Utjecaj pijenja alkohola na usnu šupljinu

Ivoš, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:914646

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Antonia Ivoš

UTJECAJ PIJENJA ALKOHOLA NA USNU ŠUPLJINU

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Antonia Ivoš

UTJECAJ PIJENJA ALKOHOLA NA USNU ŠUPLJINU

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2016.

Rad je ostvaren na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Ana Matošić, primarijus, specijalist psihijatrije,

subspecijalist alkoholizma i drugih ovisnosti

Lektor teksta na hrvatskom jeziku:

Željka Bujan, prof. hrvatskog jezika

Adresa: Trg Prominske Republike 6, 10000 Zagreb

mob: 098/893-082

Lektor teksta na engleskom jeziku:

Anamarija Štulina, prof. engleskog i talijanskog jezika

Adresa: Nikole Tesle 14 c, 23000 Zadar

mob: 091/5467-300

Rad sadrži: 43 stranice

5 slika

2 tablice

1 CD

ZAHVALA

Prije svega, zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Ani Matošić na stručnoj pomoći tijekom pisanja rada.

Posebno zahvaljujem mami i Marku na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studiranja. Bez njih ovo ne bi bilo moguće.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. SVRHA RADA 2

3. OVISNOST O ALKOHOLU 3

3.1. Definicija ovisnosti o alkoholu 3

3.2. Epidemiologija ovisnosti o alkoholu 5

4. TEMELJNA FARMAKOLOGIJA ETANOLA 8

4.1. Farmakokinetika etanola 8

4.2. Farmakodinamika etanola 10

4.2.1. Utjecaj etanola na središnji živčani sustav 10
4.2.2. Utjecaj etanola na kardiovaskularni sustav 10
4.2.3. Utjecaj etanola na probavni sustav 11
4.2.4. Utjecaj etanola na mokraćni sustav 11

5. PATOFIZIOLOGIJA OVISNOSTI O ALKOHOLU 12

5.1. Patogeneza ovisnosti o alkoholu 13

6. ŠTETNI UČINCI ETANOLA 15

6.1. Jetra i probavni sustav 15

6.3. Kardiovaskularni sustav 17

6.4. Hematološki sustav 18

6.5. Endokrinološki sustav 18

6.6. Imunosni sustav 18

7. UTJECAJ ETANOLA NA USNU ŠUPLJINU 20

7.1. Promjene oralne sluznice kod bolesti srca i krvnih žila uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola 20
7.2. Promjene oralne sluznice kod bolesti probavnog sustava uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola 21
7.3. Promjene oralne sluznice kod poremećaja prehrane i unosa vitamina uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola 24
7.4. Promjene oralne sluznice kod neuroloških bolesti i psihogenih poremećaja uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola 26
7.5. Promjene oralne sluznice kod poremećaja imunosnog sustava uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola 26
7.6. Oralne manifestacije nastale direktnim djelovanje alkohola na sluznicu usne šupljine 26
7.6.1. Leukoplakija 27
7.6.2. Eritroplakija 29
7.6.3. Oralni karcinom 30
7.7. Utjecaj dugotrajnog pijenja alkohola na slinu i zube 35

8. RASPRAVA 36

9. ZAKLJUČAK 37

10. SAŽETAK 38

11. SUMMARY 39

12. LITERATURA 40

13. ŽIVOTOPIS 43

POPIS OZNAKA I KRATICA

F10.2 – sindrom ovisnosti o alkoholu

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

MKB-10 - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

DZJZ – Državni zavod za javno zdravstvo

DALY – (engl. *disability adyusted life years*) ukupne godine izgubljenog zdravog života

YLL – (engl. *years lost to disability*) izgubljene godine života

YLD – (engl. *years lived with disability*)godine života proživljenih s oštećenjem

dL - decilitar

L – litra

SŽS – središnji živčani sustav

ADH – alkohol dehidrogenaza

MEOS - sustav mikrosomskih enzima za oksidaciju alkohola

CYP - citokrom

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid

GABA – gama-aminobutiroična kiselina

NMDA- N-metil-D- aspartat

CRF - kortikotropin

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

HIV – virus humane imunodeficijencije

VEGF - endotelni čimbenik rasta

1. UVOD

Pijenje alkoholnih pića jedan je od najstarijih društveno prihvatljivih oblika ponašanja. Otkriće fermentiranja voća, žitarica i meda kojima se dobiva sastojak, alkoholno piće koje je imalo poseban anksiolitički učinak, pokrenula je proizvodnju alkohola i uživanje u alkoholu kao sredstvo za trenutačni „bijeg od stvarnosti“. (1)

Neumjerenim pijenjem alkoholnih pića nastaje ovisnost o alkoholu. Ovisnost o alkoholu predstavlja veliki zdravstveni problem zbog ukupnih posljedica po pojedinca i društvo. Zbog raširenosti ovisnosti o alkoholu ova se bolest ubraja među najveće javnozdravstvene globalne probleme. (2)

U ovom radu osvrnut ću se na štetne učinke alkohola na ljudsko zdravlje, od farmakokinetike i farmakodinamike samog alkohola, mehanizama ovisnosti o alkoholu do svih sistemnih učinaka te bolesti uzrokovanih alkoholom s posebnim osvrtom na utjecaj usnu šupljinu.

2. SVRHA RADA

Svrha je ovog diplomskog rada pregled učinaka pijenja alkohola na ljudski organizam, od djelovanja na molekularnoj razini, mehanizma stvaranja ovisnosti te utjecaja na organske sustave, do posrednih i neposrednih učinaka na usnu šupljinu i oralno zdravlje.

3. OVISNOST O ALKOHOLU

3.1. Definicija ovisnosti o alkoholu

Ovisnost o alkoholu je stanje patološke vezanosti za alkohol u kojoj osoba ne može ni prekinuti konzumaciju, tj. uspostaviti apstinenciju, ni adekvatno kontrolirati upotrebu alkohola (bez obzira na to uviđa li ili ne bolesnu prirodu te svoje vezanosti). (3) Definirana je kao zaseban poremećaj karakteriziran žudnjom za alkoholom – uz razvoj ovisnosti. Ovisnost o alkoholu treba odijeliti od pojačanog i problematičnog pijenja koje je također društveno neprihvatljivo. Karakteriziran je poremećenim ponašanjem u koje spada potreba za alkoholom i slaba kontrola pijenja uz razvoj ovisnosti te uključuje zdravstvena oštećenja i socijalne poteškoće. (1) Prema MKB-10 za potvrdu ovisnosti potrebno je zadovoljiti barem tri od šest dijagnostičkih kriterija (u periodu od 12 mjeseci). (3,4)

Tablica 1. MKB-10 dijagnostički kriteriji za sindrom ovisnosti o alkoholu

Preuzeto iz: (4)

MKB-10 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA SINDROM OVISNOSTI O ALKOHOLU
F10.2 Sindrom ovisnosti o alkoholu Definitivna se dijagnoza ovisnosti može postaviti samo ako su tri ili više sljedećih kriterija bili izraženi tijekom prethodne godine: a) Jaka želja ili nagon za pijenjem. b) Teškoće u samosvladavanju ako osoba pokušava prestati piti, ili u kontroli količine popijenog alkohola. c) Stanje fiziološke apstinencije kad se prestalo s uporabom alkohola ili ako je smanjena količina, kao što se očituje u karakterističnom apstinencijskom sindromu (vezano za alkohol ili slične supstancije), s namjerom olakšavanja ili ublažavanja sindroma alkoholne apstinencije. d) Dokaz tolerancije, kao što je povećanje količine alkohola koja se zahtijeva da bi se ostvarili učinci postignuti pijenjem manjih količina alkohola (jasni primjeri za ovo uočavaju se u onih ovisnika o alkoholu koji su uzimali dnevne količine dostatne da onesposobe ili ubiju umjerenog potrošača). e) Progresivno zanemarivanje alternativnih užitaka ili interesa uzrokovanih pijenjem; više vremena utrošeno da bi se došlo do alkohola, da bi se pilo ili oporavilo od učinaka pijenja. f) Nastavljanje s pijenjem alkohola usprkos jasnim dokazima o štetnim posljedicama, kao što je oštećenje jetre zbog prekomjernog pijenja ili depresivno raspoloženje, koje je posljedica razdoblja prekomjernog pijenja alkohola. Treba uložiti napor da osoba koja prekomjerno pije postane svjesna prirode i opsega oštećenja.

