	0,030	0,153	0,459 *

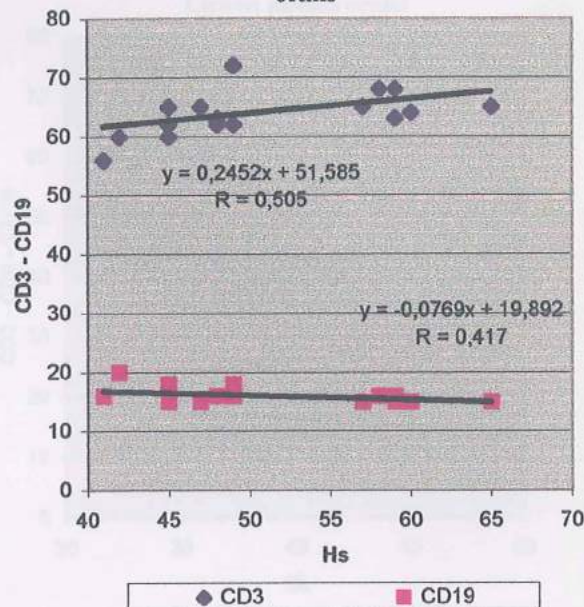
**Табела 19. - ВРЕДНОСТИ НА КОЕФИЦИЕНТОТ НА КОРЕЛАЦИЈА
КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО GLOSSITIS AREATA MIGRANS**

	Кортизол	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Hs	0,098	0,150	0,192	0,187	0,177	0,110
D	0,341	0,252	0,080	0,002	0,404 *	0,521 *
Hu	0,104	0,318	0,643 *	0,186	0,314	0,374
Pd	0,171	0,298	0,156	0,022	0,162	0,131
Pa	0,204	0,120	0,471 *	0,133	0,079	0,064
Pt	0,098	0,150	0,192	0,187	0,177	0,350
Sc	0,014	0,033	0,315	0,036	0,349	0,408*
Ma	0,340	0,126	0,104	0,045	0,214	0,280
Кортизол	/	0,187	0,294	0,089	0,206	0,158

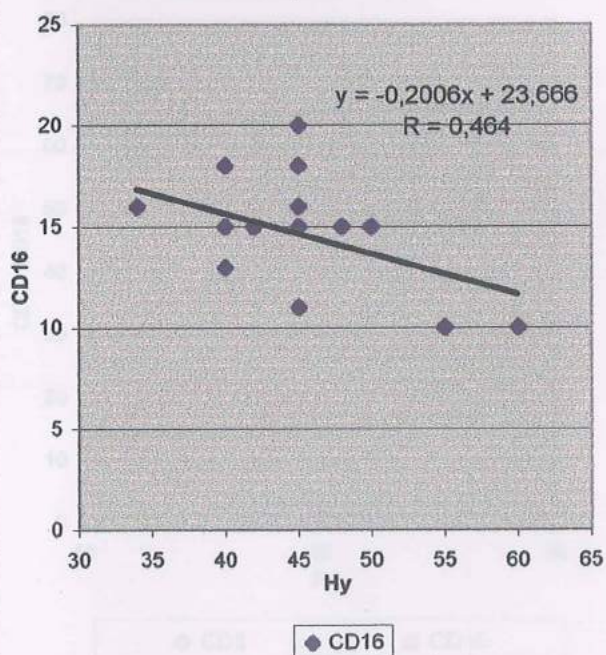
Графички приказ бр.1
Линија на корелативна зависност
пomeгу Кортизолот и CD3 кај
контролната група



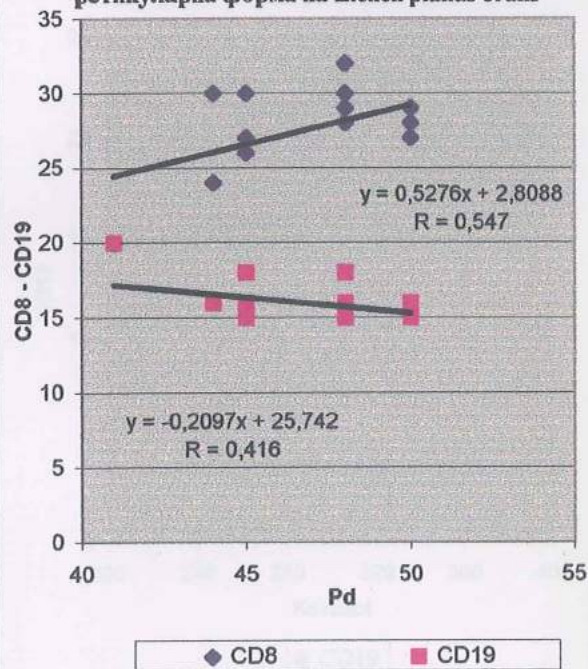
Графички приказ бр.2.
Линија на корелативна зависност
Hs - CD3 и Hs - CD19 кај пациенти со
ретикуларна форма на Lichen planus
oralis



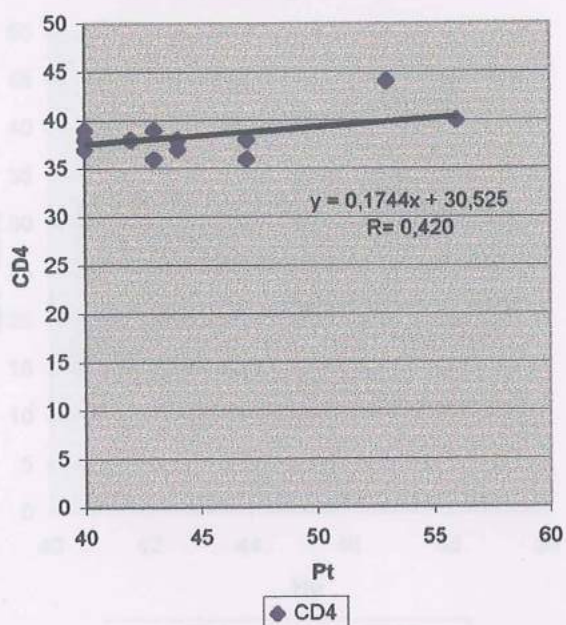
Графички приказ бр.3.
Линија на корелативна зависност Hу и
CD16 кај пациенти со ретикуларна форма
на Lichen planus oralis



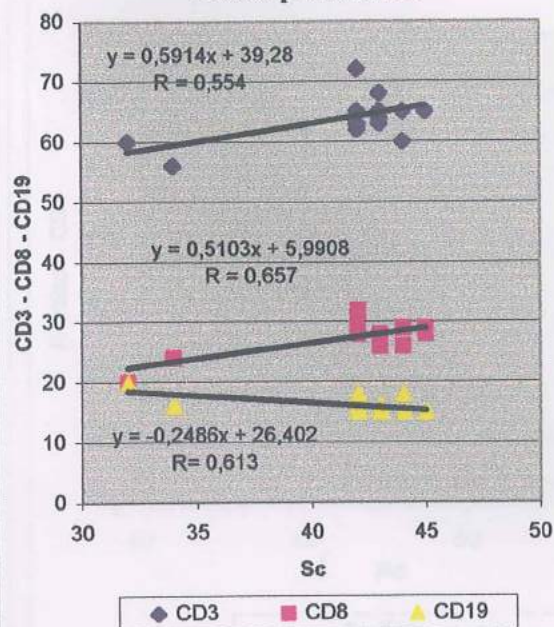
Графички приказ бр.4.
Линија на корелативна зависност
Pd - CD8 и Pd - CD19 кај пациенти со
ретикуларна форма на Lichen planus oralis



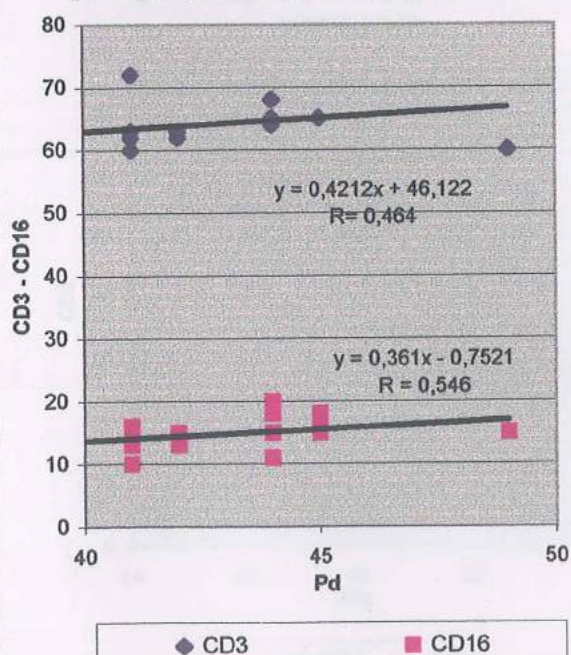
Графички приказ бр.5.
Линија на корелативна зависност Pt и CD4
кај пациенти со ретикуларна форма на
Lichen planus oralis



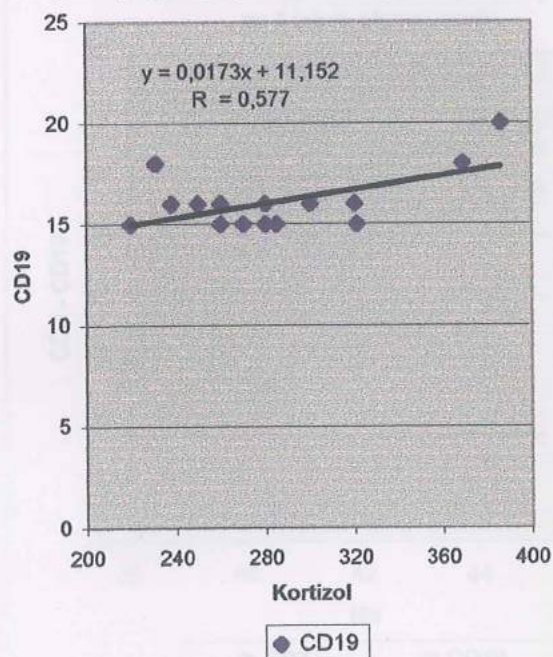
Графички приказ бр.6.
Линија на корелативна зависност
помеѓу Sc - CD3, Sc - CD8 и Sc - D19 кај
пациенти со ретикуларна форма на
Lichen planus oralis



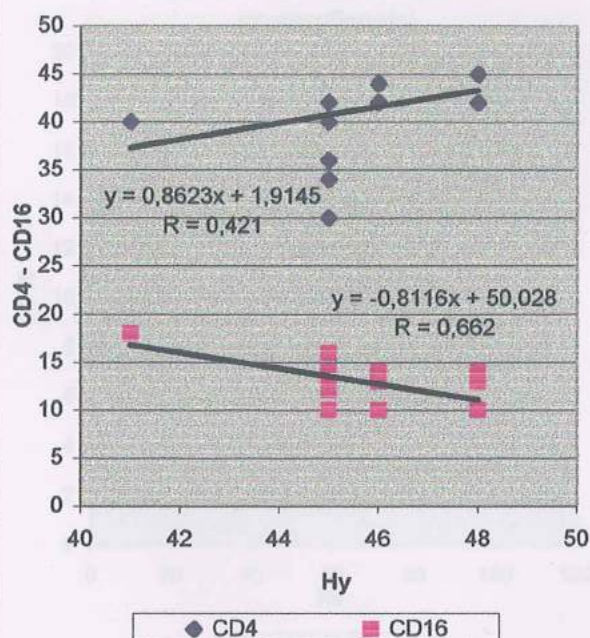
Графички приказ бр.7.
Линија на корелативна зависност Ma -
CD3 и Ma - CD16 кај пациенти со
ретикуларна форма на Lichen planus oralis



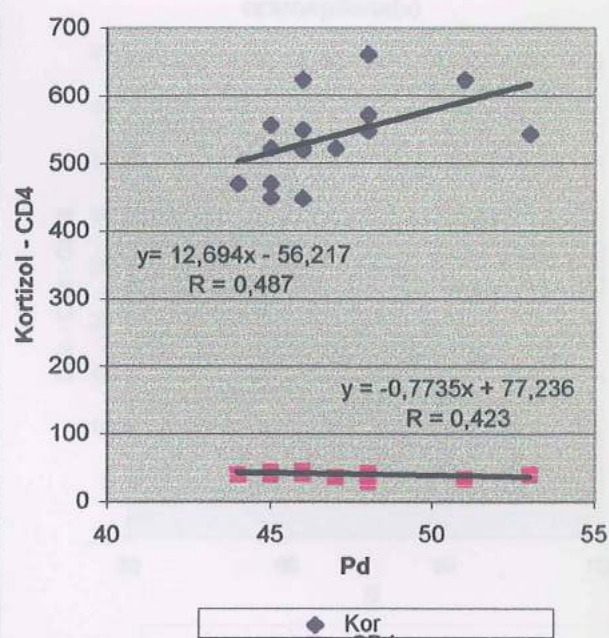
Графички приказ бр.8,
Линија на корелативна зависност помеѓу
Кортизол и CD19 кај пациенти со
ретикуларна форма на Lichen planus oralis



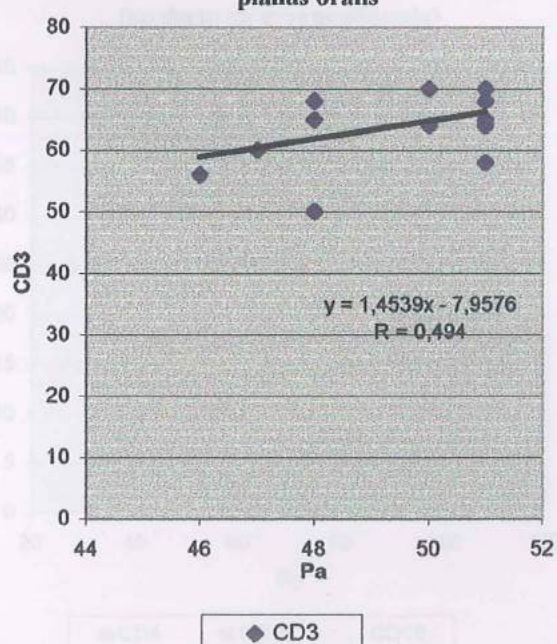
Графички приказ бр.9.
Линија на корелативна зависност
помеѓу Hu - CD4 и Hu - CD16 кај
пациенти со ерозивно-улцерозна форма
на Lichen planus oralis



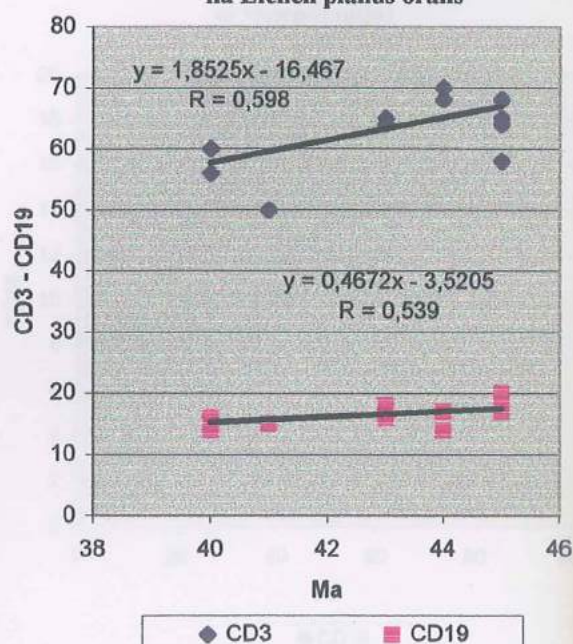
Графички приказ бр.10.
Линија на корелативна зависност
помеѓу Pd - Кортизолот и Pd - CD4 кај
пациенти со ерозивно-улцерозна форма
на Lichen planus oralis



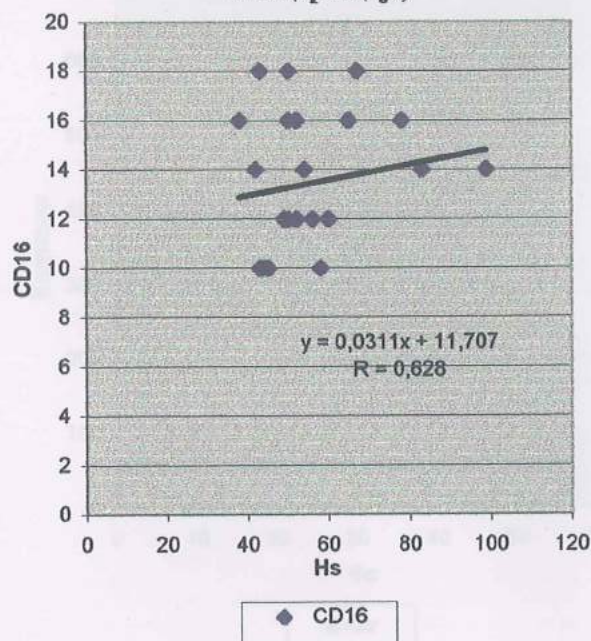
Графички приказ бр.11.
Линија на корелативна зависност
помеѓу Pa и CD3 кај пациенти со
ерозивно-улцерозна форма на Lichen
planus oralis



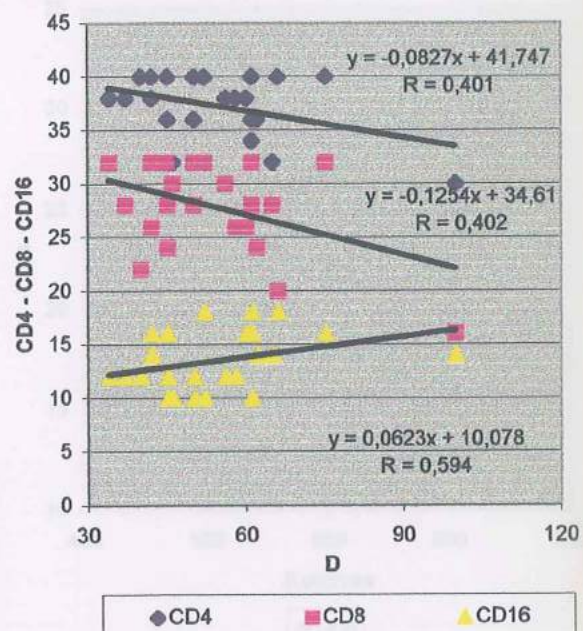
Графички приказ бр.12.
Линија на корелативна зависност
помеѓу Ma - CD3 и Ma - CD19 кај
пациенти со ерозивно-улцерозна форма
на Lichen planus oralis



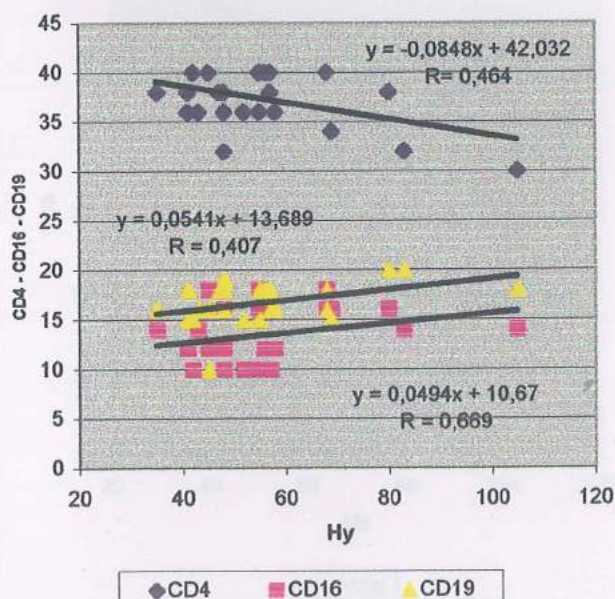
Графички приказ бр.13.
Линија на корелативна зависност помеѓу
Hs и CD16 кај пациенти со Stomatitis
aphthosa recurens (во фаза на
егзацербација)



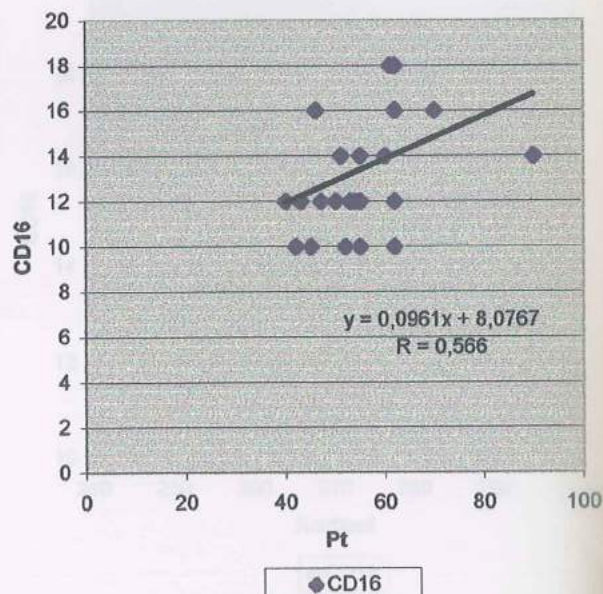
Графички приказ бр.14.
Линија на корелативна зависност помеѓу
D - CD4, D - CD8 и D - CD16 кај пациенти
со Stomatitis aphthosa recurens (во фаза на
егзацербација)



Графички приказ бр.15.
Линија на корелативна зависност помеѓу
Hy - CD4, Hy - CD16 и Hy - CD19 кај
пациенти со Stomatitis aphthosa recurens
(во фаза на егзацербација)