Ovisnost o alkoholu sastavljena je od tri entiteta: tolerancije na alkohol, psihičke i fizičke ovisnost. Nakon duljeg razdoblja redovitog pijenja alkohola potrebna je sve veća doza sredstva da se postigne željeni učinak. Ovakva stečena tolerancija dovodi do pojačanog pijenja alkohola i povećanja njegovih štetnih učinaka na ljudski organizam. Za psihičku ovisnost karakteristična je žudnja, psihičko stanje koje uključuje jaku potrebu za alkoholom. Može se pojaviti sa ili bez fizičke ovisnosti. Fizička ovisnost označava pojavu apstinencijskog sindroma do kojeg dolazi naglim prekidom pijenja alkohola. Alkoholni apstinencijski sindrom uključuje vegetativne smetnje, anksioznost i agitaciju. (1)

U općoj populaciji, umjereno odnosno kontrolirano pijenje alkoholnih pića socijalno je prihvatljiv oblik ponašanja. Granica između kontroliranog i prekomjernog pijenja nije uvijek jednostavno definirana i uglavnom se temelji na kvantiteti. Najčešće se definiraju pomoću preporučenih količina alkoholnih pića. Za muškarce se tako navode tri alkoholna pića na dan a za žene dva, odnosno 21 alkoholno piće na tjedan za muškarce, te 14 pića za žene. (5) Svako piće sadržava 8 do 10 g alkohola (1 jedinica alkohola) što odgovara količini od 2,5 dl pive, 1 dl vina ili čašici žestokog pića (0.2 dl). (6)

Prema količini konzumiranog alkohola, načinu te posljedicama pijenja razlikujemo apstinenciju, pijenje, štetno pijenje i sindrom ovisnosti o alkoholu. Apstinencija označuje nepijenje alkohola. Možemo je vremenski definirati kao trajnu ili kao apstinenciju u posljednjih 12 mjeseci. (5) Kod štetnog pijenja već se uviđaju posljedice na zdravlje, iako još nije izražen sindrom ovisnosti o alkoholu. Najčešće je

riječ o psihofizičkim problemima, problematičnim situacijama u obitelji i/ili na radnom mjestu itd. (6)

3.2. Epidemiologija ovisnosti o alkoholu

Ovisnost o alkoholu je najčešća bolest ovisnosti koja se pojavljuje u svim socioekonomskim i demografskim skupinama. Zauzima treće mjesto zdravstvenih problema odmah iza bolesti kardiovaskularnog sustava i malignih neoplazma. Muškarci obolijevaju dva do tri puta češće nego žene. Prevalencija pijenja najviša je između 21. i 34. godine života. 60 % svih prometnih nesreća nastalo je pod utjecajem alkohola, kao i više od 50 % homicida te 25 % svih suicida. (1)

Prema podatcima SZO-a alkohol je krivac za oko 4,4 % opterećenja bolešću, 3,7 % svih smrti, a 40 do 60 % svih smrtnih slučajeva povezanih s ozljeđivanjem u vezi je s pijenjem alkohola. (1) U Europi je prosječna potrošnja alkoholnih pića 12,1 L po odrasloj osobi godišnje. Europski prosjek je gotovo dvostruko veći od svjetskog prosjeka koji iznosi 5,8 L po odrasloj osobi na godinu. (2) Zabrinjavajuća je činjenica da je učestalost pijenja u mladih u stalnom porastu. Europa je podijeljena na skupine koje se razlikuju po potrošnji alkohola. SZO razlikuje skupine: EURO A, EURO B1 i B2, te EURO C. Hrvatska spada u prvu skupinu (EURO A) što znači da je prosječna potrošnja alkoholnih pića 12,9 L po odrasloj osobi, da 90 % odraslih muškaraca konzumira alkohol, odnosno 81 % žena od kojih je rizičnih konzumenata 15,7 %. Konzument u Republici Hrvatskoj prosječno popije 15,1 L alkohola na godinu. (2)

Često mjerilo tereta bolesti na društvo je DALY (ukupne godine izgubljenog zdravog života), a računa se zbrojem izgubljenih godina života (YLL) i godina života

proživljenih s oštećenjem (YLD). (3) U skupini EURO A DALY iznosi 11,4 za muškarce i 1,5 za žene. (2)

TABLICA 2. Potrošnja alkohola u Europi (Euro A, B i C skupine zemalja) prema Izvještaju SZO-a. Preuzeto iz: (2)

	Euro A*	**Euro B1**	**Euro B2**	**Euro C**	**Svijet**
Ukupna potrošnja	12,9	9,3	4,3	13,9	5,8
% neregistrirane od ukupne potrošnje	10	40	51	38	40
% rizičnih konzumenata**	15,7	9,9	4,5	18,6	5,1
% konzumenata kod muškaraca	90	77	54	89	60
% konzumenata kod žena	81	57	33	81	32
Potrošnja po konzumentu	15,1	14,3	9,9	16,5	12,3

*Euro A
Andora, Austrija, Belgija, Hrvatska, Češka, Danska, Finska, Francuska, njemačka, Grčka, Island, Izrael, Italija, Luksemburg, Malta, Monako, Nizozemska, Norveška, Portugal, San Marino, Slovenija, Španjolska, Švedska, Švicarska, Velika Britanija
Euro B
B1 Albanija, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Gruzija, Poljska, Rumunjska, Slovačka, Makedonija, Srbija i Crna Gora
A2 Armenija, Azerbajdžan, Kirgistan, Tadžikistan, Turkmenistan, Uzbekistan
Euro C
Bjelorusija, Estonija, Mađarska, Kazahstan, Latvija, Litva, Moldavija, Rusija, Ukrajina
** ≥ 40 g za muškarce i ≥ 20 g za žene među starijima od 15 godina

Državni zavod za statistiku proveo je anketu o potrošnji kućanstva 2008. godine u kojoj je utvrđeno da se po članu kućanstva prosječno popije 17 L piva, 8,9 L vina, te 0,69 L žestokih pića na godinu. (2,3)

Zbog toga što je najčešći uzrok ciroze jetre kronično pijenje alkohola, mortalitet od od ovisnosti o alkoholu mjeri se indirektno pomoću smrtnosti od ciroze jetre. Kronične bolesti jetre i ciroza zauzimaju šesto mjesto uzroka smrti u muškaraca u Republici Hrvatskoj. (2) 2008. godine od kroničnih bolesti jetre u Hrvatskoj je umrlo 1013 osoba, a hospitalizirano je preko 3000 (K70-K74). Iste godine, prema podatcima Državnog zavoda za statistiku, zbog duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja uzrokovanih alkoholom (F10) hospitalizirano je 10787 osoba, a 19860 registrirano je od strane liječnika obiteljske medicine. (2) Uspoređujući ove podatke s prethodnim godinama može se zaključiti da je broj hospitaliziranih i umrlih od alkoholne bolesti jetre u blagom porastu, dok je broj hospitaliziranih od duševnih poremećaja uzrokovanim alkoholom u konstantnom padu.

Trenutačno su u Republici Hrvatskoj registrirana 153 kluba liječenih alkoholičara diljem zemlje koji svojim radom i aktivnošću pomažu rehabilitaciji ovisnika. (2) Ukupni broj ovisnika o alkoholu Hrvatskoj grubo se procjenjuje na oko 250000 ovisnika. (4)

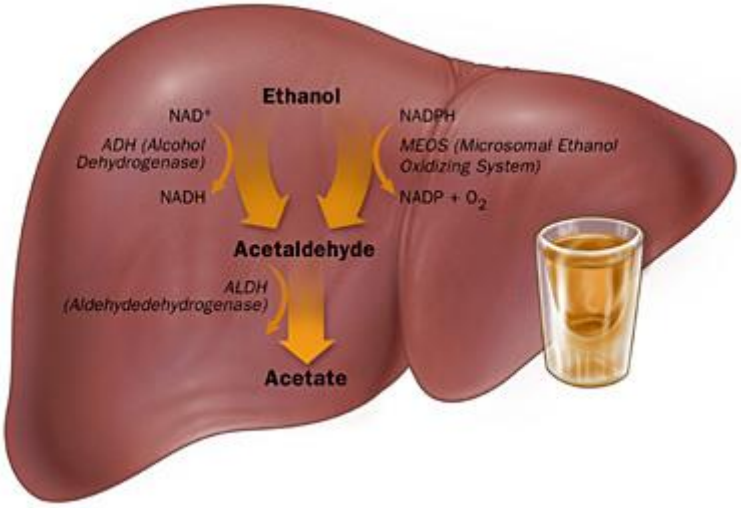
4. TEMELJNA FARMAKOLOGIJA ETANOLA

4.1. Farmakokinetika etanola

Molekula etanola, kemijske formule C2H5OH, mala je hidrofilna molekula koje se brzo apsorbira iz probavnog sustava i prelazi u krv. U krvi koncentracija alkohola vrhunac doseže nakon 30 do 90 minuta te vrlo lako prodire u stanicu, posebno stanice živčanog sustava. (5) Apsorpciju usporava prisutnost hrane u želudcu a povećava koncentracija alkohola u piću i prisutnost ugljičnog dioksida i bikarbonata (pjenušavi napitci). Uz istu konzumiranu količinu alkohola žene postižu višu koncentraciju u krvi. Koncentracija alkohola u krvi slična je koncentraciji alkohola u većini tjelesnih tkiva, osim u masnom tkivu. Veći postotak tjelesne masnoće dovodi do više koncentracije alkohola u krvi. (5, 7)

Većina konzumiranog alkohola (više od 90 %) metabolizira se u jetri, dok se manji dio izlučuje plućima i mokraćom. Poznata su dva glavna metabolička puta razgradnje etanola u acetaldehid. (7) Prvi je glavni metabolički put pomoću alkohol dehidrogenaze (ADH), citoplazmatskog enzima jetre. ADH metabolizam u manjem djelu zbiva se i u želudcu. Tijekom pretvorbe etanola stvara se višak koenzima NADH koji pridonosi metaboličkim poremećajima u sklopu kroničnog alkoholizma ali i akutnog otrovanja alkoholom. Zasićenjem ADH sustava metabolizam etanola prebacuje se na MEOS sustav (sustav mikrosomskih enzima za oksidaciju alkohola – citokrom P450) sastavljen od enzima CYP 3A4, 1A2 te 2E1. Kod kroničnih alkoholičara dolazi do indukcije MEOS aktivnosti koji uvelike utječe na metabolizam ksenobiotika i važnih endogenih molekula.