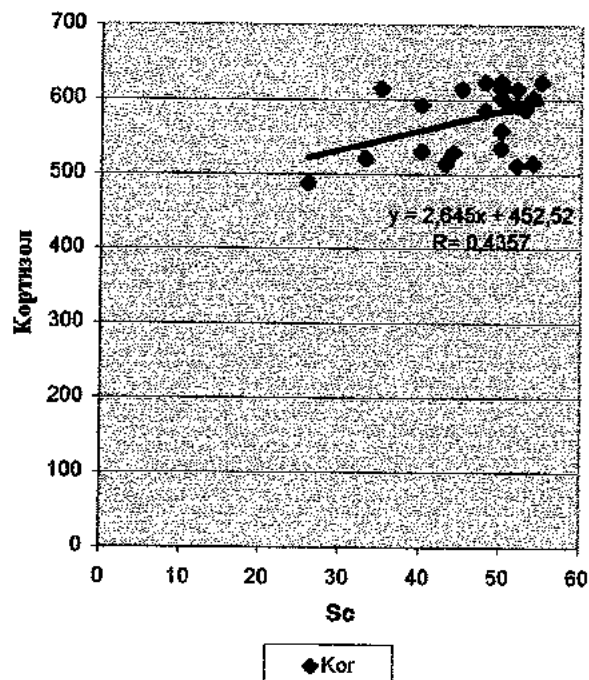


Графички приказ бр.16.
Линија на корелативна зависност помеѓу
Pt и CD16 кај пациенти со Stomatitis
aphthosa recurens (во фаза на
егзацербација)



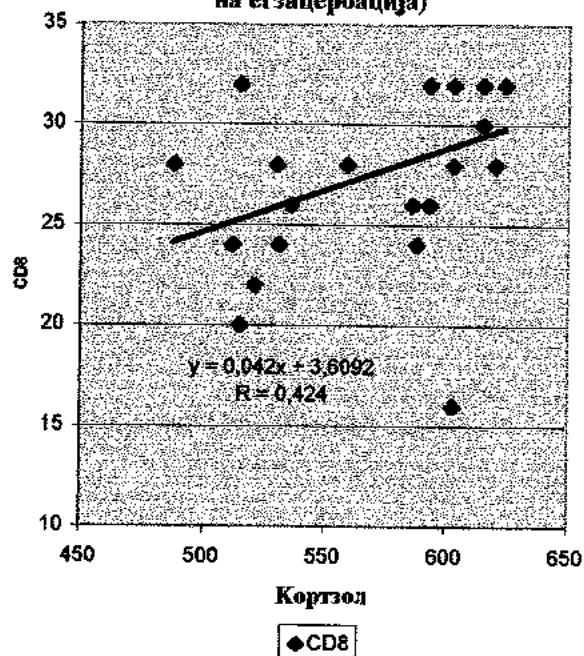
Графички приказ бр.17.

Линија на корелативна зависност помеѓу Sc и Кортизолот кај пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација)



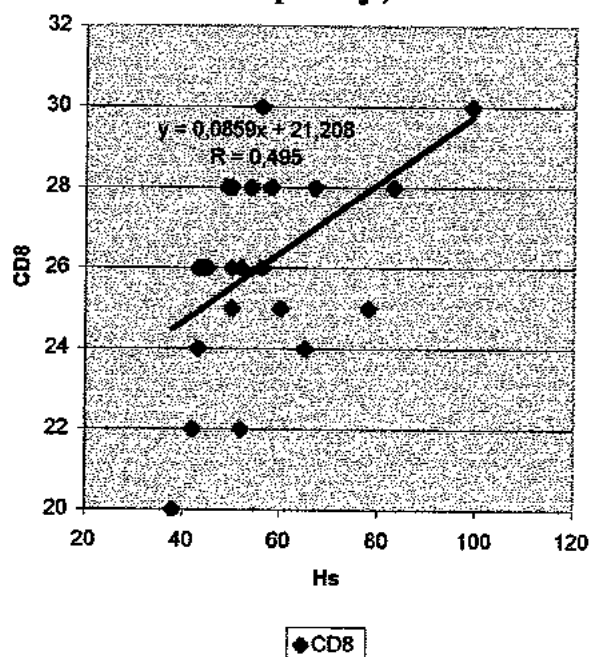
Графички приказ бр.18.

Линија на корелативна зависност помеѓу Кортизолот и CD8 кај пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на егзацербација)



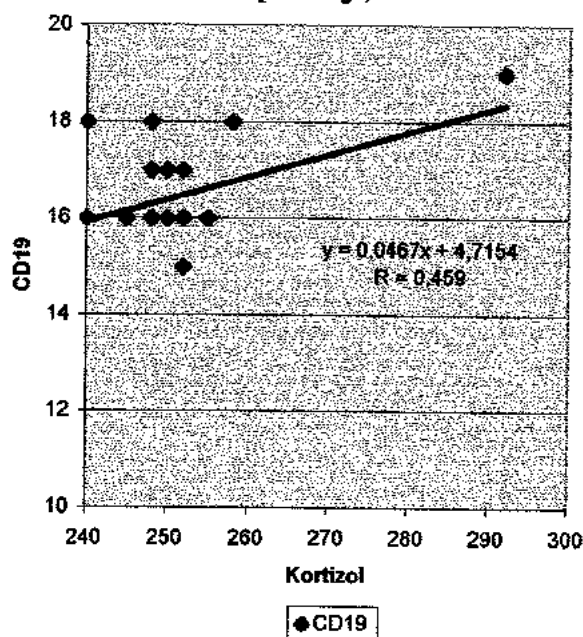
Графички приказ бр.19.

Линија на корелативна зависност помеѓу Hs и CD8 кај пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на ремисија)

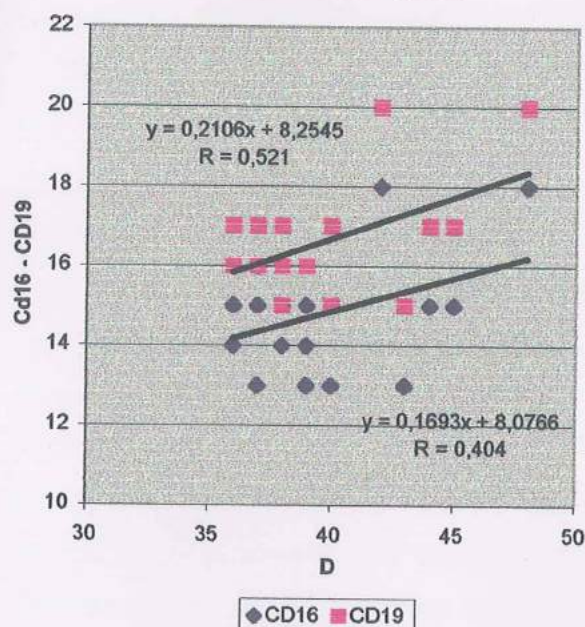


Графички приказ бр.20.

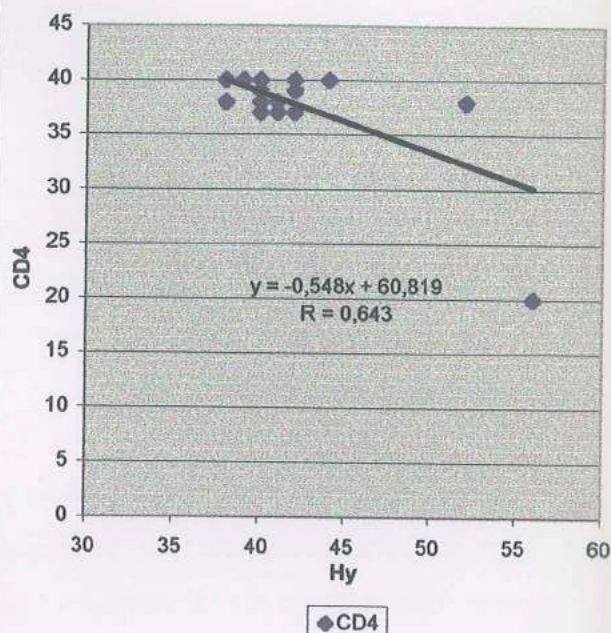
Линија на корелативна зависност помеѓу Кортизолот и CD19 кај пациенти со Stomatitis aphthosa recurrens (во фаза на ремисија)



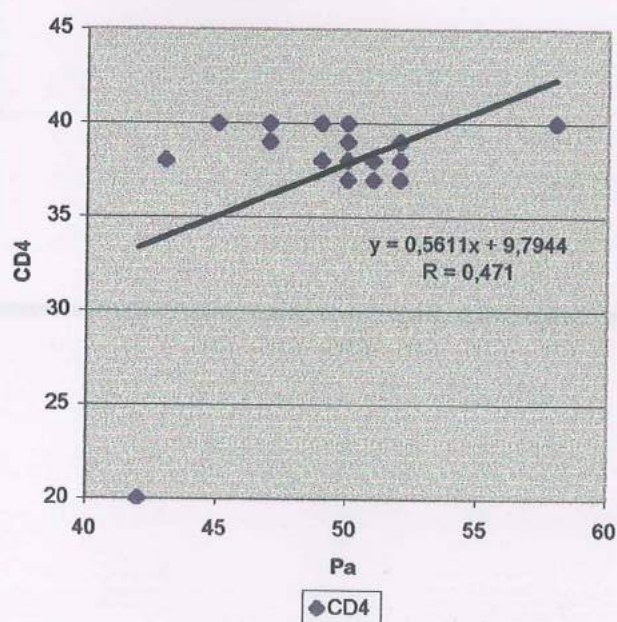
Графички приказ бр. 21.
Линија на корелативна зависност помеѓу
D - CD16 и D - CD19 кај пациенти со
Glossitis areata migrans



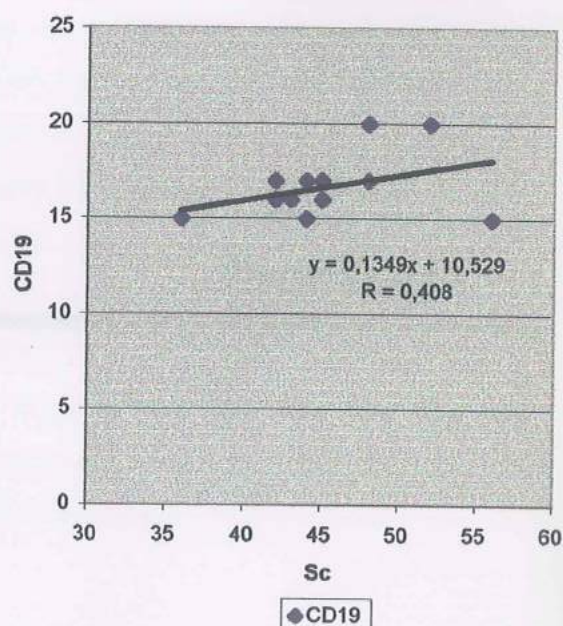
Графички приказ бр. 22.
Линија на корелативна зависност помеѓу $H\gamma$
и CD4 кај пациенти со Glossitis areata
migrans



Графички приказ бр. 23.
Линија на корелативна зависност помеѓу
 $P\alpha$ и CD4 кај пациенти со Glossitis areata
migrans



Графички приказ бр. 24.
Линија на корелативна зависност помеѓу
Sc и CD19 кај пациенти со Glossitis areata
migrans



Дискусија

ДИСКУСИЈА

Тргувајќи од ставот дека стресот претставува високо персонализиран процес којшто во голема мерка зависи од психолошките карактеристики на личноста, голем број на автори својот интерес го насочуваат токму во тој правец. Со бројни психолошки тестови (HAS-Hamilton anxiety scale, HDS-Hamilton depression scale, CMI-Cornell Medical Index, SRRS-Social readjustment rating scale, VAS-Visual analog scale) авторите се обидуваат да најдат корелација помеѓу психолошките карактеристики на личноста и иницијацијата или егзацербацијата на заболувањето кај пациенти со Lichen planus oralis и Stomatitis aphthosa recurrens (20, 31, 72).