Daljnjim se metabolizmom acetaldehid pomoću aldehid dehidrogenaze prevodi u octenu kiselinu. Ona se dalje metabolizira do acetil-CoA te staničnim disanjem do ugljikovog dioksida i vode. Inhibiciom ovoga enzima zaustavlja se oksidacija acetaldehida što dovodi do njegovog nakupljanja i pojave neugodnih simptoma u vidu mučnine, povraćanje, vrtoglavice, glavobolje te crvenila u licu. Upravo je disulfiram lijek koji inhibira aldehid dehidrogenazu i zbog toga se upotrebljava u liječenju ovisnosti o alkoholu. (7)



SLIKA 1. Produkti metabolizma etanola u jetri. Preuzeto iz: (8)

Omjer koncentracija alkohola u krvi i izdahnutom zraku, mokraći i slini konstantan je i zbog toga se na osnovu njega može utvrditi koncentracija u krvi:

a) mokraća : krv = 1.2 : 1

b) slina : krv = 1.12 : 1

c) alveolarni zrak : krv = 2100 : 1. (5)

4.2. Farmakodinamika etanola

4.2.1. Utjecaj etanola na središnji živčani sustav

Alkohol ima snažan utjecaj na središnji živčani sustav (SŽS) uzrokujući sedaciju, smanjenje anksioznosti. (5) U većim koncentracijama uzrokuje nerazgovjetni govor, ataksiju, slabiju moć prosudbe. To su simptomi intoksikacije alkoholom ili pijanstvo. Simptomi od strane SŽS-a nastaju zbog utjecaja alkohola na neurotransmisiju pri čemu se svakako najviše pozornosti pridodaje utjecajem na glavni ekscitacijski i inhibicijski neurotransmitor, glutamat i GABA-u. Kod kroničnih alkoholičara potrebne su puno veće koncentracije alkohola da bi došlo do simptoma intoksikacije.

Govoreći u promilima promjene raspoloženja i ponašanja primjećuju se već pri 0,5 do 1 ‰. Nerazgovjetan govor i poremećaj motoričke funkcije pojavljuju se pri koncentraciji od 1,5 do 3 ‰, a koncentracija viša od 3 ‰ uzrokuje kliničku sliku intoksikacije. Pri toj koncentraciji alkohola može se javiti hipoglikemija i epileptični napadaji. Kod još većih koncentracija može doći do slabljenja refleksa, respiratorne depresije, hipotenzije, hipotermije i ponekad smrti. (5,7)

4.2.2. Utjecaj etanola na kardiovaskularni sustav

Male koncentracije alkohola ne djeluju značajno na cirkulaciju dok veće koncentracije uzrokuju depresijski učinak na kontraktilnost miokarda. Etanol ima vazodilatacijksi učinak te izravno opušta glatke mišiće. Zbog vazodilatacije dolazi do smanjene sposobnosti reguliranja tjelesne temperature, te osobe imaju veliki rizik od hipotermije. (5,7)

4.2.3. Utjecaj etanola na probavni sustav

Alkohol stimulira želučanu sekreciju, te uzrokuje upalu želučane sluznice i nastanak erozivnog gastritisa. Kod akutne intoksikacije alkoholom uočava se prestanak gastrointestinalne sekrecije i peristaltike. (5,7)

4.2.4. Utjecaj etanola na mokraćni sustav

Razmjerno koncentraciji alkohola u krvi pojavljuje se diuretski učinak koji je vezan za koncentraciju alkohola ali ne i za količinu unesene tekućine djelujući na hipotalamički centar za žeđ inhibirajući lučenje antidiuretskog hormona. (5,7)

5. PATOFIZIOLOGIJA OVISNOSTI O ALKOHOLU

Etanol pokreće razne etiopatogenetske mehanizme koji djeluju na više razina. Alkohol povećava oksidativni stres u tkivima. Oslobađajući željezo u citoplazmi iz sklopova s proteinima pojačava reakciju stvaranja štetnih kisikovih radikala. U jetri se događa oksidacija etanola u kojoj sudjeluje inducirani CYP 2E1 te lipidni metabolizam koji izravno proizvodi radikale putem istog enzima. Također acetalaldehid integrira s proteinima i lipidima i time remeti različite subcelularne funkcijske jedinice. Ihibicija enzima koji konvertira neurotransmitore iz aldehida u kiseline uzrokuje gomilanje prijenosnika čijom interakcijom s acetaldehidom nastaju spojevi slični endogenim morfinima. (9)

Osim toga, etanol mijenja receptorsku aktivnost i prijenos signala pospješujući aktivnost receptora GABA-A, te pojačava inhibitorno GABA djelovanje. Također, etanol koči NMDA receptore čime koči ekscitatorne glutaminergične putove. Navedena djelovanja snizuju neuronsku aktivnost te potiskuju aktivnost SŽS-a (unatoč euforičnim poremećajima ponašanja djelovanje je depresivno na SŽS). (9)

Etanol znatno utječe na energijski metabolizam. U jetri nastaje hipoksija zbog povećane potrošnje kisika zbog metabolizma alkohola. Proizvodnja ATP-a je smanjena zbog povećanog omjera NADH : NAD. Posljedično tome usporena je oksidacija masnih kiselina što pridonosi nastanku steatoze jetre (masne promjene jetre). Promet i metabolizam specifičnih metabolita je također poremećen. Etanol

smanjuje apsorpciju vitamina u tankom crijevu te remeti skladištenje u jetri što za posljedicu ima razvoj hipovitaminoza i avitaminoza. Svi ovi patogenetski mehanizmi sudjeluju u razvoju kliničkih bolesti i sindroma uvjetovanih pijenjem alkohola. (9)

5.1. Patogeneza ovisnosti o alkoholu

Ovisnost je duševno stanje prisile uzimanja sredstva ovisnosti da se postigne osjećaj ugode i izbjegne osjećaj neugode ukoliko se sredstvo ne uzme. Osjećaj koji ovisnici osjećaju kao neodoljivu potrebu toliko je jak da se osoba sama jako teško može oduprijeti. Alkohol, kao i ostala sredstva ovisnosti, potiče aktivnost moždanog sustava ugode (engl. *brain reward system*). Ovaj sustav sastavni je dio ljudskih mehanizama ponašanja jer potiče podržavanje obrazaca koji su bitni za preživljavanje. Isti sustav aktivira se kod hranjenja i seksualne aktivnosti kao nagrada. Djelovanje alkohola sa spomenutim sustavom stvara krug pozitivne povratne sprege. (9) Pijenje alkohola uzrokuje ugodu koja potiče mehanizme koji stvaraju potrebu za alkoholom te daljnje uzimanje zatvara krug. Vrlo brzo sredstvo ovisnosti, alkohol, postaje jednako važno, a zatim i važnije od drugih životno važnih aktivnosti, kao što su hrana i seksualna aktivnost.

Dakle, ovisnost je bolest moždanog sustava ugode i dovodi do promjene obrasca ponašanja. Ovisniku se mijenjaju prioriteti te sve podređuje sredstvu ovisnosti. Moždani sustav ugode dio je limbičkog sustava te tako neizravno posreduje u pamćenju, učenju i emotivnom doživljavanju. U ovaj sustav uključeni su neuroni smješteni u ventralnom području tegmentuma srednjeg mozga čiji aksoni polaze ka *nucleus accubens*. Prefrontalna i frontalna kora mozga koja sadržava

centre za planiranje i prosudbu također je povezana s moždanim sustavom ugode te njegovi poremećaji utječu na funkciju ovih centara. (5)

Najvažniji neurotransmitor moždanog sustava ugode jest dopamin. Korištenjem sredstava ovisnosti povećava se koncentracija dopamina u moždanom sustavu. Dopamin djeluje na postsinaptčke receptore *nucleus accubensa* uzrokujući izrazitu ugodu. Gabaergični interneuron potiče aktivnost dopaminergičnih neuorona. Njegova aktivnost se potiskuje konzumiranjem alkohola, nikotina i opioida. (9)

Nakon dugog uzimanja alkohola dolazi do tolerancije. Tolerancija ima mnoge osobine učenja i pamćenja, te ima veliku ulogu u razvoju ovisnosti o alkoholu. Nakon određenog vremenskog razdoblja potrebne su sve veće količine za postizanje osjećaja ugode zbog farmakokinetičkih i farmakodinamskih modulacija. Metabolizam alkohola najčešće se mijenja zbog indukcije mikrosomalnih citokrom P450 enzima jetre, dok farmakodinamska etanola bude izmjenjena zbog smanjenja broja receptora ili njihove smanjene osjetljivosti.

Osim dopamina u patofiziologiji alkoholizma bitno je spomenuti kortikotropin (CRF) i serotonin. Uočeno je da akutno intoksikacija alkoholom povećava proizvodnju CRF, a kronična smanjuje. Kod prestanka pijenja u ovisnika o alkoholu dolazi do apstinencijskog sindroma. U cerebrospinalnom likvoru i plazmi pri apstinencijskom sindrom u pronađene su smanjene koncentracije serotonina, dok je u krvi pronađena pojačana aktivnost CRF-a i kortizola (hormon stresa). U sklopu ovog sindroma pojavljuju se neugodni simptomi koji uključuju tremor, mučninu, povraćanje, znojenje i poremećaje raspoloženja. (5, 9)

6. ŠTETNI UČINCI ETANOLA

Dugotrajno i prekomjerno pijenje alkohola ima posljedice na cijeli organizam, a posebno na nekoliko vitalnih organa kao što su jetra, živčani probavni, kardiovaskularni i imunosni sustav. Oštećenje tkiva nastaje kao kombinacija izravnog utjecaja etanola i velikog opterećenja aktivnim metabolitima koji su rezultat biotransformacije etanola. (5, 7)

6.1. Jetra i probavni sustav

Najčešća komplikacija dugotrajnog prekomjernog pijenja alkohola je bolest jetre. Pojavljuje se u gotovo 15 – 30 % ovisnika o alkoholu. (10) Početak oštećenja jetre jest reverzibilno stanje koje se naziva masna jetra ili steatoza jetre. Ako se ovo stanje ne liječi, može napredovati u alkoholni steatohepatitis te cirozu i zatajenje jetre. Zatajenje jetre jedan je od glavnih uzroka smrti ovisnika o alkoholu. U patogenezi alkoholne bolesti jetre važan čimbenik je oksidacija etanola i sinteza masnih kiselina. Središnju ulogu u progresiji alkoholne bolesti jetre najvjerojatnije ima proinflamatorni citokin TNF alfa. Ovaj citokin ima važnu ulogu i u drugim metaboličkim funkcijama. (7)

Osim jetre pijenje alkohola oštećuje i ostatak probavnog sustava od kojih je jako opasan kronični pankreatitis. Toksično djelovanje alkohola na acinusne stanice gušterače mijenja njihovu propusnost i potiče formiranje proteinskih čepova i kamenaca. Alkohol ima izravan toksičan učinak na sluznicu jednjaka i želudca što dovodi do razvoja akutnoga gastritisa, peptičnog vrijeda želudca ili vrlo bolnog

refluksnog ezofagitisa. Zbog ovih oštećenja u kombinaciji sa snažnim povraćanjem kod alkoholičara dolazi do razderotina ezofagogastričnog područja koji se zove Mallory-Weissov sindrom. (7,10)

Zbog oštećenja sluznice crijeva ali i inhibicije aktivnog transporta dolazi do smanjenje apsorpcije folata, tijamina i vitamina B12 što pridonosi razvoju megaloblastične anemije i kronične pothranjenosti. (10)

6.2. Živčani sustav

Osim razvoja tolerancije i poremećaja moždanog sustava ugode karakteristične bolesti mozga u ovisnika o alkoholu rezultat su nedostatne prehrane. Nedostatak tiamina uzrokuje Wernicke-Korsakoffvljev sindrom i perifernu neuropatiju. Wernicke-Korsakoffvljev sindrom se odlikuje paralizom vanjskih očnih mišića, ataksijom i konfuznim stanjem koje može napredovati do kome i smrti. Nedostatak vitamina A uzrokuje slabovidnost, smanjenu oštrinu vida i pojavljuje se već nakon nekoliko tjedana opijanja. U slučaju pijenja metanola, alkohola koji se često upotrebljava u industriji i katkad se greškom zamjeni za etanol, dolazi do teškog poremećaja vida, a u većim količinama do teškog otrovanja i smrti. Ovisnici o alkoholu mogu imati znakove atrofije mozga što se naziva alkoholna celebelarna degeneracija i uključuje gubitak stanica vermisa i cerebelarnih folija. Klinički se očituje ataksijom, nekoordiniranim pokretima i redukcijom dubinskih tetivnih refleksa. (5,7,10)

Nagli prekid uzimanja alkohola u ovisnika može uzrokovati po život opasno stanje *delirium tremens*, akutni organski psihosindrom, jedan od pokazatelja fizičke ovisnosti. Karakterizira ga smetenost, psihomotorni nemir, povišena tjelesna

temperatura, halucinacije i epileptični napadaji. (10) *Delirium tremens* zahtjeva intenzivno liječenje, korekciju svih tekućina i elektrolita ili hipoglikemije i terapiju benzodijazepinima kako bi se smirilo bolesnika i preveniralo epileptičke napadaje. Osim nadoknade tekućina kao terapija se daju i veće doze vitamina, naročito tijamin, kako bi se prevenirale neurološke komplikacije. Alkoholna halucinoza jest stanje koje često nastaje spontano i pojavljuje se čak nekoliko mjeseci nakon prestanka pijenja alkohola. Dolazi do pojave slušnih halucinacija koje se javljaju pri potpuno očuvanoj svijesti. Uz alkoholnu halacinozu često se javlja alkoholna paranoja koja se često manifestira kao patološka ljubomora ovisnika o alkoholu. Liječi se antipsihoticima. (1)

6.3. Kardiovaskularni sustav

Dugotrajno pijenje alkohola ima složene učinke na srce i krvne žile. Dilatacijska kardiomiopatija jest bolest koju prati ventrikularna hipertrofija i fibroza i često se viđa u ovisnika o alkoholu kao posljedica toksičnog djelovanja alkohola na srčani mišić. Prestanak pijenja alkohola poboljšava prognozu za bolesnike s ovom bolesti. Etanol interferira s učinima beta blokatorima i ACE inhibitorima te uzrokuje atrijske i ventrikularne aritmije. Aritmije se pojavljuju u ovisnika o alkoholu, ali se pogoršavaju kod nagle apstinencije koje mogu prouzročiti iznenadnu srčanu smrt. (7)

Hipertenzija je također primijećena u ovisnika o alkoholu, te je neovisna o pretilosti, unosu soli ili pušenju. Nakon uspostavljanja apstinencije dolazi do normalizacije krvnoga tlaka. (10)

Osim ovih štetnih učinaka postoji i nekolicina dokaza koji govore o korisnim učincima alkohola na koronarnu bolest srca. Naime nekolicina istraživanja sugerira da je umjerena konzumacija alkohola čimbenik smanjenja smrtnosti od koronarne bolesti srca. (7,10)

6.4. Hematološki sustav

Zbog gastrointestinalnog krvarenja dolazi do deficita željeza i pojave sideropenične anemije, a zbog manjka folne kiseline i vitamina B12 do megaloblastične. (7)

6.5. Endokrinološki sustav

Kao što je već spomenuto, pijenje alkohola dovodi do neravnoteže tekućine i elektrolita, te ima važan utjecaj na endokrini sustav. Primijećena je blago povećana pojavnost poremećaja u ravnoteži steroidnih hormona među ovisnicima o alkoholu. Također, osobe s kroničnim jetrenim bolestima nerijetko imaju edeme, ascites, promjene u razini kalija, kao i aldosteronizam. Zbog velike količine etanola može doći do hipoglikemije zbog poremećaja glukoneogeneze u jetri. Povećane razine kortizola i hormona rasta dovode do pretjerane lipolize i ketoze. (7,10)

6.6. Imunosni sustav

Učinci alkohola na imunosni sustav su mnogostruki. Mnoge imunosne funkcije pod utjecajem alkohola izrazito su inhibirane (npr. u plućima), dok u jetri i gušterači hiperaktivnost imunološke funkcije uzrokuje patološka oštećenja. Alkohol u plućima suprimira funkciju makrofaga, inhibira kemotaksiju granulocita, te smanjuje broj i funkciju limfocita T, dok u jetri pospješuje funkcije Kupfferovih

stanica i povećava proizvodnju citokina. Općenito, alkohol povećava osjetljivost na infekcije, te pogoršava morbiditet u bolesnika s infektivnom bolestima. (7,10)

Osim upalnih bolesti dugotrajno prekomjerno pijenje alkoholnih pića povećava i rizik od karcinoma. Daleko najčešći karcinomi jesu hepatocelularni karcinom, te planocelularni karcinom usta, ždrijela i grkljana. (10) Osim toga, alkohol se povezuje i s nastakom karcinoma želuca, gušterače, debelog crijeva, prostate, žlijezda slinovnica, jajnika, endometrija i mokraćnog mjehura. Iako rjeđe, postoji povezanost kroničnog pijenja alkohola kao rizičnog čimbenika i razvoja raka dojke u žena. (11) U većini eksperminetalnih sustava sam alkohol nije identificiran kao karcinogen već njegov primarni metabolit acetaldehid koji oštećuje DNA, te kisikovi radikali nastali zbog povećane aktivnosti citokroma P450. Osim ovih čimbenika, utjecaj imaju i promjene u metabolizmu folata, te proinflamatorni učinak alkohola. (7,10)

7. UTJECAJ ETANOLA NA USNU ŠUPLJINU

Štetni učinci alkohola očituju se u usnoj šupljini kao manifestacija sistemnih poremećaja vezanih za alkohol te kao skup manifestacija uzrokovanih djelovanjem alkohola direktno u usnoj šupljini (lokalno).