Литературните податоци коишто предходно ги елабориравме, а се однесуваат на психолошкиот стрес асоциран со Lichen planus oralis, укажуваат на депресивните и на анксиозните црти на личноста кај пациентите со ова заболување (31, 20, 2, 54, 59). Но сепак повеќето од нив ја нагласуваат анксиозноста како покарактеристична црта на личноста кај пациентите со орален Лиџен планус. Резултатите до коишто дошол Mc Cartan (63) ја акцентираат анксиозноста како доминантна карактеристика на личноста и кај пациентите со ретикуларна и кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis. Кај 12% од пациентите е регистрирана гранична или морбидна депресија а кај 50% од нив е регистрирана гранична или морбидна анксиозност. Macleod (60) и Humphris (38) ја негираат врската помеѓу психолошкиот стрес и оралниот Lichen planus. Авторите укажуваат на можната улога на психолошкиот стрес во иницијацијата на оралната инфламација и на потребата од барање на друг етиолошки фактор за оваа орална афекција. Carl i sor. (15) иако не регистрирале поголем степен на анксиозност кај испитуваните пациенти со Lichen planus oralis, заклучуваат дека тоа не ја исклучува можноста кај одреден дел од популацијата емотивниот стрес да го иницира ова заболување.

Pedersen (72) ја испитувал хипотезата за улогата на психолошкиот стрес како провокирачки фактор во настанувањето на афтозните улцерации. Психолошкото тестирање на пациентите со афтозен стоматит го извршил со скалата на социјално прилагодување (SRRS) и визуелната аналогна скала (VAS), во два наврати, во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија на заболувањето.

Вредностите на SRRS и VAS скалите во фаза на егзацербација на заболувањето не се разликувале значително од вредностите добиени во фаза на ремисија на заболувањето, поради што авторот ја негира асоцијацијата помеѓу стресот и појавата на афтозната болест. McCartan (64) со помош на HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) забележал сигнификантно зголемени вредности на анкси-озност кај пациентите со афтозен стоматит во споредба со испитаниците од контролната група.

За утврдување на психолошките карактеристики кај нашите испитаници се одлучивме да го примениме MMPI-201 тестот, бидејќи тој претставува мултидимензионален тест на личноста и со него освен депресија и анксиозност можат да се регистрираат и други карактеристики на личноста какви што се: хипохондрија, психопатска девијација, параноја, манија и др.

Појдовен услов за интрпретација на MMPI-201 се состои во провекта на контролните скали L, F и K. Вредностите на овие скали кај нашите пациенти беа под горните лимитирачки вредности, со што и беше стекнат условот за валидна интерпретација на "клиничките" скали.

Иако анализата на вредностите коишто се постигнати на одделни скали претставуваат само појдовна основа за следниот интерпретативен чекор на MMPI тестот, сепак некои заклучоци можат да се донесат и на оваа прва инстанца. Депресивниот или маничниот статус според Gilberstadt и Duker 30), е дозволено да се проценат и врз основа на самостојниот T-скор на D и Ma скалите. Слично е и со степенот на анксиозност којшто се одредува врз основа на изразеноста на Pt скалата. Пошироко генерализирање на ниво на интерпретација на одделни скали не е дозволено освен за скалите D, Pt и Ma. Поради тоа во овој дел од анализата се задржуваме само на овие три скали.

На D скалата T-вредностите се статистички сигнификантно повисоки кај пациенти со Lichen planus oralis (ретикуларна форма со вредност T=52,25; ерозивно-улцерозна форма со вредност T=54,00) и кај пациентите со афтозен стоматит T=54,00 во споредба со вредностите кај контролната група T=39,48 и кај пациентите со Glossitis areata migrans T=39,24.

Висок скор на оваа скала сугерира постоење на базична структура на личност којашто на фрустрации реагира со депресија нема самодоверба, има тесен

дијапазон на интереси, интровертна е и постојано загрижена за некого или за нешто (9).

Ако се разгледаат вредностите на скалите Hs, D и Hy кај Lichen planus oralis (ретикуларна форма: Hs=51,25; D=52,25; Hy=44,70 и ерозивно-улцерозна форма: Hs=55,00; D=54,00; Hy=45,50) и кај афтозниот стоматит (Hs=55,76; D=54,00; Hy=56,04) ќе се забележи дека нивните вредности се повисоки во однос на контролната група. Овие три скали го сочинуваат "неуротскиот тријас" и се презентираат подеднакво изразени.

Средната вредност на Pt скалата е најизразена кај пациентите со афтозен стоматит T=55,80. Кај оваа група на пациенти максималната поединечна вредност изнесува T=90. Висок скор на оваа скала најчесто се забележува кај пациенти со анксиозна, фобична и опсесивно-компулзивна неуроza, и по правило го следи високиот скор на D скалата. Помеѓу овие две скали постои висок степен на корелација.

Што се однесува до Ma скалата евидентно е дека средните вредности на оваа скала кај сите групи на испитувани пациенти, не отстапуваат од средната вредност кај контролната група.

За објективизирање на добиените резултати кај нашите испитаници, користени се повисоки нивои на интерпретација: кодниот систем и типолошкиот пристап. Основа на психолошкиот пристап на интерпретација на MMPI-резултатите се состои во имплицитната претпоставка дека, склоноста кон високо конзистентната тенденција на одговарање на прашањата од тестот, ќе биде добар индикатор за високо конзистентната диспозиција на однесување и во вонтестовна ситуација (10). Типолошката класификација беше двостепена: типологијата во главно е корелирана со карактеристичната структура на личноста, а дури во втор план беше обидот да се оствари релација со одредена дијагностичка класификација.

Анализирајќи ги на овој начин резултатите од MMPI-тестот кај нашите пациенти, идвојуваме два карактеристични профили на личност: Профил Hs-D-Hy, присутен кај пациентите со Lichen planus oralis (и кај двете форми) и профил D-Hs-Hy-Pt, присутен кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens.

На групните MMPI профили кај нашите испитаници средните вредности на спомнатите скали беа пониски за околу 15 единици од Т-скорот 70, поради што не ги вбројуваме во патолошки профили. Тоа овозможува да се дискутира за карактеристиките на личноста, додека пак воспоставување на корелација со нозолошка категорија односно одредена дијагноза, е можна исклучиво на ниво на тренд.

Психолошките профили на пациентите со Lichen planus oralis по својата конфигурација најмногу се доближуваат до профилот Hs-D-Hy. Профилот го карактеризира "надолен неуротски тренд" на трите неуротски скали со најчест редослед: Hs-D-Hy (не е исклучена можноста од поинаков редослед на скалите или пак нивна изедначеност). Во карактеристиките на личноста со Hs-D-Hy профил доминираат симптоми на ANS (автономно-вегетативниот нервен систем). Психосоматски тип на реакција на стресот (најчесто психосоматика од абдоминален тип). Обично се преокупирани со болест, со хипохондриски фиксаци, имаат низок праг на фрустрациона толеранција, при стресни состојби многу почесто реагираат со психосоматска реакција, додека пак симптомите на депресивност и анксиозност се многу поретки. Тие покажуваат добра контрола на афектите, со потиснување како доминантен механизам на одбрана. Интровертни се и несигурни во социјалните и хетеросексуалните контакти. Дијагностичкиот прирачник на американската психијатриска асоцијација, психосоматските реакции кај овие пациенти ги објаснува на следниов начин: "Овие психосоматски реакции претставуваат пренагласена висцерална експресија на афектите, како последица на долготрајно потиснување. Пролонгирани и хронифицирани физиолошки реакции, коишто всушност се природни следбеници на емотивната реакција и коишто како резултат на ваквите структурни промени (како последица на одложената или потиснатата реакција) доведуваат до патолошки ефекти" (10).

Кај пациентите со Lichen planus oralis, IR (Internalization ratio) индексот е со вредност 1,1. Теоретската вредност на овој индекс изнесува 1, а поголемата вредност којашто е добиена кај пациентите укажува на можна соматизација.

Во групата на пациенти со афтозен стоматит се регистрирани поголем број на поединечни "патолошки" профили, коишто по конфигурација најмногу

се приближуваат до профилот D-Hs-Hy-Pt. Идентична конфигурација има и групниот MMPI-профил кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens, само што целата крива е транспонирана за околу 15 единици на T-скорот. Во карактеристиките на личноста со D-Hs-Hy-Pt профил доминираат депресивни симптоми: пациентот е разочаран во себе, без самодоверба, песимиста е во однос на иднината и со нагласено присуство на соматовегетативни потешкотии. Многу често физичките потешкотии избиваат во прв план-дури до хипохондриски фиксациии. Личностите од овој тип се фрустрационо нетолерантни а при стресни состојби се склони кон пасивизација и бегаче во болест. Неефикасни се и непродуктивни, честопати на долготрајни боледувања. Постојано се загрижени за некого или за нешто и тоа е следено со голема напрегнатост. Нагласено се анксиозни и речиси потполно се неспособни да се ослободат од анксиозноста. Интерперсоналните односи им се неадекватни и многу сиромашни. Се работи за пасивно зависни личности.

Нозолошките категории кон кои се доближуваат нашите пациенти со афтозен стоматит, односно нозолошките категории во коишто можат да се вбројат оние поединци од групата кај коишто регистриравме високи вредности на Hs, D, Hy и Pt скалите, се движат помеѓу анксиозно-депресивна и опсесивно-компулзивна неуроza.

Индексот на интернализација кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens изнесува 1,2 и оваа вредност сугерира дека кај овие пациенти постои можност за соматизација.

Анализирајќи ги групните MMPI профили кај испитаниците од контролната група и кај пациентите со Glossitis areata migrans забележавме присуство на дисимулативен профил. Овој профил не се базира на некој карактеристичен тип на личност туку на специфичниот пристап кон тест-материјалот. Контролните скали го обележуваат карактеристичното т.н. "дисимулативно" V, односно вредностите на L и K скалите се високи а вредноста на F скалата е ниска. Свкупниот профил е изедначен но многу снижен. Се работи за личности кај кои што постои желба за разубавување на сликата за себе како и добра контрола на подсвеста. IR - индексот односно индексот на интернализација кај контролната

група и кај пациентите со *Glossitis areata migrans* е 0.9 што значи дека овие испитаници не се склони кон соматизација.

Кај најголем број од испитаниците вредностите на дијагностичките скали не ја надминуваат критичната вредност $T=70$. Поради тоа не станува збор за патолошки состојби од психијатриски аспект, туку само за конфигурација на скали кои отсликуваат одредена структура на личност со свои особености, кои можат да бидат основа за одредено психолошко реагирање. Кај пациентите со *Lichen planus oralis* и пациентите со афтозен стоматит се следи присуството на психолошкиот механизам на одбрана од типот на соматизација како начин на справување во одредени стресни ситуации. Неговото присуство кај пациентите со *Glossitis areata migrans*, според MMPI профилот, не се очекува.

Добиените резултати кај нашите пациенти со *Lichen planus oralis* се делумно во согласност со наодите на McCartan (63), Colella и сор. (20) и Andreasen (2). Основна карактеристика на психолошкиот профил на личноста Hs-D-Hy, којшто е карактеристичен за овие пациенти, е психосоматски тип на реакција додека пак симптомите на депресивност и анксиозност се многу поретко изразени. Кај психолошкиот профил D-Hs-Hy-Pt, којшто е карактеристичен за нашите пациенти со *Stomatitis aphthosa recidivens*, доминантно се присутни симптомите на депресија, хипохондрија и анксиозност. Добиените резултати се во согласност со наодите на Sircus (86) и McCartan (64) а во спротивност со наодите на Pedersen (72).

Ендокринолошките механизми на стресната реакција се од особено значење, а нивното познавање овозможува подобро разбирање на стресот и на реперкусиите коишто тој ги предизвикува. Општо е прифатен ставот дека ендокриниот систем е чувствителен на дејството на бројни психолошки чинители, особено на емоциите. Функционирањето на кортикотропната оска е најчесто инволвиранiot механизам при стресната реакција. Утврдено е дека постојат структурни и функционални врски помеѓу хипофизата и хипоталамусот. АСТН (адено-кортикотропен хормон) е хормон на предниот резен на хипофизата. Неговата секреција е под директна контрола на CRF (corticotropin realising factor) којшто се синтетизира во парвоцелуларните неурони на паравентрикуларниот нуклеус на хипоталамус. АСТН ја стимулира функцијата на кората на надбубрежната жлезда

при што се ослободуват гликокортикоиди (кортизол и кортикостерон) и минералокортикоиди (алдостерон).

Кортикотропната оска е под контрола на повисоките нервни центри. Голем број на аферентни врски завршуваат во паравентрикуларното јадро на хипоталамус. Лимбичниот систем којшто е одговорен за емоциите го информира паравентрикуларното јадро за емотивната состојба на индивидуата којашто е под стрес. Неуротрансмитерите коишто имаат значајна улога во овие врски сеуште не се доволно познати. Функционирањето на кортикотропната оска е циклично а максимална секреторна активност постигнува во ноќните и во утринските часови. Механизам којшто се вклучува во функционирањето на оваа оска е негативната повратна спрега. Покачувањето на нивото на кортизолот е доволен сигнал за намалена продукција на CRF. Оној момент, кога факторот којшто кочи (покаченото ниво на кортизолот) не е во состојба да го закочи стимулаторот (CRF) со што е пореметен feed-back механизмот, настанува стресна состојба.

Гликокортикоидите односно кортизолот нема одредена строга тропност и неговото дејство е распространето на одделни системи и органи. Од особено значење е влијанието на овој хормон врз лимфоидното ткиво и имунокомпентните клетки. Присутен во поголеми дози кортизолот делува силно имуносупресивно. Пред се овој хормон има лимфолитично дејство особено врз Т-лимфоцитите, доведува до инволутивни промени на лимфоидното ткиво и ја супримира активноста на NK (Natural killer) клетките. Кортизолот е хормон чиешто ниво во серум и плунка се зголемува при стресни животни ситуации. Со одредување на серумското и саливарното ниво на овој хормон се утврдува и психолошкиот статус на пациентот (7, 53).

Milojevic (65) го испитувал нивото на серумскиот кортизол и го корелирал со психолошките карактеристики кај пациенти со *acne vulgaris*. Кај најтежките форми на акни авторот регистрирал карактеристичен MMPI-профил (D-Hs-Hy-Pt), како и статистички сигнификантно покачени вредности на кортизолот, во споредба со контролната група. На зголемено серумско и уринарно ниво на кортизол кај пациенти со улцеронекрозен гингивит укажуваат Shanon и сор. (82) и Cohen-Cole и Cogen (19).

Нивото на саливарниот кортизол го рефлектира нивото на кортизол во серум. Со одредување на овој хормон во плунка се избегнува можното интензивирање на кортизол-секрецијата којашто е резултат на венепункцијата (8).

Mc Cartan (64) кај 24 пациенти со афтозен стоматит ја испитувал анксиозноста со HAD скалата и го одредувал нивото на саливарниот кортизол. Кај 12 пациенти, коишто ја сочинувале првата група, не биле регистрирани никакви хематолошки отстапувања (феритин, хемоглобин, вкупни фолати, витамин B12). Кај останатите 12 пациенти, коишто ја сочинувале втората група, биле регистрирани хематолошки отстапувања и по нивното санирање настапило санирање и на афтозните лезии. Саливарниот кортизол кај пациентите од првата група бил сигнификантно покачен (7,3 pmol/l) наспроти неговата вредност кај пациентите од втората група (3,2 pmol/l). Статистички сигнификантно биле поголеми и вредностите на анксиозност кај пациентите од првата група, но авторот не регистрирал позитивна корелација помеѓу вредностите на кортизолот и анксиозноста.

Во текот на нашето испитување не го одредувавме нивото на саливарниот кортизол кај нашите испитаници, бидејќи во лабораторијата каде што е сprovedено испитувањето не беше стандардизирана методата за одредување на кортизол во плунка. Нивото на серумскиот кортизол кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација е со вредност 578,04 pmol/l а кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis неговата вредност изнесува 535 pmol/l. Разликата помеѓу овие две вредности и вредноста на кортизолот кај контролната група (248,68 pmol/l) е статистички високо сигнификантна. Кај пациентите со ретикуларна форма на орален Lichen planus и кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на ремисија серумскиот кортизол е во границите на нормалните контролни вредности. Средната вредност на серумскиот кортизол кај пациентите со Glossitis areata migrans е умерено сигнификантно поголема во однос на средната вредност кај контролната група. Бидејќи не регистриравме значителни корелации помеѓу нивото на кортизолот и останатите испитувани параметри кај оваа група на испитаници, сметаме дека умереното зголемување на кортизолот се должи на стресната реакција којашто се јавува при венепункцијата.

Резултатите коишто ги добивме кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација и кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis се

во согласност со наодите на Mc Cartan (64), Shanon и сор.(82) и Cohen-Col (19). Средните вредности на кортизолот коишто ги добивме кај овие две групи на испитаници се во границите, или незначително (кај афтозниот стоматит) над референтните вредности коишто се добиваат при одредувањето на кортизолот со Radioimmunoassay методата (150-550 nmol/l). Но значително поголемите вредности на кортизолот, кај афтозниот стоматит во фаза на егзацербација и кај ерозивно-улцерозната форма на орален Lichen planus во споредба со испитаниците од нашата контролна група, ја потврдува претпоставката за инволвирање на кортикотропната оска како и на кортизолот при стресните случувања.

Проучувањето на психичките промени во текот на стресот, континуираниот прогрес во откривањето на соматските заболување, откривањето на имунолошки отстапувања кај ментално болните индивидуи како и други откритија во имунологијата ги подтикнале обидите теоретски да се интегрираат односите стрес-емоцимуни дисфункции. Иако систематските психоендокрино-имунолошките истражувања се релативно нови, провокативни факти сугерираат дека имуните функции можат да бидат изменети бихевиорално и при афективни состојби. Некои автори (1, 43) дури сметаат дека имунолошкиот систем претставува "слика во огледало" на CNS, а циркулирачките лимфоцити претставуваат мобилен мозок и имаат сензорни и ефекторни карактеристики.

Кај пациенти со Lichen planus oralis е регистрирана поголема застапеност на Т-лимфоцитните субсетови, но тоа сепак не може да биде доволен доказ за нивната активност. Од лимфоцитните субсетови кај ова заболување доминантно се застапени CD8 клетките додека пак бројот на CD4 клетките не покажува отстапување (58, 84).

Yamamoto и сор. (94) ја испитувале бластната трансформација на периферните Т-лимфоцити кај пациенти со Lichen planus oralis и регистрирале дека таа е значително пониска во споредба со лимфоцитната бластогенеза кај контролната група. Авторите кај истите пациенти регистрирале поголема застапеност на CD8 клетките и намален сооднос на CD4/CD8 клетките.

Karagouni (48) кај орален Lichen planus регистрирал намалена лимфоцитна трансформација и активација а истата ја објаснува со: одсуство на компетентни Т клетки, дефект во способноста на Т-лимфоцитите за изразување на IL-1 и IL-2

рецептори како и недостаток на соработка помеѓу антиген-презентирачките клетки и Т-лимфоцитите. Резултатите на Carazzo (16) од направената квантитативна анализа на Т-лимфоцитните субпопулации, укажуваат на намален број на CD4 клетките а зголемен број на CD8 клетките и кај ретикуларната форма и кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis.

Кај 15 пациентинти со Stomatitis aphthosa recurrens, Savage (80) спровел континуирана цитометриска анализа на лимфоцитите од периферната циркулација, во двете фази од заболувањето. Застапеноста на T(CD3)Ly била во границите на нормалните контролни вредности и во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија на заболувањето. CD8 клетките биле застапени во поголемо количество, додека пак бројот на CD4 клетките бил намален и во двете фази од заболувањето. Застапеноста на Natural killer клетките била во границите на нормалните контролни вредности.

Pedersen (71) спровел квантитативно испитување на CD4 и на CD8 клетките кај 20 пациенти со рекурентен афтозен стоматит во фаза на егзацербација и во фаза на ремисија на заболувањето. Резултатите од испитувањето покажале значително зголемен број на CD8 клетките и во двете фази од заболувањето, додека пак застапеноста на CD4 клетките не отстапувала од нормалните контролни вредности. Соодносот помеѓу CD4 и CD8 клетките бил значително намален, и во активната фаза од заболувањето и во фазата на ремисија на Stomatitis aphthosa recurrens, како резултат на зголемување на бројот на CD8 клетките. Savage (80) и Kayavis (49) тврдат дека соодносот CD4/CD8 кај афтозниот стоматит е намален заради намалување на бројот на хелперите но и заради зголемување на бројот на супресорите.