7.1. Promjene oralne sluznice kod bolesti srca i krvnih žila uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola

Zbog toksičnog djelovanja alkohola na srčani mišić dolazi do dilatacijske kardiomiopatije te posljedično do dekompenzacije srca. Kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom često se kao prvi znak primjećuje promjena boje sluznice usne šupljine. Sluznica postaje cijanotična, te je prisutan izražen venski crtež na ventralnoj strani jezika. U daljnjem tijeku poremećaja mogu se razviti više izraženi varikoziteti. Poremećaj tlaka, posebno hipertenzija, kod ovisnika o alkoholu također utječe na boju sluznice koja može biti crvena ili blijeda te pacijenti navode simptome boli i pečenja, te suhoće usta (kserostomije). Suhoću najčešće uzrokuje slaba prokrvljenost žlijezda slinovnica. (12,13)



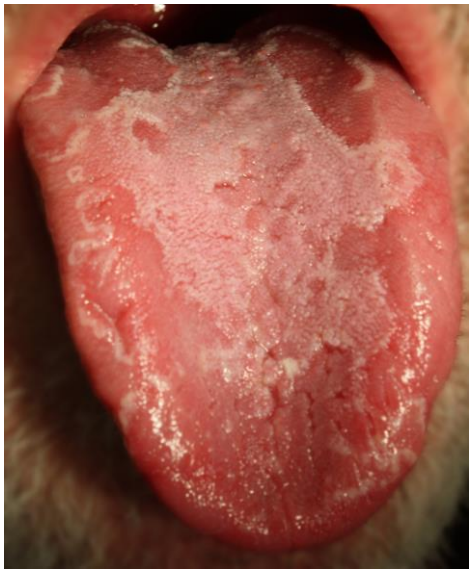
SLIKA 2. Varikoziteti ventralne strane jezika. Preuzeto iz: (14)

7.2. Promjene oralne sluznice kod bolesti probavnog sustava uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola

Sluznica usne šupljine kao početni dio probavnog sustava manifestira većinu bolesti. Bolesti gastrointestinalnog sustava na sluznicu usne šupljine mogu se prenijeti *per continuitatem* ili hematogeno, neurogeno ili limfogeno. Neke od najčešćih bolesti kod alkoholičara jesu upalne promjene jednjaka i želudca uključujući peptički ulkus. U usnoj šupljini manifestiraju se simptomima pečenja i žarenja sluznice, a nerijetko se razvija i klinička slika *stomatitisa simplex* (upala oralne sluznice), odnosno *stomatitisa catarrhalis*. Na sluznici jezika primjećuje se atrofija jezičnih papila s kliničkom slikom *glossitis exfoliativa areata migrans*, poremećaja koji se očituje eksfoliranim arealima koji migriraju po dorzumu jezika.

Ovakva klinička slika izravno je povezana s poremećajem želučane sekrecije i nemogućnošću apsorpcije vitamina B kompleksa. (13)

Rjeđe se viđa potpuna atrofija jezičnog pokrivača uz nestanak filiformnih i fungiformnih papila koji se naziva *lingua glabra*. Uz atrofiju jezičnih papila čest nalaz je i poremećaj okusne osjetljivosti – *disgeusia*. Osim atrofije, uz upalne promjene probavnog sustava viđa se i *lingua villosa alba i nigra* kod kojih dolazi do povećanja rasta filiformnih papila. Ovakva reakcija zapravo je obrambena, no pri dužoj prisutnosti izaziva površinsku upalu jezika zbog nakupljanja detritusa, mikroorganizama i ostataka hrane. Jako česta patološka promjena jest pojava recidivirajuće aftozne eflorescencije – *aphtae recidivantes* čija je patogeneza autoimune prirode. (12)



SLIKA 3. Glossitis exfoliativa areata migrans. Preuzeto iz: (15)

Kod bolesti hepatobilijarnog trakta dolazi do poremećaja metabolita koji uzrokuju intoksikaciju organizma, a na oralnoj sluznici kao rani simptom pojavljuje se osjećaj bockanja, pečenja, žarenja te promjena okusne osjetljivosti. Karakteristična je i pigmentacija oralne sluznice koja poprima žućkastu boju zbog hiperbilirubinemije. Kod bolesti jetre i gušterače gotovo uvijek je prisutan jak *foetor ex ore*, te razvoj oralne kandidijaze zbog smanjene obrambene funkcije oralne sluznice. Iako rjeđe, uz kronične jetrene bolesti pojavljuje se *lichen planus* i *erosivus*. Oralni lihen ruber po obilježjima se svrstava u autoimune bolesti, no zbog visokog postotka maligne transformacije također se uvrštava u oralne prekanceroze. Osnovni klinički oblik je papula plana. Klinički se dijeli na *lihen ruber planus, lichen ruber bullosus* i *lihen ruber erosivus*. Očituju se kao pojava sitnih hiperkeratotičnih papula na bukalnoj sluznici, hiperkeratotičnih plakova ili atrofije, te bule koje prelaze u ulcerozne lezije. (12,13)



SLIKA 4. Lichen ruber planus. Preuzeto iz: (16)

Kod ciroze jetre kao posljedica se često viđa razvoj karcinoma dna usne šupljine i jezika. Kod hepatalne insuficijencije dolazi do poremećaja zgrušavanja krvi što se očituje pojavom pojačanog krvarenja u usnoj šupljini. (12,13)

7.3. Promjene oralne sluznice kod poremećaja prehrane i unosa vitamina uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola

Deficitarna prehrana i malnutricija može biti primarna ili sekundarna. Primarna malnutricija nastaje zbog nedostatnog unosa hrane i hranjivih tvari, dok sekundarna nastaje zbog raznih bolesti koje dovode do toga da se unesena hrana ne može iskoristiti. Kod alkoholizma prisutna je kombinacija primarne i sekundarne malnutricije. Deficit vitamina uzrokuje teške poremećaje metabolizma zato što vitamini kao koenzimi sudjeluju u mnogim metaboličkim procesima. Kod deficita vitamina A na oralnoj sluznici dolazi do pojačane keratinizacije u obliku bijelih tvrdih naslaga, a dijagnosticiraju se kao leukoplakija. Leukoplakija je opasna jer ima potencijal maligne alteracije. Pojačana keratinizacija i metaplazija epitela salivarnog duktusa uzrokuje smanjeno izlučivanje sline i kserostomiju. Kod nedostatka vitamina B kompleksa na oralnoj sluznici uočavamo nastanak ulceracija i hemoragija na manje traume. Otpornost na infekcije je smanjena, a izgled sluznice je često atrofičan s eksfolijacijom papila jezika. Često se vidi angularni heilitis, upalna promjena u kutu usana. (12,13)

Manjak vitamina B1 (tiamin) izaziva degeneraciju perifernih živaca te posljedično tome parestezije oralne sluznice, disgeuziju, glosopirozu i stomatopirozu. Ove su promjene dosta karakteristične. Kod nedostatka vitamina B najočitiji je znak angularni heilitis često zvan i *angulus ariboflavinosus*. Heilitis može biti unilateralan

ili bilateralan, a zbog mogućnosti sekundarne infekcije upala se može proširiti na kožu lica. Oralni simptom nedostatka vitamina B3, B4 i B6 nije karakterističan i očituje se kao stomatitis i glositis s ulceroznim lezijama, te gingivom sklonom hemoragijama. U jako uznapredovalim slučajevima cijela sluznica postaje atrofična, te se pojavljuju ulceracije prekrivene žutosivim pseudomembranama. Folna kiselina važna je za rast i diobu stanica te sudjeluje u resorpciji vitamina A. Kod nedostatka, na oralnoj sluznici pojavljuju se ulcerozni i ulceronekrotični procesi sluznice gingive nepca te upale jezika. Zbog nedostatka vitamina B12 dolazi do perniciozne anemije koja se na oralnoj sluznici manifestira kao Moiller-Hunterov glositis. Očituje se kao skup simptoma – ćelav jezik, atrofija papila, gubitak osjeta okusa. Razvijaju se oralne ulceracije, a prisutne su i kserostomija i sklonost razvoju ulceronekrotičnog gingivitisa, recidivima aftoznih lezija i sekundarna infekcija candidom. (12)

Hipovitaminoza vitamina C očituje se kao skorbut koji se klinički manifestira kao gingivitis s hiperplastičnim gingivnim papilama koje sliče tumorima te stvaraju pseudodžepove koji pogoduju daljnjem razvoju upale. Na oralnoj sluznici pojavljuju se petehije i ekhimoze, te ulcerozni procesi. (13)

Nedostatak vitamina K uzrokuje poremećaje u sintezi protrombina, a na oralnoj sluznici hemoragije i upale desni.

Manjak željeza izaziva hipokromnu anemiju. Oralna sluznica je blijeda, prisutna su gingivna krvarenja, pojačana je sklonost erozijama u obliku recidiva aftoznih lezija, te subjektivni simptomi pečenja i boli. Uz manjak željeza često se viđa Plummer-Vinsonov sindrom koji se sastoji od sideropenične anemije, disfagije i

upalnih promjena sluznice jezika i desni uz pojačanu sklonost razvoju oralnih prekanceroza i karcinoma. (12,13)

7.4. Promjene oralne sluznice kod neuroloških bolesti i psihogenih poremećaja uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola

Uz alkoholnu epilepsiju, za vrijeme napada često dolazi do frakture zuba i ozljeda usana i jezika.

Kod poremećenih duševnih stanja alkoholičara dolazi do tjeskobe, napetosti, generalizirane prekomjerne aktivnosti mišića usne šupljine. Pojavljuju se oralne parafunkcije u obliku nekontroliranih pokreta žvačne muskulature i jezika, te grickanja pojedinih dijelova sluznice. Ovakve ozljede često se kompliciraju sekundarnim infekcijama. (13)

7.5. Promjene oralne sluznice kod poremećaja imunosnog sustava uzrokovanih dugotrajnim pijenjem alkohola

Oštećena funkcija imunološkog sustava dovodi do osjetljivosti na invaziju mikroorganizama kroz sluznicu. Sukladno težini poremećaja nastale infekcije mogu razviti lakšu ili težu kliniku sliku. Najčešća bolest je kandidijaza koja se može pojaviti kao akutno pseudomembranozna kandidijaza ili kronična atrofična kandidijaza. (13)

7.6. Oralne manifestacije nastale direktnim djelovanje alkohola na sluznicu usne šupljine

Povezanost pijenja alkohola i rizika razvoja karcinoma usne šupljine poznata je i proučavana već desetljećima. Iako se primarno kao najveći čimbenik rizika uzimalo pijenje alkohola u kombinaciji s duhanskim proizvodima, mnogo je

istraživanja koja potvrđuju činjenicu da i samo konzumiranje alkohola povećava rizik za razvoj karcinoma. Sistemski učinci alkohola zajedno s lokalnim promjenama morfologije tkiva sluznice i žlijezda djeluju kao podloga za akumulaciju mikroorganizama i razvoj kroničnih infekcija. Povećava se podložnost karcinogenezi i proliferaciji stanica sluznice što dovodi do genetskih promjena i razvoja displazije i karcinoma. (17)

Prekanceroza je lezija koja označuje morfološki promijenjeno tkivo u kojem se kancerizacija pojavljuje s mnogo većom vjerojatnošću nego u naizgled nepromijenjenoj oralnoj sluznici kontralateralne strane. U oralne prekanceroze ubrajaju se leukoplakija, eritroplakija, kandidijalna leukoplakija, oralni lihen ruber i aktinički heilitis. Za potrebe ovog rada opisat ću dvije prekanceroze koje se povezuju s kroničnim pijenjem alkohola. (18)

7.6.1. Leukoplakija

Definicija Svjetske zdravstvene organizacije iz 1978. godine glasi: „Naziv leukoplakija može se upotrijebiti za opis kliničke promjene u obliku bijele mrlje na sluznici usne šupljine koju ne možemo sastrugati, a ni svrstati među druge oralne bolesti.“ (18) Oralna leukoplakija najčešća je prenakceroza i njezina prevalencija vrlo je različita ovisno o geografskim i socijalnim čimbenicima. Najčešći uzročnik leukoplakije jest duhan a nakon njega alkohol. Prema podatcima jednog istraživanja leukoplakija je pronađena u čak 13,5 % kroničnih alkoholičara. (18) Sinergizam alkohola i duhana povećava učestalost ove prekanceroze i do 15 %. Svjetska zdravstvena organizacija leukoplakiju dijeli na homogenu, nehomogenu i vlasastu. Vlasasta leukoplakija karakteristična je za bolesnike s virusom HIV-a. (12)

Najčešća lokalizacija leukoplakije jest bukalna sluznica, gingiva donje čeljusti i sublingvalna sluznica. Prvi su znakovi ove promjene crvenilo, edem te odebljanje sluznice koja od crvenkaste postaje zamućena te poprima bijelu boju. Površina može biti glatka ili naborana, u razini okolne sluznice ili iznad nje. Ako je riječ o nehomogenoj leukoplakiji, lezija može biti prošarana tračcima crvene ili normalne sluznice. U većini slučajeva leukoplakija je asimptomatska. Potencijal maligne pretvorbe leukoplakije ovisi o etiološkim čimbenicima kao što su pušenje, pijenje alkohola, mehanička iritacija, sifilis te kandidijaza.

Histološki, leukoplakija je hiperkeratoza i to najčešće hiperortokeratoza – promjena kod koje se zadebljanje nalazi u ortokeratotičnom sloju epitela ili hiperparakeratoza – zadebljanje se nalazi u parakeratotičnom sloju. Patohistološki nalaz pokazuje još i edem te infiltraciju upalnim stanicama u vezivu. U leukoplakiji može doći i do displastičnih promjena koje napreduju do karcinoma *in situ* te invazivnog karcinoma. Citodijagnostički nalaz pokazuje degenerativne promjene s obzirom na veličinu, izgled i broj te kromatizam jezgre. Vidljive su i promjene u citoplazmi te promijenjen odnos citoplazme i jezgre. Prema stupnju izraženosti displazija se dijeli na blagu, umjerenu ili jaku. Prognoza bolesti ovisi o karakteru oralne leukoplakije. (12,18)



SLIKA 5. Leukoplakija. Preuzeto iz: (19)

7.6.2. Eritroplakija

Eritroplakija označava crvenu, asimptomatsku, ravnu ili malo uzdignutu sjajnu ili baršunastu leziju na oralnoj sluznici. Mnogo se rjeđe pojavljuje na oralnoj sluznici, ali je vrlo rizična u pogledu maligne alteracije. Kada je riječ o eritroplakiji, često se upotrebljava pojam „prava prekanceroza“ jer će se iz nje gotovo sigurno razviti karcinom. Gotovo 91 % uzoraka eritroplakije pokazuje vrlo izraženu epitelnu displaziju, karcinom *in situ* ili invazivni karcinom. (18) Klinički se dijeli na homogenu eritroplakiju i nehomogenu (mrljastu) eritroplakiju.

Homogena najčešće izgleda kao ravna crvena naslaga glatke ili baršunaste površine meke konzistencije i dobro ograničena od okolne sluznice.

Nehomogena je obično prošarana bijelim mrljama, nije tako izrazio crvene boje, nepravilnog je ruba ili neoštro ograničena, granulirane ili nodularne površine.