Резултатите коишто се добиени при испитувањето на активноста на Natural killer (CD16) клетките, откриваат големо влијание на психичката состојба врз функцијата на овие клетки (50, 51). Pedersen (73) се согласува со тој став и укажува дека кај пациентите со афтозен стоматит третирани со имуномодулатор Longo-Vital, се зголемува бројот на Natural killer клетките.

Кај нашите испитувани пациенти со Lichen planus oralis (и кај двете форми) вредностите на T(CD3)Ly се повисоки во однос на контролната група а разликата помеѓу нив е умерено сигнификантна. Зголемените вредности на T-Ly кај пацие-

нтите со орален Lichen planus сугерира на инволвирање на целуларниот имунолошки одговор кај овие пациенти, на што укажуваат и Becker (4), Jontell (44) и Kilpi (52). Предходно изнесениот податок го потврдуваат и вредностите на B(CD19)Ly (одговорни за хуморалниот имунитет), коишто и кај двете форми на Lichen planus oralis се во границите на нормалните контролни вредности.

Процентуалната застапеност на CD4 клетките кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis е високо сигнификантно поголема а кај ретикуларната форма е во границите на нормалните контролни вредности. Тргувајќи од значајната имунорегулаторна функција на хелперите, очекувано е нивното зголемување при влошување на клиничката слика на ова орално заболување, со цел да се неутрализира продорот на антигениот материјал.

Застапеноста на CD8 клетките и кај двете форми на Lichen planus oralis е високо сигнификантно поголема. Слични резултати добивме и кај пациентите со афтозен стоматит во фаза на егзацербација, кај коишто застапеноста на CD8 клетките е високо сигнификантно поголема во однос на контролната група. Во фаза на ремисија на ова заболување се намалува бројот на CD8 клетките, но и таа вредност во споредба со вредноста на CD8 клетките кај контролната група е сигнификантно поголема. Нашите резултати се во согласност со наодите на Yamamoto (94), Carazzo(16), Savage (80) и Pedersen (71).

При презентација на антигенот од страна на макрофагот, Т клетките коишто носат CD8 молекула на својата површина ги препознаваат молекулите од I-ва класа на HLA-комплексот и се наречени cytotoxic/suppressor. Според Roitt(79) диференцијацијата на CD8 клетките е под влијание на CD4-хелперни субсетови. Т-клетките коишто го содржат CD8 мембранскиот маркер се разликуваат и во однос на обликот и во однос на цитокинската продукција. Според тоа тие можат да имаат цитотоксична функција(насосочена само кон оние клетки коишто презентираат HLA-антигени од прва класа) и супресорна функција при што доаѓа до супримирање на имунолошките реакции.

Поповска(75) при испитување на имунолошкиот статус кај пациенти со Lichen planus oralis регистрирала зголемена процентуална застапеност на CD3, CD4 и на CD8 клетките кај ретикуларната, везикулобулозната и кај еритемоексудативната форма на ова заболување. Анализирајќи ги зголемените вредности на

CD8 клетките авторот укажува и на нивната цитотоксична и на нивната супресорна улога кај оралниот Lichen planus.

Во текот на нашето истражување не беше спроведено функционално испитување на Т-лимфоцитните субпопулации туку беше одредувана нивната процентуална застапеност. Тоа во овој момент не ограничува во дискусијата околу точната активност на CD8 клетките коишто се евидентно со поголеми вредности и кај пациентите со Lichen planus oralis и кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens.

Освен CD8 цитотоксични клетки постојат и МНС-неограничени цитотоксични клетки во коишто се вбројуваат NK (Natural Killer) клетки и LAK (Lymphokine Activated Killer) клетки. NK клетките потекнуваат главно од "големите гранулирани лимфоцити". Најголем дел од овие клетки се презентираат со CD3, CD16, CD56 Т-клеточни рецептори. Подложноста кон убивање од страна на NK клетките е во негативна корелација со експресијата на МНС класа I. Така, експресијата на аутологната МНС класа I може да делува како "лозинка" и да ја исклучи клетката од лиза под медијација на NK клетката.

Во текот на нашето испитување регистриравме намален број на NK клетките кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis и кај пациентите со афтозен стоматит. Тргувајќи од сознанието за NK-активноста се наметнува впечатокот дека кај овие пациенти е намалена МНС-неограничената цитотоксичност. Намалениот број на CD16 клетките, кај пациентите со афтозен стоматит и пациентите со ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis, е во согласност со податоците од литературата за нивното инволвирање при стресното реагирање на организмот. Овој податок уште повеќе се потврдува со нашите наоди за застапеноста на овие клетки кај ретикуларната форма на Lichen planus oralis и кај афтозниот стоматит во фаза на ремисија, кога процентуалната застапеноста на CD16 клетките се приближува до вредностите регистрирани кај контролната група. Застапеноста на T(CD3)Ly, CD4 и B(CD19)Ly кај пациентите со афтозен стоматит и во двете фази на заболувањето не се разликуваат значително од вредностите кај контролната група.

Од големо значење при анализирање на имунолошките параметри е и анализирањето на соодносот помеѓу CD4 и CD8 клетките. Овој сооднос може да

се менува заради промени во бројот на хелперите, промени во бројот на супресорите или пак промени во бројот и на двата типа на клетки. Нормалните вредности за соодносот CD4/CD8 не се стандардизирани но главно се движат во границите од 1,6-2,2. Во текот на нашето истражување кај пациентите со орален Lichen planus (и кај двете форми) и кај пациентите со афтозен стоматит во двете фази од заболувањето регистриравме намален сооднос CD4/CD8. Разликата помеѓу овие вредности и вредноста на соодносот CD4/CD8 кај контролната група е статистички високо сигнификантна ($p < 0,001$). Намалениот сооднос CD4/CD8 кај нашите испитаници се должи на зголемената застапеност на CD8 клетките. Во текот на ремисија на афтозниот стоматит доаѓа до умерено зголемување на соодност CD4/CD8, во споредба со неговата вредност во фаза на егзацербација, заради намалување на CD8 клетките во оваа фаза од заболувањето. Кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis овој сооднос е незначително поголем во однос на ретикуларната форма бидејќи кај ерозивно-улцерозната форма застапеноста на CD4 клетките е поголема.

Ваквите наши резултати се во согласност со резултатите коишто ги добиле Yamamoto(94), Carazzo (16) и Pedersen (71).

Тргувајќи од извонредно одговорната функција на CD4 и CD8 клетките којашто овие клетки ја остваруваат во текот на имунолошката реакција, намалениот сооднос CD4/CD8 кај нашите пациенти укажува дека оралниот Lichen planus и афтозниот стоматит се заболувања при коишто постојано перзистира пореметување во рамнотежата на имунорегулацијата.

Кај пациентите со Glossitis areata migrans вредностите на T(CD3)Ly, CD4, CD8, CD16 и B(CD19)Ly се намалени во однос на вредностите кај контролната група. Разликата помеѓу овие вредности не е статистички значајна. Овие резултати ни дозволуваат да ја негираме претпоставката за инволвираност на имунопатолошките механизми кај ова заболување. Анализирајќи го психолошкиот профил на овие пациенти како и вредностите на кортизолот во серум се наменува впечатокот дека мигрирачкиот глосит не е во корелација со психолошкиот стрес.

Современите истражувања покажале дека имунитетот не е "автономна агенција" за одбрана на организмот од инфективни и неопластични болести. И

централниот и автономниот нервен систем како и ендокриниот систем учествуваат во контролата на имуните функции.

Неуроендокрините механизми во текот на стресот се јавуваат како посредници во интеракцијата помеѓу психата и имунолошкиот систем. Стресот и со него поврзаните емоции се здружени со значајни физиолошки промени, коишто вклучуваат активација на кортикотропната оска и на оската симпатикусмедула на надбубрежна жлезда.

Имунокомпетентните клетки имаат рецептори за неуротрансмитери, неуропептиди како и за хормони контролирани од CNS вклучувајќи ги и кортикостеридите. Постои семејство од 60-100 силни информативни, биохемиски активни супстанции какви што се: неуротрансмитери, хормони, неуропептиди, лимфокини и др. коишто носат пораки помеѓу CNS, ендокриниот и имунолошкиот систем (34). Суштината на бројните интеракции помеѓу Имунолошкиот систем и CNS е можеби во тоа што клетките и на едниот и на другиот имаат можноста за помнење (меморија).

Секако најконтроверзно е прашањето дали стресот, анксиозноста и депресијата делуваат врз здравјето на специфичен начин компромитирајќи го имунолошкиот систем? Некои истражувања утврдиле дека стресот, ожалостеноста и депресијата доведуваат до мерливи пореметувања на имунолошката реакција, особено до пореметување на функцијата на макрофагите, на лимфоцитите и на NK клетките (55).

Без намера да заземеме егзактни ставови за ефектот на психолошкиот стрес врз имунолошкиот одговор на организмот, при анализата на нашите добиени резултати коишто особено се однесуваат на CD4, CD8 и CD16 клетките, се наметнуваат неколку можни механизми за ефектите на стресот врз имунокомпетентните клетки: Пореметен процес на кооперација помеѓу имунокомпетентните клетки што произлегува од намалениот сооднос CD4/CD8 кај пациентите со афтозен стоматит и кај пациентите со орален Lichen planus. Зголемена супресорна активност на лимфоцитите како резултат на зголемениот број на CD8 клетките, што особено е изразено кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis и кај афтозниот стоматит во фаза на егзацербација. Супресија на Natural killer акти-

вноста како и намалување на нивниот број. Истото беше регистрирано и кај афтозниот стоматит и кај Lichen planus oralis.

При анализата на добиените коефициенти на корелација помеѓу испитуваните параметри кај нашите испитаници се забележува дека најголем број на позначителни коефициенти на корелација се добиени кај пациентите со Lichen planus oralis и Stomatitis aphthosa recidivens. Корелативните вредности се најизразени и најбројни помеѓу дијагностичките скали од MMPI-тестот и хелперите, супресорите и Natural killer клетките. Овие коефициенти на корелација се со најголеми вредности, а тоа пак повторно ја потврдува асоцираноста на спомнатите имуно-компетентни клетки со психолошкиот статус на пациентит. Релативно мал број на позначителни вредности на коефициентот на корелација добивме во текот на нашето испитување. Тоа се должи на малиот број на испитаници коишто беа вклучени во испитувањето.

При споредување на резултатите добиени кај афтозниот стоматит во фаза на егзацербација со резултатите добиени во фаза на ремисија се забележува дека помеѓу нив нестои значителна разлика. Ако се согласиме со ставот дека успех при терапијата на ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis постигнуваме доколку ја трансформираме во ретикуларна форма, а при тоа и кај ретикуларната форма перзистираат имунолошки отстапувања, можеме да го разбереме хроничитетот на ова заболување со периоди на егзацербации и ремисии. Претходно наведените податоци за Lichen planus oralis, одсуството на разлики помеѓу резултатите добиени во фаза на егзацербација и резултатите добиени во фаза на ремисија на афтозниот стоматит како и намалениот сооднос на CD4 и CD8 клетките и кај двете заболувања, укажуваат дека пореметувањето во имунорегулацијата кај овие пациенти перзистира постојано. Секако дека се вклучува и некој дополнителен фактор којшто ќе ја иницира егзацербацијата на заболувањето. Сметаме дека психолошкиот стрес се јавува како можеен дополнителен фактор. Потврда за тоа се и ниските вредности на серумскиот кортизол во фаза на ремисија на овие две заболувања. При одредена стресна ситуација се активираат латентните имунолошки аберации со што настанува и егзацербација на болеста. Инволвираноста на кортизолот при овие стрес асоцирани имунопатолошки механизми е потврдена со резултатите од нашето

испитување (сигнификантно поголеми вредности на кортизол кај ерозивно-улцерозната форма на Lichen planus oralis и кај афтозниот стоматит во фаза на егзацербација).

Психолошките карактеристики на личноста кај овие пациенти овозможуваат при одредени стресни ситуации тие да реагираат со соматизација којашто се презентира на оралната мукозна мембрана. Тоа е потврдено и со специфичните MMPI профили: Hs-D-Ну кај пациентите со Lichen planus oralis и D-Hs-Ну-Pt кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens.

Како најприфатлив механизам со кој се реализираат психосоматските афекции на оралната мукозна мембрана, врз основа на нашите резултати, е постоењето на физиолошки несаканиот позитивен feed-back механизам на следната релацијата: Психосоцијалниот стрес предизвикува зголемено создавање на CRF којшто ја стимулира хипофизата кон зголемена продукција на АСТН. Овој хормон ја стимулира кората на надбубрежната жлезда кон зголемено лачење на кортизол. Под дејство на психосоцијалниот стрес се активира и АНС (симпатикус) а тоа пак доведува до зголемено лачење на норадреналин и адреналин од медулата на надбубрежната жлезда. Кортизолот и катехоламините го нарушуваат имунолошкиот одговор а следствено на тоа настануваат имунопатолошки механизми на оралната мукоза и појава на афти или орален Lichen planus. Настанатите орални афекции дополнително делуваат како психосоцијален стрес и го потенцираат несаканиот, позитивен feed-back механизам.

Механизам којшто не се вклопува во оваа релација, а може да партиципира при стрес афекциите на оралната мукозна мембрана е неурогената стрес навика на перманентно трауматизирање на оралната лигавица од типот на прегризување на истата.

Прашање што се наметнува при психосоматскиот пристап е: што влијае врз изборот на оралната лигавица како место каде што ќе се манифестира ефектот на психосоцијалниот стрес? Најсоодветен одговор на ова прашање може да се добие ако се разгледа генетската предиспозиција на организмот кон одредени заболувања асоцирани со HLA антигените. Во текот на нашето испитување небеше извршена генетска типизација на нашите испитаници. Но во една поранешна студија кај пациентите со афтозен стоматит регистриравме дека нај-

често застапени HLA антигени се: A2, A28, B35 и B40 (39). Како носители на генетската предиспозиција за појавата на оралниот Lichen planus се посочуваат HLA антигените A3, A9, и B8 (74).

Резултатите коишто ги добивме во текот на нашето истражување, особено оние коишто се однесуваат на психолошките карактеристики на личноста, укажуваат на потреба од специфичен пристап кон пациентите со стрес условени орални афекции. Освен класичната терапија на овие заболувања потребна е и потесна соработка со психолошките служби. Особено би била значајна психолошката помош кај овие пациенти во превенирање на егзацербацијата на заболувањето. Пациентите би научиле како да се справат со стресни и непријатни ситуации, со своите емоции и како истите да ги совладаат без да реагираат со соматизација и болест.

Заклучоци

ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на добиените резултати, нивната статистичка обработка со помош на Student-овата "t" дистрибуција и пресметувањето на коефициентот на корелација помеѓу испитуваните параметри, можеме да заклучиме:

1. Дијагностичките скали од MMPI-201 тестот: Hs, D и Hy кај пациентите со Lichen planus oralis и Stomatitis aphthosa recurrens се статистички сигнификантно покачени во споредба со вредностите на овие скали кај контролната група. Овие три скали го сочинуваат "неуротскиот тријас" и се презентираат приближно подеднакво изразени. Кај пациентите со афтозен стоматит статистички сигнификантно е зголемена и вредноста на Pt скалата.
2. Со интерпретација на поединечните како и на групните MMPI профили регистриравме два карактеристични профили на личноста: Hs-D-Hy (карактеристичен за пациентите со Lichen planus oralis) и D-Hs-Hy-Pt (карактеристичен за пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens). Заедничка карактеристика и на двата профила е соматизацијата како механизам на одговор при пролонгиран емотивен стрес.
3. Средните вредности на серумскиот кортизол кај сите испитувани групи, освен кај пациентите со афтозен стоматит, беа во границите на референтните вредности. Но сепак вредностите на овој хормон, кај пациентите со ерозивно-улцерозна форма на Lichen planus oralis и кај пациентите со афтозен стоматит се статистички многу високо сигнификантно поголеми во однос на средната вредност на кортизолот кај нашата контролна група. Овие резултати ја потврдуваат посредничката улога на кортизолот во релацијата психолошки стрес-афекција на оралната мукозна мембрана, односно во трансформацијата на ретикуларната во ерозивно-улцерозна форма и во егзацербацијата на афтозната болест. Кај пациентите со Glossitis areata migrans регистриравме умерено покачување на нивото на серумскиот кортизол.

4. Статистички сигнификантно зголемените вредности на CD8 клетките како и намалените вредности на CD16 клетките кај пациентите со Lichen planus oralis и кај пациентите со Stomatitis aphthosa recurrens укажуваат на инволвираност на овие клетки во имунопатолошките механизми кај овие две заболувања. Кај истите пациенти е намален и соодносот помеѓу CD4 и CD8 клетките и во активната фаза од заболувањето и во фазата на ремисија, што укажува на постојано пореметување во рамнотежата на имунорегулацијата. Ваквите имунолошки отстапувања сметаме дека се под влијание на имуносупресивното дејство на кортизолот којшто го манифестира своето дејство при одредени стресни ситуации.
5. Најголем број на значителни корелативни вредности се добиени при корелација помеѓу вредностите на дијагностичките скали Hs, D, Ну и вредностите на CD8 и CD16 клетките кај пациентите со Lichen planus oralis и кај пациентите со афтозен стоматит. Овој податок укажува на поврзаност помеѓу психолошките карактеристики на личноста, стресното реагирање и промените во имунолошката реактивност.
6. Детерминираните корелативни вредности, на свој начин, и дефинитивно укажаа на фактот дека од трите проследени ентитети, Lichen planus oralis и Stomatitis aphthosa recurrens пофреквентно претставуваат објективизирана стрес резолуција врз оралната мукозна мембрана, партиципирајќи понагласено во психосоматски условениот т.н. Орално ткивен синдром.
7. Специфичните анатомо-хистолошки и функционални карактеристики на оралната лигавица, како и резултатите коишто ги добивме во текот на испитувањето на психоеендокриноимунолошките параметри кај нашите испитаници ни дозволуваат да заклучиме дека оралната мукозна мембрана претставува таргет зона каде што психосоцијалниот стрес го манифестира своето дејство. Пред се, психосоцијалниот стрес се однесува како провоцирачки фактор за егзацербација на оралните афекции кај коишто постои и генетска предиспозиција.

Литература

ЛИТЕРАТУРА

1. Ader R, Falten D, Cohen N.
Interactions between the brain and the immune system.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30: 561-6.
2. Andreasen J O.
Oral lichen planus : A clinical evaluation of 115 cases.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968; 25: 31-42.
3. Балабанов К, Бонев А.
Географски јазик и распространение.
Стоматологиа 1963; 3: 21.
4. Becker J, Loning T, Reighart P, Hartman N.
Oral lichen planus: Characterization of immunocompetent cells with hibridoma antibodies.
J Oral Pathol 1983; 12: 117-23.
5. Белазелкоска З, Накова М, Крстевски С, Георгиева С, Поповска М.
Lingua geographica: Наш материјал.
Макед Стоматол Прегл 1994; 18(3-4): 89-92.
6. Besedovsky H, Rey A.
Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines.
Frontiers of Neuroendocrinology 1992; 13: 61-94.
7. Ben-Aryeh H.
Saliva as an indicator of stress.
Int J Psychosomat 1985; 32: 3-8.
8. Benjamins C, Asscheman H, Schuurs AA.
Increased salivary cortisol in severe dental anxiety.
Psychophysiol 1992; 29: 302-5.
9. Biro M, Berger J.
Praktikum za primenu i interpretaciju MMPI.
Beograd: Savez drustava psihologa Srbije, 1990: 59.
10. Biro M.
Dijagnosticka procena licnosti MMPI-202.
Novi Sad: Filozofski fakultet, 1995:60.
11. Blazevic D, Stranic E, Dvorzak M.
Medicinska psihologija.

Zagreb: Jugoslovenska medicinska naklada, 1979: 154-5.

12. Borysenko J.
Psychoneuroimmunology: Behavioral factors and the immune response.
Revision 1984; 7(1): 56-65.
13. Brody HA and Silberman S.
Studies on recurrent oral aphthae.
Oral Surg 1969; 27: 27-34.
14. Bujas Z.
Uvod u metode eksperimentalne psihologije.
Zagreb, 1974: 25.
15. Carl M, Frank M, Karen M, Teodore J.
Relation of stress and anxiety to oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61: 44-6.
16. Carrazzo M, Broccoletti R, Carbone M, Gandobito S, Garzino P, Cascio G.
Phenotype analysis of peripheral blood cell immunity in Italian patients with different varieties of oral lichen planus.
Int Rech Si Stomatol Odontol 1996; 39(1-2):33-8.
17. Castrello a, Monji N.
Cortisol and corticosterone.
Methods Enzym Anal 1985; 8: 235-47.
18. Cazev E, Slijepcevic D, Stozinic S, Vujevic S.
Stres i bolesti.
Beograd: Strucna knjiga, 1995: 15.
19. Cohen-Cole SA, Cogen RB.
Psychiatric, Psychosocial and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis.
Psychiatric Medicine 1983; 2:215-225.
20. Collela G, Gritti P, De Luca F, DeVito M.
The psychopathological aspects of oral lichen planus.
Minerva Stomatologica 1993; 42(6): 265-70.
21. Cornier A, Bolgert M.
Lichen planus bucalis. Disparition des lesions par la psychotherapie.
Bull Soc Franc Dermatol Syph 1964; 71: 75-7.

-
22. Daieff CY.
Approche diagnostique et therapeutique des manifestations psychosomales faciales.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 1976; 77: 489-94.
 23. Dimitrovski V, Simonovski M, Popovska M.
Neki klinicki aspekti oralnog lichen planusa.
Acta Dermatovenerol Jugosl 1987; 14(3-4): 209-12.
 24. Dohms J, Metz A.
Stress mechanisms of immunosuppressions.
Veterinary Immunology and Immunopathology 1991; 30:89-109.
 25. Eliecer-Aubrey Ch, Cohen T.
Scrotal tongue geographic tongue, poligenic and associated traits.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976; 42: 591.
 26. Ernest GB, Hamilton C, Schvabacher E.
Personality correlates of periodontal disease.
J Dental Research 1961; 40(3): 398-403.
 27. Eversole LR.
Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 77(6): 555-71.
 28. Ferguson MM, Carter J, Boyle P.
An epidemiological study of factor associated with recurrent aphthae in women.
J Oral Med 1984; 39: 312-8.
 29. Gidon DB.
Psychophysiology of the oral cavity.
J of Dental Research 1996; 45:1627-36.
 30. Gilberstadth H, Duker J.
A Handbook for Clinical and Actarial MMPI Interpretation.
Philadelphia: W.B. Saunders, 1965:235.
 31. Goran B.
Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63:429-32.
 32. Grattan CEH, Scully C.
Oral ulceration: a diagnostic problem.
Br Med J 1986; 292: 1093-4.

-
33. Haisraeli M.
Recurrent aphthous stomatitis and tiamine deficienci..
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82:634-6.
34. Hall SS.
A molecular code links emotions, mind and helath.
Smithsonian, 1989:62-7.
35. Hay Kd, Reade Pc.
Methildopa as a cause of oral mucous membrane reactions.
Br Dent J 1978; 145: 1905-203.
36. Хазанова ВВ.
Имуноглобулини слунци и сиворотки крови у болних рецидивирајућим
афтозним стоматитом.
Вестн Акад Мед Наук СССР 1977; 1:44-6.
37. Holmstrup P, Thorn J, Rindum J, Pindborg J.
Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa.
J Oral Pathol Med 1988; 17: 213-8.
38. Humphris G, Field EA.
Psychological factors in oral lichen planus.
Br Dent J 1992; 173:88.
39. Ивановски Ќ.
Имунолошки статус кај заболени од рекурентен афтозен стоматит.
(магистерски труд) Скопје, 1993: (87-9).
40. Ивановски Ќ и сор.
Психофизичкиот стрес и промените на меките орани ткива кај регрутите во
АРМ.
Макед Стоматол Прегл 1997; 21(3-4): 113-8.
41. Ивановски Ќ, Накова М, Симоновски М, Поповска М, Николовска В.
Стрес индуцирана орална афтозна реакција.
II Конгрес на стоматолозите од Македонија.(Апстракт). Охрид, 1998: 86.
42. Irwin M, Daniels M, Bloom ET, SMITH TL, Weiner H.
Life events, depressive symptoms, and immune funktion.
American Journal of Psychiatry 1987; 144: 437-41.
43. Jammot JB, Locke SE.

-
- Psychosocial and human susceptibility to infectious disease: How much do we know.
Psychological Bullten 1984; 95: 78-108.
44. Jontell J, Hansson HA, Nugren H.
Mast cells in oral lichen planus.
J Oral Pathol 1986; 15: 273-5.
45. Kalcanin P, Lecic-Tosevski D.
Knjiga o stresu.
Beograd: Medicinska knjiga, 1994: 13-21.
46. Kameny KO, Cohen F, Zegans LS, Conant MA.
Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence.
Psychosomatic Medicine 1989; 50: 195-208.
47. Kaplan HB.
Social psychology of the immune sistem: a conceptual framevork and review of the literature.
Social Sciences and Medicine 1991; 33:909-23.
48. Karagouni EE, Dotsika EN, Sklavounou A.
Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus.
J Oral Pathol Med 1994; 23: 28-35.
49. Kayavis I.
T-limphocyte subsets in recurent aphthous ulceration.
J Oral Med 1987; 42: 198-200.
50. Kiecolt-Glaser JK.
Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students.
Psychosomatic Medicine 1984; 46 : 7-14.
51. Kiecolt-Glaser JK.
Marital quality, marital disruption and immune fucktion.
Psychosomatic Medicine 1987; 49: 13-34.
52. Kilpi AM.
Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ.
Scand J Dent Res 1987; 95: 174-80.
53. Kirschbaum C, Hallhammer D.
Response variabiliti of salivari cortisol under psychological stimulation.

-
- J Clin Chem Clin Biochem 1989; 27: 237.
54. Kovesi G, Banoczy J.
Follow up studies in oral lichen planus.
Int J Oral Surg 1973; 2:13-9.
55. Koff WC, Dunegan MA.
Modulation of macrophage-mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones.
J Chronic Diseases 1985; 10: 207-17.
56. Landesberg R.
Altered T4/T8 ratios in a patient with severe recurrent aphthous ulcers: report of a case.
J Oral Maxillofac Surg 1987; 45(11): 980-2.
57. Лазаревска Б, Накова М, Димитровски В.
Промени во саливарните протеински фракции при Stomatitis aphthosa chronica recidivans. V Конгрес на стоматолозите на Југославија (Зборник на трудови). Охрид: Здружение на стоматолозите на Југославија, 1972:539.
58. Lin Sc, Sun A.
HLA- DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus.
J Oral Pathol Med 1990; 19: 298-300.
59. Lowental U, Pisanti S.
Oral lichen planus according to the modern medical model.
J Oral Med 1984; 39: 224-6.
60. Macleod RI.
Psychological factors in oral lichen planus.
Br Dent J 1992; 173:88.
61. Mayer M.
Stress and periodontal disease: areview of the literature.
Journal of the New Zeland Societi Of Periodontology 1989; 68: 23-26.
62. Maupin CC, Bell WB.
The relationships of 17-hydroxi-corticosterid to acute necrotizing ulcerative gingivitis.
Journal of Periodontology 1975; 46: 721-2.
63. Mc Cartan BE.
Psychological factors associated with oral lichen planus.
J Oral Pathol Med 1995; 24: 273-5.

-
64. Mc Cartan BE.
Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis.
J Oral Pathol Med 1996; 25: 357-59.
65. Milojevic M.
Acne vulgaris. Korelacija psiholoskih, morfoloskih i endokrinih parametara.
Doktorska disertacija Beograd, 1993: 55.
66. Milosevic BU.
Statistika u naučnoistraživačkom radu.
Beograd, 1976
67. Minneman MA, Cobb C, Soriano F, Burnas S, Schuchman L.
Relationships of peronality traits and stress to gingival status of soft-tissue oral pathology: an exploratory study.
Journal of Public Helath Dentistry 1995;63: 429-32.
68. Moulton R.
Oral and dental manifestations of anxiety.
Psychiatry 1995; 18: 261-73.
69. Накова М, Корнети П, Белазелкоска З, Лазаревска Б, Симоновски М.
Активността на лизозимот во плунката од пациенти со Stomatitis aphthosa recidivans.
I Конгрес специјалиста за болести уста, зуба и пародонта Југославије (апстракт). Охрид, 1983: 84.
70. Orlov S.
Bakterioloski, imunoloski, histoloski i virusoloski aspekti recidivirajucih aftoznih lezija.
Doktorska disertacija Nis, 1977: 116-7.
71. Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Stenvang JP.
T-lymphocyte subsets in recurrent aphthous ulceration.
J Oral Pathol Med 1989; 18(1): 59-60.
72. Pedersen A.
Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration.
J Oral Pathol Med 1989; 18: 119-22.
73. Pedersen A.
Immunomodulation by Longo Vital in patients with recurrent aphthous ulceration.
J Oral Pathol Med 1990; 19 (8): 376-80.

74. Попова М.

Лихен планус. Клинички манифестации и неговата асоцираност со антигените од ХЛА-системот.

Магистерски труд Скопје, 1991 : 7.

75. Попова М.

Имунолошки аспекти на оралниот лихен планус.

Докторска дисертација Скопје, 2000: 221.

76. Preda EG, Pasetti P, Cagiula S, Nidoli G, Boggio E, Azzi R.

Patologia orale di origine psicosomatica.

Ressegna dela literatura.

Dental Cadmos 1995; 90(1): 66-72.

77. Puchalski Z, Szlendak L.

Personlichkeitseigenschaften bei kranken mit Lichen ruber planus.

Z Hautkr 1981; 56:991-5.

78. Redman RS, Vance FL, Gorlin LJ, Peagler FD, Maskin LH.

Psychological component in the eiology of the geographic tongue.

J Dent Res 1966; 45(5):1403-8.

79. Roitt I, Brostoff J, Male D.

Immunology.

Mosby, 1998:52.

80. Savage NW.

The proportion of suppressor-inducer T-Lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis.

J Oral Pathol 1988; 17(6): 293-7.

81. Scully C,Porter SR.

Orofacial manifestations of HIV infection.

Lancet 1988; 1: 976-7.

82. Shannon IL, Kilgore WG, Oleari T.

Stress as a preisposing factor in necrotizing ulcerative gingivitis.

Journal of Periodontology 1969; 40: 240-2.

83. Ship IL.

Recurrent aphthous ulcerations in a profesional school student population.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1961; 14(1): 30-9.

-
84. Simon MJ, Keller J.
Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen rube planus.
Dermatologica 1984; 169:112-6.
85. Симоновски М, Ставрелска А, Атанасова Е, Поповска М.
Стрес условени афекции на оралната мукозна мембрана.
Макед Стоматол Прегл 1988; 12(3-4):104-8.
86. Sircus W, Church R, Kelleher J.
Recurrent aphthous ulceration of the mouth.
Q J Med 1957; 26:235-49.
87. Smit AM, Green DW.
Atypical benign migratory glossitis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976; 42:780.
88. Спировски М, Колевски П.
Основни имунолошки методи.
Скопје: МЕДИС-информатика, 1995: 116-17.
89. Sun A, Chu CT, Wu YC, Yuan T.
Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous ulcers.
Clinical Immunology and Immunopathology 1991; 60(1):83-92.
90. Welsh GS.
A factor study of the MMPI using item overlap eliminated.
Am Psychologist 1952; 7: 341.
91. Welsh GS.
An anxiety index and an internalization ratio for the MMPI.
J Consult Psychol 1952; 16: 65-72.
92. Wray D.
Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid and iron.
Br Med J 1975; 2: 490-3.
93. Yaacob HB.
Recurrent oral ulceration-its association with stress.
Singapore Dental Association, 1983: 84-5.
94. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T.
Cellular immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 464-70.