Homogenu eritroplakiju najčešće ćemo naći na bukalnoj sluznici ili nepcu, a nehomogenu na području dna usne šupljine i jezika, retromolarnom području ili donjoj usni. (12,13,18)



SLIKA 6. Eritroplakija. Preuzeto iz: (20)

7.6.3. Oralni karcinom

Najčešći maligni tumor usne šupljine jest planocelularni karcinom. On je ujedno i jedan od najčešćih tumora glave i vrata.U Hrvatskoj na godinu umre između 300 i 400 ljudi.(21) Smrtnost je od ovog karcinoma visoka jer se najčešće prepoznaje u uznapredovalom stadiju. Javlja se u srednjoj i starijoj životnoj dobi, češće u muškaraca, a najčešće između 50. i 70. godine života. (22,23)

Glavni čimbenici rizika za razvoj oralnog karcinoma jesu alkohol i pušenje. Konzumiranje alkoholnih pića višestruko povećava rizik za karcinom glave i vrata. Novija istraživanja utvrdila su da 40 % bolesnika s karcinomom glave i vrata

redovito konzumiraju alkohol, dok jedno istraživanje napravljeno u Zagrebu tvrdi da više od 90 % oboljelih od karcinoma usne šupljine redovito pije alkohol, a čak 9 % su bili liječeni ovisnici o alkoholu. (24) Alkoholna pića, osim etanola, sadržavaju i nitrozamine i druge tvari koje imaju karcinogena svojstva. Od metabolita etanola, acetaldehid je dokazano karcinogen, a neki su mutageni i citotoksični. Sve vrste alkohola, uključujući žestoka pića, vino i pivo, povezani su s nastankom oralnog karcinoma. Sinergizam alkohola i pušenja povećava rizik tako što alkohol povećava propusnost za kancerogene komponente duhanskog dima. (23) Rizik za razvoj karcinoma usne šupljine povećava se za čak 100 puta kod osoba koje konzumiraju 100 grama alkohola na dan i puše 20 ili više cigareta na dan. (25)

Početna lezija kod karcinoma usne šupljine jest eritroplakija koja je najčešće u potpunosti asimptomatska. Prvi su simptomi zbog kojih oboljeli potraže pomoć neugoda i peckanje u ustima, otežano gutanje, pomičnost zuba ili dugotrajno krvarenje. Ovi simptomi najčešće znače da je bolest već u uznapredovalom stadiju. Najčešća je lokalizacija karcinoma usne šupljine takozvano područje potkove, a zahvaća dno usne šupljine, lateralne rubove jezika i ventralnu površinu jezika, te retromolarnu regiju i nepčane lukove. Čak 80 % karcinoma usne šupljine pojavljuje se na ovoj lokalizaciji. (23,24)

Molekularna patogeneza planocelularnog karcinoma rezultat je akumuliranih genetskih promjena tijekom duljeg perioda. Karcinogeneza je genetski proces koji vodi do promjene u morfologiji i staničnom ponašanju. Geni uključeni u nastanak planocelularnog karcinoma glave i vrata uključuju protoonkogene i tumorsupresorske gene. Ostali faktori koji igraju važnu ulogu jesu gubitak alela na

određenim kromosomskim regijama, mutacije u protoonkogenima i tumor u supresorskim genima i epigenetske promjene kao metilacija ili deacetilacija DNA. Faktori rasta, citokini, angiogeneza, imunosna funkcija i homeostaza ostalih stanica također su važan faktor. Oksidativni stres može drastično oštetiti funkciju i strukturu mitohondrijske DNA. Inicijacija progresije oralnog karcinoma može biti povezana s polimorfizmom VEGF-a (faktor rasta endotela krvnih žila) i tkivnim inhibitorima mamatrik metaloproteinaze. Razvoj malignih bolesti u pacijenata s imunosupresijom pokazuju važnost imunog sustava u sprečavaju nastanka i progresije karcinoma. (13)

7.6.4. Klinička slika oralnog karcinoma

Početna lezija izgleda kao crvenilo sluznice oštro ograničeno od zdrave sluznice, baršunaste ili glatke površine, sa ili bez elemenata bijelih lezija. Karcinom kasnije prelazi u ulceraciju koja ima razrovano dno i uzdignute rubove, ali u početku, još uvijek, ne izaziva jake simptome. Rjeđa slika karcinoma usne šupljine jest egzofitična masa bez ulceracije sa znakovima leukoplakije. Obilježje malignih tumora usne šupljine jest rano metastaziranje u području vratnih limfnih čvorova. (24)



SLIKA 6. Oralni karcinom. Preuzeto iz: (27)

7.6.5. Dijagnoza oralnog karcinoma

Dijagnoza se temelji na kliničkom pregledu, biopsiji i rendgenološkim metodama. Svaka promjena na sluznici usne šupljine koja traje duže od 14 dana, a ne reagira na lokalnu terapiju, zahtjeva pregled u specijaliziranoj ustanovi. Opće je prihvaćena metoda označavanja proširenosti tumora usne šupljine TNM klasifikacija. U obzir uzima primarni tumor (T), te regionalne (N) i udaljene metastaze (M). (26) Ova klasifikacija pomaže svrstati bolesnike u određene stadije koji su specifični po terapiji i prognozi. Da bi se tumor klasificirao, potrebno ga je histološki verificirati, te provesti svu navedenu dijagnostiku. (23,24)

T označava veličinu primarnog tumora:

- T1 – tumor manji od 2 cm
- T2 – tumor veći od 2 cm i manji od 4 cm
- T3 – tumor veći od 4 cm
- T4 – tumor veći od 4 cm s infiltracijom okolnih struktura (kosti, mišića, sinusa i kože).

N označava prisutnost regionalnih metastaza u vratnim limfnim čvorovima:

- N0 – bez metastaza u vratnim limfnim čvorovima
- N1 – solitarni ipsilateralni čvor manji od 3 cm
- N2a – solitarni ipsilateralni čvor veći od 3 cm i manji od 6 cm
- N2b – multipli ipsilateralni čvorovi veći od 3 cm i manji od 6 cm
- N2c – bilateralni i kontralateralni čvorovi manji od 6 cm
- N3a – ipsilateralni čvor veći od 6 cm
- N3b – kontalateralni čvor veći od 6 cm.

M označava prisutnost udaljenih metastaza:

- M0 – nema udaljenih metastaza
- M1 – prisutna udaljena metastaza.

Na temelju navedenih kriterija vrši se stupnjevanje karcinoma usne šupljine:

- Stadij 1 – T1 N0 M0
- Stadij 2 – T2 N0 M0
- Stadij 3 – T1/T2/T3 N1 M0 T3 N0 M0
- Stadij 4 – T4 N0 M0
    - bilo koji T N2 / N3 M0
    - bilo koji T bilo koji N M1. (26)

7.6.6. Liječenje oralnog karcinoma

Liječenje karcinoma usne šupljine gotovo uvijek je kirurško, u kombinaciji sa zračenjem. Mali tumori stadija T1 N0 mogu se u visokom postotku izliječiti operativnim zahvatom ili primarnom radioterapijom, dok se opsežniji tumori najčešće operiraju uz resekcije vrata, te odstranjivanja blokova limfnih čvorova uz česte gubitke velikih dijelova donje čeljusti. Metastaze na vratu mogu se pojaviti i nakon dužeg razdoblja remisije. Ako se pojave, pristupa se drugoj operaciji koja je najčešće radikalna disekcija vrata. Tumori u četvrtom stadiju (T4 ili N2-3) liječe se commando operacijom ako su operabilni, a redovito se provodi i radioterapija, ponekad i kemoterapija, ali izgledi za izlječenjem vrlo su mali. (23,24)

7.7. Utjecaj dugotrajnog pijenja alkohola na slinu i zube

Etanol brzo difundira u žlijezde slinovnice i slinu te je koncentracija alkohola u slini ubrzo veća nego u plazmi. Nakon 30 minuta, koncentracija sline izjednačava se s koncentracijom u plazmi što ukazuje na to da je alkohol uspješno penetrirao u sva tkiva uključujući i oralnu sluznicu te velike i male žlijezde slinovnice. Nakon prestanka pijenja, razina acetaldehida u slini zamjetno raste i prelazi koncentraciju u krvi. Ovim putem, u usnoj šupljini se dugo zadržava velika koncentracija ove štetne molekule te na taj način oštećuje tkivo sluznice i žlijezda, smanjujući njihovu obrambenu funkciju. Sluznica je podložnija prodoru mikroorganizama, a smanjenjem količine sline zbog oštećenja žljezdanog tkiva povećava se rizik za razvoj karijesa. (28). Istraživanja na ovu temu pružaju podatke da u osoba koje su konzumirale najveće količine alkohola kroz dulji period može se naći lošiji dentalni status. (29)

8. RASPRAVA

Štetnost alkohola za organizam je velika, no umjereno pijenje alkohola sociološki i kulturološki je prihvatljivo. Tijekom povijesti uočeno je da prekomjerna konzumacija alkohola dovodi do mnogih poteškoća u svakodnevnom životu pojedinca te do posljedica na njegovo zdravlje. (1)

Ovisnost o alkoholu predstavlja veliki teret za zdravstveni sustav zbog brojnih zdravstvenih tegoba koje uzrokuje. Najteža posljedica, te vodeći uzrok smrti ovisnika o alkoholu, sigurno je ciroza jetre. Ostale bolesti vezane za dugotrajno prekomjerno pijenje, iako rjeđe, također mogu biti smrtonosne. One uključuju bolesti kardiovaskularnog sustava, bolesti probavnog sustava, poremećaje imunosnog sustava, živčanog sustava ali i usne šupljine. (2-7)

Pijenje alkohola ima mnoge učinke na usnu šupljinu, od lakših poremećaja kao što su upalne reakcije, rekurentne afte ili heilitis, do težih posljedica kao što je sudjelovanje u karcinogenezi i nastanku oralnog karcinoma. U literaturi je jasno vidljivo da je povezanost alkohola i nastanka karcinoma značajna, a posebno ako se uz konzumaciju alkohola konzumiraju i duhanski proizvodi. (12-14)

Dokazan je učinak alkohola na žlijezde slinovnice te smanjenu salivaciju, no istraživanja daju različite podatke o tome koliko točno alkohol utječe na ovaj problem, koliko pijenje alkohola i kserostomija utječu na pojavu karijesa te kako na ove probleme utječu količina i duljina pijenja. Neka istraživanja daju podatke u kojima se vidi da je količina sline smanjena u osoba koje dugo konzumiraju alkohol, a broj karijesa i ispuna veći, dok druga istraživanja ne nalaze značajnu razliku. (28-30)

9. ZAKLJUČAK

Alkohol, iako sveprisutan i društveno prihvatljiv, nosi velike rizike i opasnosti za zdravlje. Ovisnost o alkoholu teška je bolest koja pogađa veliki broj ljudi, a zdravstvene posljedice očituju se na gotovo svim organskim sustavima.

Utjecaj na usnu šupljinu može se u obilju bolesti koje ovisnost o alkoholu uzrokuje činiti manje bitan ili opasan, no i bolesti usne šupljine mogu imati smrtonosne posljedice u ovisnika o alkoholu. Oralni karcinom još uvijek ima visoku smrtnost iako se nalazi na području koje je lako dostupno redovitom kliničkom pregledu.

Bitno je imati na umu kakve rizike nosi pijenje alkohola, obavljati redovite i detaljne kliničke preglede kod osoba koje su ovisnici o alkoholu ili liječeni ovisnici o alkoholu i nastaviti znanstvene napore da bi se proširilo znanje o svim utjecajima alkohola na usnu šupljinu.

10. SAŽETAK

Pijenje alkohola aktivnost je koja je društveno prihvaćena no potencijalno opasna zbog rizika za razvoj ovisnosti. Molekula alkohola djeluje anksiolitčki na središnji živčani sustav, ali i u obliku razvoja tolerancije te, naposljetku, ovisnosti. Ovisnost o alkoholu bolest je od koje boluje mnogo ljudi, a sa sobom vuče brojne posljedice nastale utjecajem alkohola na organizam. Alkohol ima štetan učinak na živčani sustav, kardiovskularni sustav, probavni sustav, endokrinološki sustav, imunosni sustav te usnu šupljinu. Najčešći uzrok smrti uzrokovan alkoholom jest ciroza jetre, a čest su uzrok i maligne neoplazme. Etanol sam po sebi nije karcinogena tvar, no produkti razgradnje imaju štetne učinke na brojna tkiva i karcinogenezu.

Alkohol na usnu šupljinu utječe posredno, nizom simptoma koji su nastali zbog bolesti raznih organskih sustava uzrokovanih alkoholom, te neposredno, toksičnim učincima na sluznicu i tkivo žlijezda slinovnica. Najopasnija posljedica dugotrajnog pijenja alkohola jest oralni karcinom, koji se često prekasno prepozna te se onda teško i liječi.

Ostale su posljedice kserostomija s posljedičnom osjetljivošću na infekcije i potencijalno većim rizikom za razvoj karijesa.

11. SUMMARY

Alcohol consumption is socially acceptable but potentially dangerous because of the risk of addiction development. The alcohol molecule has an anxiolytic effect on the central nervous system, but also enables the development of tolerance and, eventually, dependence . Alcoholism is a disease that afflicts many people with great consequences on the entire body. Alcohol has a harmful effect on the central nervous system, the cardiovascular system, the gastrointestinal system, the endocrine system, the immune system and the oral cavity. The most common cause of death caused by alcohol is cirrhosis, followed by malignant neoplasms. Ethanol itself is not carcinogenic; however the breakdown products have a harmful effect on a number of tissues and on carcinogenesis.

Alcohol affects the mouth indirectly by causing a number of symptoms and diseases of various organ systems, and it also has a direct toxic effect on mucous membranes and tissue of the salivary glands. The most dangerous consequence of long-term alcohol consumption is oral cancer, which is often recognized too late and then hard to treat.

Other harmful effects include xerostomia which causes susceptibility to infections and potentially greater risk for tooth decay.

12. LITERATURA

1. Thaller V. et al., Psihijatrija, Naklada CSCAA, Zagreb, 2004., str.137.-155.
2. Vlada Republike Hrvatske, Nacionalna strategija za sprječavanje štetne uporabe alkohola i alkoholom uzrokovanih poremećaja za razdoblje od 2011. do 2016. godine, Zagreb, 2010.
3. World Health Organization, Global Status Report on Alcohol 2004, Ženeva, 2004
4. Thaller V, Marušić S, Dijagnostičke i terapijske smjernice za liječenje alkoholom uzrokovanih poremećaja, [online], HLZ, Zagreb, 2013., Dostupno na: https://kohompgz.files.wordpress.com/2013/10/smjernice-hrvatskog-druc5a1tva-za-alkoholizma.pdf
5. Thaller V, et al. Alkohologija, Naklada CSCAA, Zagreb, 2002.
6. Katić M, Švab I, et al. Obiteljska medicina, Naklada Alfa, Zagreb, 2013., str.
7. Katuzung, B, Masters, T, Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, 2011.
8. JHMICALL, Alcohol liver Disease [Internet] Baltimore, Maryland; c 2001-2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: https://www.jhmicall.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=83F0F583-EF5A-4A24-A2AF-0392A3900F1D&GDL_Disease_ID=FE859301-360B-4201-959B-3256E859CD01
9. Gamulin S, Marušić M., Kovač Z, et al. Patofiziologija, Medicinska naklada, 2005.
10. Damjanov I, Jukić S, Nola M, Patologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.

11. Ellison R.C, Zhang Y, Mclennan C. E., et al. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. Am J Epidemiol 154 (8): 740-747, 2001.
12. Cekić-Arambašin A., et al. Oralna medicina, Školska knjiga, Zagreb, 2005.
13. Greenberg D, Glick M. Burket`s oral medicine. 10th ed. Hamilton (ON): B.C. Decker; 2003.
14. Bechara Y. Otolaryngology Houston, [Internet] Houston, Texas; c 2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://www.ghorayeb.com/Tonguevarices.html
15. Tanya Lewis, Live science [Internet]; New York; c 2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://www.livescience.com/50321-geographic-tongue-condition.html
16. Mayo Clinic [Internet]; Rochester; c 1998-2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/oral-lichen-planus/home/ovc-20196706
17. Riedel F, Goessler UR, Hormann K Alcohol-related diseases of the mouth and throat. Dig Dis. 2005;23(3-4):195-203.
18. Knežević G, et al. Oralna Kirurgija, 2. dio, Medicinska naklada, Zagreb, 2003.
19. Mayo Clinic [Internet]; Rochester; c 1998-2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/leukoplakia/multimedia/leukoplakia/img-20007511
20. James J Sciubba, Medscape [Internet]; New York; c 1994-2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/08/6108tn.jpg

21. Ćorić T, Ivičević Uhernik A, Mihel S. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2009. godini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2001-2012 [cited 2016. Sep 13.]. Available from: http://www.hzjz.hr/publikacije/umrli_2009.pdf
22. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B., Petric V, Šprem N. Otorinolaringologija, Naklada Ljevak, 2004.
23. Bagatin M, Virag M, et al. Maksilofacijalna kirurgija, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
24. Miše I. Oralna kirurgija, Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb, 1982.
25. Lewin F, Norell SE, Johsnsson H, et sl. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based base-referent study in Sweden. Cancer. 1998;82:1367-1375
26. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott 1992. p. 27-52.
27. Ethem Guneren, Medscape [Internet]; New York; c 1994-2016 [cited 2016 Sep 13] Available from: http://emedicine.medscape.com/article/847678-overview
28. Waszkiewicz N1, Zalewska A, Szulc A, Kepka A, Konarzewska B, Zalewska-Szajda B et al. The influence of alcohol on the oral cavity, salivary glands and saliva. Pol Merkur Lekarski. 2011 Jan;30(175):69-74.
29. Jansson L, Association between alcohol consumption and dental health. J Clin Periodontol. 2008 May;35(5):379-84.
30. Harris CK , Warnakulasuriya KA , Johnson NW , Gelbier S , Peters TJ, Oral health in alcohol misusers. Community Dent Health 1996, 13(4):199-203

13. ŽIVOTOPIS

Antonia Ivoš rođena je 10. travnja 1992. godine u Zadru. U Zadru završava Klasičnu gimnaziju Ivana Pavla II s odličnim uspjehom te upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu 2010. godine. Tijekom studiranja postaje aktivni član Akademskog zbora Ivan Goran Kovačić i Studentske ekipe prve pomoći (StEPP) te sudjeluje u nacionalnoj kampanji „Oživi me“. 2014. godine posjećuje Stomatološki fakultet u Ljubljani u sklopu European Visiting Programme-a (EVP). 2016. godine apsolvira na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu.