

Utjecaj osobina ličnosti i varijanta gena serotoniniskoga sustava na izraženost dentalne anksioznosti

Frančeski, Tanja

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:569574>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki Fakultet

Tanja Frančeski

**UTJECAJ OSOBINA LIČNOSTI I
VARIJANTA GENA SEROTONINSKOGA
SUSTAVA NA IZRAŽENOST DENTALNE
ANKSIOZNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki Fakultet

Tanja Frančeski

**UTJECAJ OSOBINA LIČNOSTI I
VARIJANTA GENA SEROTONINSKOGA
SUSTAVA NA IZRAŽENOST DENTALNE
ANKSIOZNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof. dr. sc. Željko Verzak, dr. sc. Dalibor Karlović, doc.

Zagreb, 2018.



University of Zagreb
Faculty of Dental Medicine

Tanja Frančeski

**INFLUENCE OF PERSONALITY TRAITS
AND SEROTONERGIC SYSTEM
POLYMORPHISM ON THE
EXPRESSION OF DENTAL ANXIETY**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:

Prof. Željko Verzak; Ass. prof. Dalibor Karlović

Zagreb, 2018.

Ova doktorska disertacija izrađena je pod mentorstvom prof. dr. sc. Željka Verzaka i dr. sc. Dalibora Karlovića, doc.

Zahvaljujem mentorima, doc. dr. sc. Daliboru Karloviću, i prof. dr. sc. Željku Verzaku na uloženom trudu, stalnom poticanju i na pomoći u svim segmentima tijekom izrade disertacije te dragim kolegama i suradnicima koji su pomogli u ostvarenju ovoga rada.

Osobito zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju, strpljenju i podršci.

Istraživanje i rad su ostvareni u : Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“

Naziv poslijediplomskog doktorskog studija: Dentalna medicina

Mentori rada:

1. Prof. dr. sc. Željko Verzak
2. Doc. dr. sc. Dalibor Karlović

Lektor hrvatskog jezika: Ivan Kardum, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Linda Zanella, mr. sc. biologije

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Silvana Jukić Krmek, predsjednica
2. Prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, član
3. Doc. dr. sc. Ana Matošić, član
4. Izv. prof. dr. sc. Nada Vrkić, član
5. Doc. dr. sc. Ante Silić, član
6. Izv. prof. dr. sc. Vlaho Brailo, zamjena

Datum obrane rada: 21.12.2018.

Rad sadrži: 76 stranica,
 15 tablica,
 2 CD-a

SAŽETAK

Budući da je rano bilo uočeno da su lijekovi koji djeluju putem serotoninskoga prijenosnika, djelotvorni u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja, u istraživanjima se polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik (5HTTLPR) pokušavao povezati s osobinama ličnosti. Dosadašnja istraživanja bila su usmjerena na povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti te na povezanost osobina ličnosti i dentalne anksioznosti, ali nije rađeno niti jedno istraživanje o povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i dentalne anksioznosti.

Ciljevi ovog rada bili su: ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dentalne anksioznosti, ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznih dimenzija ličnosti, ispitati povezanost dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti, kao i frekvenciju pojedinih alela 5-HTTLPR u ispitivanoj populaciji.

Istraživanje je provedeno na 159 ispitanika, dobrovoljaca, koje je sačinjavalo medicinsko i nemedicinsko osoblje Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. U istraživanje su uključeni ispitanici obaju spolova, dobnog raspona od 19 do 59 godina, tjelesno i psihički zdravi. Primijenjeni su upitnici: Corahov upitnik o dentalnoj anksioznosti (eng. *Corah Dental Anxiety Scale-Revised*, DAS-R), upitnik za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobina ličnosti (eng. *The State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) i Eysenckov upitnik ličnosti (eng. *The Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ). Genotipizacija serotoninskog transportera provedena je metodama PCR i RFLP.

Sukladno ciljevima, utvrđene su sljedeće frekvencije alela: 55 % L alela i 45 % S alela, odnosno 26,4 % L/L genotipa, 57,2 % L/S genotipa i 16,4 % S/S genotipa. Nađena je pozitivna povezanost S alela i veće izraženosti dentalne anksioznosti. Nije nađena značajna povezanost S alela i anksioznosti kao osobine ličnosti (STAI-O). Utvrđena je pozitivna povezanost S alela s izraženošću neuroticizma te pozitivna povezanost dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti (neuroticizma i STAI-O).

Ključne riječi: anksioznost, dentalna anksioznost, ličnost, neuroticizam, serotoninski sustav, 5-HTTLPR polimorfizam

Influence of personality traits and serotonergic system polymorphism on the expression of dental anxiety

Background of the research: Since the early observation that serotonin-mediated drugs are effective in the treatment of anxiety and depression disorders, attempts have been made to correlate 5-HTTLPR polymorphism with personality traits. The present research focused on the linkage of 5-HTTLPR polymorphisms and personality traits with the relationship between personality traits and dental anxiety. To date, no studies have been conducted among the Caucasian population on the association of 5-HTTLPR polymorphism and dental anxiety.

Aim of the study: The purpose and aims of this work were to determine the frequency of individual 5-HTTLPR alleles, the association between 5-HTTLPR polymorphism and dental anxiety, the association between 5-HTTLPR polymorphism and anxiety dimensions evaluated by the EPQ and STAI-T Questionnaires, and to explore the association between dental anxiety and anxiety dimensions evaluated by the EPQ and STAI-T Questionnaires.

Methodology: The sample included 159 subjects of both sexes, ranging in age from 19-59 years, of sound physical and mental health (medical and non-medical staff at the Sestre Milosrdnice Clinical Hospital Centre). The DAS-R, EPQ and STAI Questionnaires were applied. Genotypisation of serotonin transporters was conducted using PCR and RFLP methods.

Results: In view of the aims, the allele frequency was established as 55% L allele and 45% S allele. A positive association was found between the S allele and a higher degree of dental anxiety. No statistically significant association was determined between the S allele and anxiety as a personality trait. In addition, a positive association was found between the S allele and neuroticism. A positive association was found between dental anxiety and anxiety as a personality trait (STAI-T), and between dental anxiety and neuroticism.

Keywords: anxiety, dental anxiety, personality, neuroticism, serotonin system, 5-HTTLPR polymorphism

SADRŽAJ

1. UVOD	2
1.1. Anksioznost	4
1.1.1. Anksioznost i amigdala	4
1.1.2. Anksioznost i serotoninski sustav	5
1.1.3. Anksioznost i ličnost	6
1.2. Dentalna anksioznost	8
1.3. Ličnost i geni serotoninskog sustava	9
1.3.1. Polimorfizmi gena serotoninskog sustava	10
1.4. Dosadašnja istraživanja	14
1.4.1. Povezanost dentalne anksioznosti i osobina ličnosti	14
1.4.2. Povezanost osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma	16
1.4.3. Povezanost dentalne anksioznosti i 5-HTTLPR polimorfizma	20
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	22
2.1. Ciljevi istraživanja	22
2.2. Hipoteze istraživanja	22
3. ISPITANICI I POSTUPCI	24
3.1. Ispitanici	24
3.2. Postupci	24
3.2.1. Upitnici	24
3.2.2. Laboratorijske metode	25
3.2.3. Statističke metode	28
4. REZULTATI	30
4.1. Sociodemografska obilježja	30
4.2. Srednje vrijednosti rezultata na ispitivanim upitnicima	31
4.3. Prevalencija 5-HTTLPR genotipa	32
4.4. 5-HTTLPR i izraženost dentalne anksioznosti	33
4.5. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s izraženošću dentalne anksioznosti ..	35
4.6. 5-HTTLPR polimorfizam i osobine ličnosti mjerene Eysenckovim upitnikom ličnosti (EPQ)	37
4.7. 5-HTTLPR polimorfizam i osobine ličnosti mjerene Upitnikom za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti STAI)	39

4.8. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija anksioznosti mjerenih Upitnikom za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI)	40
4.9. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija anksioznosti mjerenih Eysencovim upitnikom ličnosti (EPQ)	41
4.10. Korelacija rezultata na Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ) i Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI)	42
4.11. Korelacija rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (Corah Dental Anxiety Scale, DAS-R) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ)	43
4.12. Korelacija rezultata na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI) i Corahovoj skali dentalne anksioznosti (Corah Dental Anxiety Scale, DAS-R)	44
4.13. Utjecaj rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (Corah Dental Anxiety Scale, DAS-R) na pojedine dimenzije na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ)	45
5. RASPRAVA	48
6. ZAKLJUČAK	57
7. LITERATURA.....	59
8. ŽIVOTOPIS	74

1. UVOD

U uvodu će biti riječi o osnovnim pojmovima koji su predmet ove disertacije.

U ovom istraživanju, pod dentalnom anksioznošću podrazumijevamo specifičnu tjeskobnu reakciju koja se javlja kao odgovor na percipiranu prijetnju u stomatološkom okruženju, i mjerimo je Corahovom skalom dentalne anksioznosti (*Dental Anxiety Scale, Revised*, DAS-R), kategorizirajući je kao umjerenu, visoku ili tešku. Teška dentalna anksioznost prema DAS-R nalazi se na kraju kontinuuma i sugerira mogućnost prisutnosti dentalne fobije, koju prema suvremenim klasifikacijama svrstavamo u skupinu fobično-anksioznih poremećaja. Etiološki gledano, dentalna je anksioznost u literaturi predstavljena kao multifaktorijalni konstrukt, pri čemu su najznačajniji etiološki faktori podijeljeni u dvije velike skupine: endogenu i egzogenu. Među mnogobrojnim predloženim endogenim faktorima, predmet su ovog istraživanja anksiozne dimenzije ličnosti i polimorfizmi gena serotoninskog sustava.

Anksiozne dimenzije ličnosti bit će razmatrane u okviru Eysenckove trofaktorske teorije ličnosti, jedne od najistaknutijih bioloških teorija ličnosti, sa tri osnovne dimenzije, tri središnje strukture ljudske ličnosti: 1. introverzija-ekstraverzija, 2. neuroticizam (alternativno nazvan emocionalna stabilnost nasuprot nestabilnosti) i 3. psihoticizam. Prema Eysencku, osobe s visokim rezultatima na skali neuroticizma anksiozne su, depresivne, sklone osjećaju krivnje, niskog su samopoštovanja, napete, iracionalne, sramežljive, ćudljive i emocionalne. Također, prema njegovoj teoriji, osobe koje su visoko pozicionirane na dimenziji neuroticizma, sklone su, između ostalog, razvijanju simptoma anksioznosti i depresije.

Također, bit će riječi o polimorfizmu gena serotoninskog transportera, odnosno 5-HTTLPR polimorfizmu, koji se zadnjih nekoliko desetljeća intenzivnije istražuje u kontekstu povezanosti s ličnošću, između ostalog s anksioznim dimenzijama ličnosti, kao i anksioznosti općenito. Heils i sur. opisali su navedeni polimorfizam u transkripcijsko-kontrolnoj regiji kao umetanje ili brisanje 44-bp sekvence, što može rezultirati s dvama učestalim alelima – kratkom (delecijskom) ili S (prema eng. *short*) varijantom sa 14 ponavljajućih sljedova i dugom (insercijskom) ili L varijantom (prema eng. *long*) sa 16 ponavljajućih sljedova. Prvi rezultati istraživanja tog tipa objavljeni su 1996. godine u radu Lescha i sur., koji su pronašli povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma.

Na kraju, dat će se pregled istraživanja koja su ispitivala povezanost 5-HTTLPR polimorfizma, anksioznih dimenzija ličnosti i dentalne anksioznosti, s obzirom na navedenu pretpostavku o povezanosti polimorfizma gena serotoninskog transportera i anksioznosti te o

genetskoj podlozi neuroticizma kao faktoru rizika za razvoj anksioznosti, između ostalog dentalne anksioznosti, odnosno dentalne fobije na drugom kraju kontinuuma.

1.1 ANKSIOZNOST

Anksioznost se obično opisuje kao emocionalno stanje koje je obilježeno subjektivnim doživljajem napetosti, zabrinutošću, strepnjom i aktivacijom autonomnog živčanog sustava, a povezano je s anticipacijom opasnosti. Iz evolucijske perspektive anksioznost ima adaptivnu funkciju, jer nas upozorava i priprema na potencijalno opasnu situaciju. Ako se anksioznost javlja izvan prijeteće situacije ili traje vrlo dugo nakon iste, a po svom intenzitetu nije u skladu sa stvarnom opasnošću te trajno narušava sposobnost čovjekova funkcioniranja, smatra se patološkom anksioznošću. Sažeto rečeno, promatrajući anksioznost kao kontinuum, na jednom kraju nalazimo normalnu, a na drugom patološku anksioznost.

1.1.1. Anksioznost i amigdala

Corpus amygdaloideum (amigdala), glavni bazalni ganglij limbičkog sustava, veliki je snop jezgara smješten u dorzomedijalnom dijelu vrha sljepoočnog režnja i sastoji se od tri temeljna dijela: kortikomedijalnog, bazolateralnog i centralnog. Spomenuti dijelovi amigdala imaju specifične uloge u kondicioniranju straha i posljedičnim emocionalnim reakcijama (1).

Evolucijski, čovjek je razvio niz mehanizama obrane od kojih su neki bazirani na sposobnosti anticipacije i izbjegavanja opasnih, potencijalno životno ugrožavajućih situacija. Neuronski krugovi koji su uključeni u procese pamćenja i obradu emocija, imaju ključnu ulogu u tim mehanizmima. Amigdala obrađuje emocionalno značajne vanjske stimuluse i inicira odgovarajući bihevioralni odgovor te je odgovorna za ekspresiju straha i agresije, kao i za obrambeno ponašanje specifično za svaku vrstu, te ima centralnu ulogu u formiranju i vraćanju sjećanja povezanih s emocijama i strahom (2).

Amigdala je recipročno povezana s velikim brojem drugih regija mozga uključenih u regulaciju emocija te prima moćne projekcije iz ključnih područja prefrontalnog korteksa (orbitofrontalni korteks i prednji cingularni korteks), a također šalje moćne projekcije u prefrontalni i prednji temporalni korteks. Te neuronske veze, po svemu sudeći, imaju bitnu ulogu jer omogućuju moduliranje spoznajnih procesa emocijama i obrnuto (moduliranje emocija spoznajnim procesima) (1).

Sklop bazolateralnih i kortikomedijalnih jezgara prima konvergentne osjetne informacije i iz kortikalnih i iz subkortikalnih područja, a u njemu dolazi do „sparivanja“ uvjetovanog i neuvjetovanog podražaja, tj. do asocijacijskog učenja straha mehanizmom klasičnog

kondicioniranja. Iz tih se jezgara, intraamigdaloidnim neuronskim vezama informacije prenose na centralnu jezgru amigdala, a ona šalje eferentne projekcije u niz struktura diencefalona i moždanog debla, zaduženih za ostvarivanje različitih vidova (autonomnih, humoralnih i somatskih) emocionalne reakcije na neuvjetovani ili uvjetovani zastrašujući podražaj (1). U normalnim okolnostima povezani su sa stvarnim prijetnjama i strahovima koji su snažni i korisni evolucijski adaptivni mehanizmi, važni za ljudski opstanak i izbjegavanje potencijalne opasnosti, međutim, ako su ti mehanizmi disregulirani, stvara se jaka etiološka podloga za razvoj anksioznih poremećaja.

1.1.2. Anksioznost i serotoniniski sustav

Patofiziološki procesi u podlozi anksioznosti nisu u potpunosti razjašnjeni, no smatra se kako znatnu ulogu imaju sustavi noradrenalina, serotoninina, dopamina i gama-aminomaslačne kiseline, uz međudjelovanje i drugih neurotransmitera te peptida, poput kortikotropin oslobađajućeg hormona. Uzevši kako je primjenom dostupnih psihofarmaka moguće utjecati na svaki od navedenih sustava, ne čudi kako je tako postignuto smanjenje razine anksioznosti i otvorilo put u daljnje istraživanje povezanosti promijenjenih koncentracija, funkcioniranja receptora i prijenosnika raznih neurotransmitera sa anksioznošću. S aspekta serotoninina, poznato je kako ima važnu ulogu u neuronalnom razvoju, kao i općenitom moždanom funkcioniranju. Serotonin je jedan od neurotransmitera uključenih u regulaciju neurotransmisije u amigdali i procesuiranje negativnih emocija te se smatra kako njegova poremećena funkcija može rezultirati razvojem niza anksioznih, ali i depresivnih simptoma (3-6). Serotoninergički neuroni putem različitih projekcija posreduju i anksioгене i anksiolitičke učinke. Projekcije iz dorzalne jezgre rafe u amigdale i hipokampus posreduju anksioгене učinke preko 5HT₂ receptora, dok serotoninergičke projekcije iz medijalne jezgre rafe u hipokampus posreduju anksiolitičke učinke preko 5HT_{1A} receptora (3). Učinci su serotoninina brojni i rasprostranjeni cijelim organizmom, putem plazme, trombocita, nadbubrežne žlijezde, neuroendokrinog i gastrointestinalnog sustava, kao i niza drugih perifernih sustava (6).

Uz već spomenutu ulogu u anksioznosti (7), uključen je u regulaciju niza ponašanja i funkcija, poput hranjenja (8), termoregulacije (9), motorne aktivnosti (10), ciklusa budnosti i spavanja

(11), neuroendokrine regulacije (12), pamćenja i učenja (13), boli (14), agresivnosti (15), impulzivnosti (15), seksualnosti (16) i raspoloženja (17).

Serotonin se često razmatra i u pogledu anksioznih dimenzija ličnosti te dimenzija negativne emocionalnosti općenito.

1.1.3. Anksioznost i ličnost

Anksioznost je složeni fenomen čiju etiologiju ne možemo objasniti jednim teorijskim pristupom, stoga se oslanjamo na nešto šire modele kojima je moguće obuhvatiti dosadašnje empirijske nalaze i generirati nove hipoteze. Jedan je od najčešće korištenih modela dijateza-stres model, koji povezuje biološke, psihološke i okolinske faktore naglašavajući interakciju genetske vulnerabilnosti ili predispozicije za razvoj poremećaja i okolinskih stresora. U užem smislu dijateza se odnosi na konstitucijske osobine pojedinca, a u širem smislu na bilo koju osobinu pojedinca koja može predstavljati predispoziciju za razvoj poremećaja (18). Tako, ličnost prema ovom modelu predstavlja diatezu za razvoj dentalne anksioznosti.

Teoretičari osobina ličnosti smatraju da se ličnost može okarakterizirati putem dosljedne vjerojatnosti da će se pojedinac ponašati, osjećati ili misliti na određeni način, a navedene predispozicije nazivaju osobinama ličnosti. Dakle, osobine ličnosti predstavljaju tendenciju da se ponašamo, mislimo i osjećamo slično u različitim situacijama (19).

Odnos ličnosti i psihopatologije najčešće je ispitivan u okviru Eysenckove trofaktorske teorije ličnosti, jedne od najistaknutijih bioloških teorija ličnosti. Eysenck sugerira da su osobine ličnosti organizirane na hijerarhijski način i da koncept osobina ličnosti može biti temelj za znanstvenu teoriju ličnosti. Razvio je tzv. trofaktorsku teoriju ličnosti, sa tri osnovne dimenzije - tri središnje strukture ljudske ličnosti: 1. introverzija-ekstraverzija, 2. neuroticizam (alternativno nazvan emocionalna stabilnost nasuprot nestabilnosti) i 3. psihoticizam. Eysenckov model hijerarhijski je organiziran. Na najnižoj su razini specifični odgovori na specifične situacije, odnosno veze između pojedinačnih podražaja i pojedinačnih reakcija. Na sljedećoj su razini habitualni ili uobičajeni odgovori ili ponašanja. Na trećoj su razini karakteristike, skale i faceti, dakle osobine ličnosti koje su određene korelacijama između navika s nižega stupnja generalizacije. Na četvrtoj, najvišoj razini u hijerarhijskom modelu ličnosti dimenzije su ličnosti - tipovi ličnosti koji predstavljaju najviši stupanj

generalnosti. Dakle, ekstraverzija, neuroticizam i psihoticizam nalaze se na najvišoj razini u hijerarhiji, odnosno predstavljaju tipove ličnosti. Eysenck je svojim analizama utvrdio da su tri temeljne dimenzije ličnosti u ortogonalnom odnosu, odnosno, nezavisne su; rezultat ili položaj pojedinca u jednoj dimenziji ne prejudicira njegov položaj u drugoj dimenziji, odnosno moguće su sve kombinacije dimenzija (19-20). Prema Eysencku, osobe s visokim rezultatima na skali neuroticizma anksiozne su, depresivne, sklone osjećaju krivnje, niskog su samopoštovanja, napete su, iracionalne, sramežljive, ćudljive i emocionalne. Također, prema njegovoj teoriji, osobe koje su visoko pozicionirane na dimenziji neuroticizma, sklonije su, između ostalog, razvijanju simptoma anksioznosti i depresije (20).

Drugi često istraživani model je model pozitivnog i negativnog afektiviteta. Prema tom modelu ekstraverzija i pozitivna emocionalnost sinonimi su za dimenziju pozitivnog afektiviteta, a neuroticizam i negativna emocionalnost za dimenziju negativnog afektiviteta (21). Nadalje, Zukerman ističe da se neuroticizam i anksioznost ne razlikuju kao dimenzije, iako šire definirana dimenzija neuroticizma uključuje i druge negativne emocije, poput depresivnosti, krivnje, hostilnosti i dimenzije karaktera (poput niskog samopoštovanja). Naime, neuroticizam je u visokoj korelaciji s negativnim afektom, no kada se negativni afekt rastavi na anksioznost, depresivnost i hostilne komponente, najveću korelaciju s N faktorom ima anksioznost, a najmanju hostilnost (22).

Charles D. Spielberger razlikuje anksioznost kao stanje i kao osobinu ličnosti te je autor Upitnika anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI). Anksioznost kao stanje on definira kao prolazno emocionalno stanje različitog intenziteta, obilježeno subjektivnim doživljajem napetosti, nervoze, zabrinutosti, strepnje i aktivacijom autonomnog živčanog sustava. Anksioznost kao osobina ličnosti za njega predstavlja relativno stabilne individualne razlike u sklonosti anksioznosti, s obzirom na vjerojatnost da će stanje anksioznosti biti manifestirano u okolnostima koje uključuju različite stupnjeve stresa. Drugim riječima, osobina je relativno trajne prirode, no njezino izražavanje može biti modulirano različitim unutrašnjim ili vanjskim stimulusima (23). Prema tome, jedna te ista osoba u različitim će trenucima ispoljavati određeno emocionalno stanje različitog intenziteta, ali ovisno i o karakteristikama svoje ličnosti. Dakle, očekuje se zapravo kolebanje emocionalnog stanja u odnosu na neku prosječnu vrijednost te se može pretpostaviti izvjestan stupanj povezanosti osobine i njoj pripadajućeg emocionalnog stanja.

Mnogobrojna istraživanja jasno su pokazala da postoji povezanost anksioznih dimenzija ličnosti i anksioznosti, što će biti detaljnije izloženo kasnije u tekstu (24-26).

1.2. DENTALNA ANKSIOZNOST

Dentalna se anksioznost najčešće opisuje u kontekstu anticipacije opasnosti povezane uz predstojeći stomatološki zahvat. Ako se anksioznost javlja izvan prijetee situacije ili traje vrlo dugo nakon stresa, a po svom intezitetu nije u skladu sa stvarnom opasnošću, smatra se patološkom anksioznošću (27).

U ovom istraživanju, pod dentalnom anksioznošću podrazumijevamo specifičnu tjeskobnu reakciju koja se javlja kao odgovor na percipiranu prijetnju u stomatološkom okruženju i mjerimo je Corahovom skalom dentalne anksioznosti kategorizirajući je kao umjerenu, visoku ili tešku (28, 29). Teška dentalna anksioznost prema DAS-R nalazi se na kraju kontinuuma i sugerira mogućnost prisutnosti dentalne fobije, što je u skladu i s konceptom kontinuuma dentalne anksioznosti, koji podupire razlike u intenzitetu anksioznosti kao i različitost etioloških faktora u podlozi dentalne anksioznosti (30).

Prema suvremenim klasifikacijama, dentalna fobija spada u skupinu fobično-anksioznih poremećaja, preciznije, u skupinu specifičnih (izoliranih) fobija, odnosno ograničena je na visokospecifičnu situaciju kao što je odlazak stomatologu, pri čemu psihološki ili vegetativni simptomi moraju biti primarne (a ne sekundarne) manifestacije anksioznosti, a fobična se situacija izbjegava kad god je to moguće (31).

Dentalna anksioznost može uzrokovati ozbiljne probleme i pacijentu i stomatologu te ima negativan utjecaj na oralno pa i cjelokupno zdravlje pacijenta (32,33).

Etiološki, dentalna je anksioznost u literaturi predstavljena kao multifaktorijalan konstrukt te se povezuje s različitim endogenim i egzogenim faktorima, uključujući: osobine ličnosti (34-39), utjecaj članova obitelji s izraženom dentalnom anksioznošću (40), strah od boli (41), ranija traumatska iskustva povezana sa stomatološkim liječenjem (42-44), strah od krvi i ozljede (45, 46), genetske faktore (41, 47, 48), socioekonomske faktore (49,50), aleksitimiju (51,52).

Među mnogobrojnim predloženim endogenim faktorima, predmet su ovog istraživanja **anksiozne dimenzije ličnosti i polimorfizmi gena serotoninskog sustava**, u svjetlu navedene povezanosti anksioznih dimenzija ličnosti, serotoninskog sustava i anksioznosti.

1.3. LIČNOST I GENI SEROTONINSKOG SUSTAVA

Heritabilnost podrazumijeva mjeru u kojoj su individualne razlike u pojedinoj osobini određene genetskim faktorima, u odnosu na okolišne. Proporcija fenotipske varijance koja se može pripisati genotipskoj varijanci, predstavlja indeks heritabilnosti. Prema rezultatima bihevioralno-genetičkih istraživanja procjenjuje se heritabilnost ličnosti u iznosu od 30 % do 50 ili 60 % (53, 54). Ebstein i sur. ističu ekstraverziju kao dimenziju s najvećim postotkom heritabilnosti (do 50 %), a za njom slijedi neuroticizam (do 40 %) (55).

U novije vrijeme sve su prisutnija molekularno-genetička istraživanja kojima se nastoje odrediti specifični geni u podlozi određenih osobina ličnosti, i u tom kontekstu najčešće se ispituju geni serotoninskog i dopaminskog sustava. Ispituju se geni čiji proteinski produkti reguliraju razinu neurotransmitera, utječući na njihovu razgradnju, povratni unos ili vezivanje za receptore. U pogledu transportera često se ispituju polimorfizmi gena serotoninskog transportera, osobito 5-HTTLPR polimorfizam, a glede dimenzija ličnosti najčešće se radi o ispitivanjima dimenzija negativne emocionalnosti. Ovisno o teoriji i korištenom upitniku, ispituje se povezanost s neuroticizmom, anksioznim dimenzijama, BIS sustavom (56, 57).

Prvi rezultati istraživanja tog tipa objavljeni su 1996. godine u radu Lescha i sur, koji su pronašli povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma (58). Dalje u tekstu bit će naveden detaljniji pregled istraživanja koja su ispitivala odnos anksioznih osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma.

1.3.1. Polimorfizmi gena serotoninskog sustava

U ranijem je tekstu pomenuta uloga serotonina kao jednog od medijatora anksioznosti. Serotoninergički neuroni putem različitih projekcija posreduju i anksigene i anksiolitičke učinke. Raspoloživost serotonina unutar sinapse, a time i njegovo vezivanje za serotoninske receptore postsinaptičkih neurona, određeno je veličinom i brzinom uklanjanja serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički neuron specifičnim procesom, tzv. ponovnom pohranom serotonina (59). Ključnu ulogu u tom procesu ima serotoninski transporter (SERT ili 5-HTT) na presinaptičkim membranama.

Serotoninski transporter sastavljen je od 630 aminokiselina i sadrži dvanaest transmembranskih domena. Zajedno sa noradrenalinskim i dopaminskim transporterom te transporterima za glicin i γ -aminomaslačnu kiselinu, pripada obitelji neuorotransmitter-natrijskih simportera, koja funkcionira po načelu sekundarno aktivnog transporta, koristeći transmembranski elektrokemijski gradijent natrijevih iona kao pokretačku energiju za "istosmjerni" prijenos (kotransport) natrija i neurotransmitera (59,60). Istovremenim vezivanjem serotonina i izvanstaničnog Na^+ na zajedničko vezno mjesto SERT-a na vanjskoj strani stanične membrane, pokreće se konformacijska promjena kojom vezno mjesto dopijeva na unutrašnju stranu membrane, a afinitet se za Na^+ i serotonin smanjuje te oni posljedično difundiraju u citoplazmu. Potom se na tako oslobođeno vezno mjesto veže unutarstanični kalij, čime se konformacija vraća u prvobitno stanje i kalij prebacuje izvan stanice, a SERT postaje dostupan za slijedeći ciklus prijenosa. Održavanjem ionskog gradijenta, Na^+K^+ -ATPaza indirektno omogućava funkcionalnost SERT-a (59, 60).

Aktivnost serotoninskog transportera regulira gen SLC6A4 koji je smješten na dugom kraku 17. kromosoma, u regiji q11.2 (17q11.1-q12), a sastoji se od otprilike 37,800 nukleotida (monomerska jedinica nukleinskih kiselina koja se sastoji od dušične baze, fosfata i šećera) ili 37.8 kilobaza. Sadrži 15 eksona (kodirajućih dijelova kromosoma, tj. regija DNK koja kodira protein) koji se sastoje od 3,756 nukleotida. Najvažniji polimorfizmi SLC6A4 gena u humanoj populaciji obuhvaćaju promotorsku regiju gena, a nalaze se otprilike 1400 bp uzvodno od početka kodirajuće regije. Ta se regija naziva polimorfnom regijom vezanom za gen serotoninskog transportera (ili 5-HTTLPR, prema eng. *5-HT transporter gene-linked polymorphic region*) (61-68). Varijacije u ovoj regiji postoje uslijed varijabilnog broja ponavljajućih nukleotidnih sljedova (duljine 20 – 23 bp), tj. njihove delecije ili insercije, što može rezultirati s dvaama učestalim alelima - kratkom (delecijskom) ili S (prema eng. *short*) varijantom sa 14 ponavljajućih sljedova i dugom (insercijskom) ili L varijantom (prema eng. *long*) sa 16 ponavljajućih sljedova (61-68). Iako su se prvotno intenzivno istraživale dvije originalne varijante (S i L) 5-HTTLPR polimorfizma, 2006. godine otkrilo se da je 5-HTTLPR polimorfizam funkcionalno trialelan. Saznalo se da supstitucija jedne baze u L alelu ($\text{A} \rightarrow \text{G}$) donosi L_G alel koji je funkcionalno ekvivalentan S alelu (63, 64, 69).

Budući da obuhvaćaju promotorsku regiju gena, S i L varijante 5-HTTLPR regije odražavaju se na transkripcijsku aktivnost SLC6A4 lokusa. *In vitro* studije na transficiranim stanicama pokazale su da je S varijanta 50-80 % manje transkripcijski aktivna, rezultirajući manjim izražajem SERT proteina (što je potvrđeno *post mortem* imunohistokemijskim analizama), te

posljedično i njegovom manjom transporterskom djelatnošću u usporedbi sa L alelom (61-68). Lesch i suradnici dokazali su da je bazalna aktivnost 5-HTT-a kod osoba s L alelom dvostruko viša nego kod osoba sa S alelom (58).

Međutim, novije studije, koje uključuju trialelnu karakterizaciju izražaja *SLC6A4* gena s obzirom na 5-HTTLPR, ukazuju i na niski genski prijelaz L_G alela, te ga zajedno sa S alelom, svrstavaju u polimorfne varijante s niskim izražajem (63, 64, 69). Prema tome, genotipovi SS, SL_G i L_GL_G povezani su sa smanjenom transkripcijskom efikasnošću 5-HTT promotora, stoga smanjuju ekspresiju SERT-a i funkcijski se očituju izrazito manjim prijenosom serotonina u presinaptičke završetke (63, 64, 69).

Pretpostavlja se da su SS homozigoti gena za serotoninški transporter osjetljiviji na stres, zbog čega mogu razviti abnormalne odgovore na stresore (70-74). Kod anksioznih i depresivnih pacijenata, kao i zdravih ispitanika sa S alelom, u usporedbi sa odgovarajućom skupinom ispitanika koji nisu nosioci ove polimorfne varijante, češće je prisutna redukcija volumena hipokampusa, anteriornog cingulatnog korteksa i amigdala, uz smanjenu funkcionalnu povezanost ovih struktura (61-64, 72-74). Funkcionalnim slikovnim pretragama utvrđeno je da nosioci S alela pri izvršavanju "emocionalno obojenih" zadataka pokazuju znatno veću aktivaciju amigdaloidnih tijela, napose desnostranog (uključenog u procesuiranje negativnih emocija) (64-75). Pored toga, u njih su zabilježene i ponašajne osobitosti kao što su pojačano usmjeravanje i zadržavanje pažnje na riječima negativističke konotacije, poteškoće sa odvrćanjem pozornosti od podražaja povezanih sa mogućom prijetnjom, snažniji osjećaj straha izazvan predvidljivim podražajima te češće i pojačano drhtanje i uzmicanje nakon iznenadnog podražaja (64, 75).

Polimorfizam 5-HTTLPR povezan je i s određenim psihičkim poremećajima. Caspi i sur. u svom su istraživanju pronašli da su nositelji S alela u izloženosti stresnim životnim okolnostima pokazivali više simptoma depresije i suicidalnog ponašanja te češće obolijevali od depresivnog poremećaja u usporedbi s osobama koje nisu nositelji S alela (70). Što se tiče suicidalnog ponašanja, rezultati su kontradiktorni jer je nađena povezanost suicidalnosti i sa S, kao i sa L alelom, a isto tako i da nema nikakve povezanosti (76). Nađena je i povezanost S alela i sezonske depresije (77), zatim S alela i ovisnosti o alkoholu (78-80), kao i S alela i anksioznih poremećaja (81).

Međutim, istraživanja 5-HTTLPR ovisna su o rasi i etnicitetu (82). Veća frekvencija L alela nalazi se kod Europljana u usporedbi s Azijcima (83). Niže frekvencije S alela nađene su kod

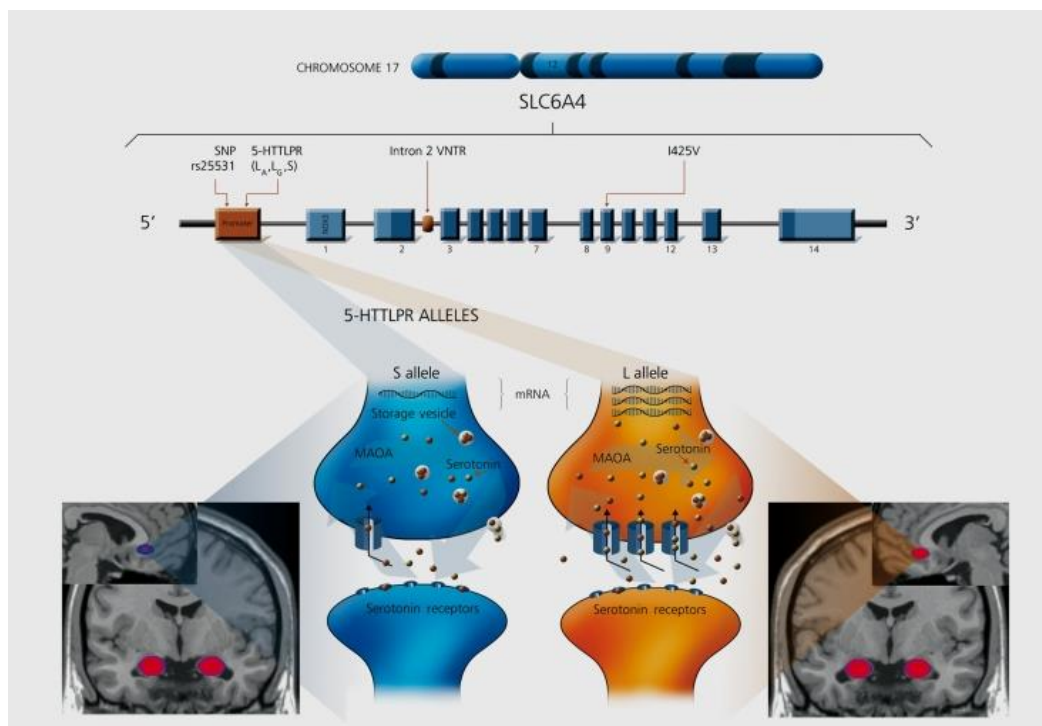
Afroamerikanaca u usporedbi s ispitanicima europskog podrijetla (84, 85). Williams i sur. nalaze da je SS genotip povezan s većom razinom 5-hidroksiindolactone kiseline (5-HIAA) Afroamerikanaca, ali s nižim razinama kod bijelaca, a po pitanju spolnih razlika, pronalaze više razine 5-HIAA kod nositelja SS genotipa ženskog spola, a niže razine kod muških nositelja istog genotipa (86). Du, Bakish i Hrdina ne pronalaze značajnu povezanost neuroticizma i S alela kod žena, za razliku od muškaraca, te ističu da navedeno upućuje na postojanje spolnih razlika u kontekstu genetskog utjecaja na bihevioralne obrasce (87). Također, navode da ovakvi rezultati mogu objasniti nedosljednost rezultata prijašnjih istraživanja povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i neuroticizma, koja su koristila različitu proporciju muških i ženskih ispitanika.

Osim navedenih S i L alela, ovisno o 14 ili 16 ponavljajućih elemenata, opisani su i rijetki aleli s ponavljajućih 15, 19, 20 i 22 elementa, ali najčešće ograničenih na skupine posebnog etničkog podrijetla (88-91).

Zatim, osim najviše istraživanog 5-HTTLPR polimorfizma, postoje i neki drugi koji se povezuju s određenim psihijatrijskim poremećajima. Kako nisu predmet mojeg istraživanja, u ovom ću ih dijelu samo ukratko spomenuti.

VNTR (eng. *variable number tandem repeats*) polimorfizam uključuje broj dvojnih elemenata ponavljanja u intronu 3 (92-94). Taj se polimorfizam sastoji od 9, 10 ili 12 kopija ponavljajućih 16/17 parova baza. Rezultati istraživanja ukazuju da je VNTR polimorfizam snažan regulator transkripcije na način da alel s 12 ponavljanja pokazuje snažniju transkripcijsku aktivnost pa se smatra da ima ulogu u razvoju mozga i kasnije u odraslih kod neuroplastičnosti (94). U nekim je studijama nađeno da je VNTR polimorfizam povezan s unipolarnom depresijom (93).

SNP (eng. *single nucleotide polymorphism*) po imenu Ile425Val lociran na 9. eksonu povezuje se s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i rezistencijom na liječenje selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina (95-97).



Slika 1. Gen za serotonininski transporter (SLC6A4) i njegova funkcija. Varijacije alela serotoniniskog transportera, uključujući 5-HTTLPR polimorfizam, Intron 2 VNTR i SNP polimorfizam te I425V varijantu. Kratki (S) alel (plavo) proizvodi značajno manje 5-HTT mRNA te je manja i proteinska ekspresija u odnosu na dugi (L) alel (narančasto), što dovodi do viših koncentracija serotonina u sinaptičkoj pukotini kod nositelja S alela. Nositelji S alela pokazuju funkcionalno značajno slabiju spregu amigdale i prednjeg cingularnog korteksa.

(Gerretsen P, Muller DJ, Tiwari A, Mamo D, Pollock BG. The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(4): 363-376.)

1.4. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA

1.4.1. Povezanost dentalne anksioznosti i osobina ličnosti

Rezultati istraživanja koja su ispitivala odnos dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti, nisu jednoznačni, no većina istraživanja ipak ukazuje na povezanost.

Doganer i sur. (98) na uzorku od 607 turskih ispitanika većinom muškog spola nalaze signifikantnu povezanost dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom MDFS (eng. *Modified Dental Fear Survey*), i anksioznosti kao osobine ličnosti, mjerene STAI upitnikom.

Economou (45) nalazi korelaciju dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS, i samosvijesti, mjerene upitnikom SCS (eng. *Self-Consciousness Scale*; Fenigstein, Scheier & Buss's, 1975) na uzorku od 60 kanadskih studenata obaju spolova.

Eli i sur. (99) na uzorku od 89 pripadnika kibuca našli su korelaciju dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS, i interpersonalne osjetljivosti, anksioznosti i fobične anksioznosti, mjerenih upitnikom SCL- 90 (eng. *Psychopatologic symptom survey*).

Fuentes i sur. (100) na uzorku od 1030 brazilskih ispitanika obaju spolova nalaze signifikantnu povezanost dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS, i anksioznosti kao osobine ličnosti, mjerene STAI upitnikom. Nisu našli povezanost u obratnom smjeru. Autori zaključuju da osobe s visokom dentalnom anksioznošću tendiraju visokoj anksioznosti kao crti ličnosti, međutim, ne vrijedi i obratno.

Goodall (101) nalazi signifikantnu pozitivnu povezanost dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS, i anksioznosti kao osobine ličnosti, mjerene STAI upitnikom.

Hägglin i sur. (102) nalaze povezanost kroniciteta dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS, s visokim neuroticizmom i niskim rezultatima na skali ekstraverzije, mjerenih upitnikom EPI (eng. *Eysenck Personality Inventory*) kod žena u dobi između 38 i 54 godine.

Hakeberg i sur. (32) nalaze statistički značajnu povezanost anksioznosti kao osobine ličnosti, mjerene STAI upitnikom, i dentalne anksioznosti, mjerene upitnikom DAS u uzorku sastavljenom od osoba liječenih zbog dentalne anksioznosti.

Halonen i sur. (103) na uzorku od 880 finskih studenata pronašli su signifikantnu pozitivnu povezanost dentalne anksioznosti, mjerene MDAS upitnikom, i NEO FFI- neuroticizma (eng. *Neuroticism-Extraversion- Openness-Five Factor Inventory*). Nije nađena signifikantna povezanost dentalne anksioznosti i ekstraverzije.

Kaufman i sur. (104) ispituju psihološki profil 38 pacijenata, većinom ženskog spola, liječenih zbog dentalne fobije, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Koristili su upitnike: *Kleinknecht dental anxiety test* (R.A. Kleinknecht et al., 1973), BSI (eng. *Brief Symptom Inventory*) i STAI. U skupini ispitanika s dentalnom fobijom nađeni su viši rezultati na mjerama anksioznosti na BSI i jače izražena anksioznost kao stanje, mjerena STAI upitnikom. Nije nađena značajna razlika u izraženosti anksioznosti kao osobine ličnosti.

Mihaylova i sur. (105) na uzorku od 250 bugarskih ispitanika obaju spolova nalaze slabu pozitivnu korelaciju dentalne anksioznosti i neuroticizma na ukupnom uzorku, kao i među ispitanicima ženskog spola, a negativnu korelaciju neuroticizma i dentalne anksioznosti kod ispitanika muškog spola. Također, nalaze slabu negativnu korelaciju dentalne anksioznosti i ekstraverzije kod ispitanika muškog spola, a slabu pozitivnu korelaciju među njima kod ispitanika ženskog spola.

Okawa i sur. (106) na uzorku od 57 japanskih studenata stomatologije ispituju utjecaj dentalne anksioznosti na izraženost boli tijekom stomatološkog tretmana. Između ostalog, nije nađena signifikantna povezanost anksioznosti kao osobine ličnosti (STAI-O) i dentalne anksioznosti.

Schuurs i sur. (107) uspoređivali su skupinu od 103 pacijenta liječenih zbog teške dentalne anksioznosti sa kontrolnom skupinom i pronašli signifikantnu povezanost neuroticizma i dentalne anksioznosti. Koristili su upitnike DAS i NPI (*The Netherlands personality Inventory*).

Vassend i sur. (108) na relativno malom uzorku odraslih blizanaca (N=188) potvrđuju umjerenu heritabilnost dentalne anksioznosti i sugeriraju kako je ona velikim dijelom posredovana prisutnošću neuroticizma. Korišteni su upitnici DAS i NEO-PI-R.

Weisenberg i sur. (109) na uzorku od 73 pacijenta nalaze umjerenu korelaciju dentalne anksioznosti i anksioznosti kao stanja. Nije nađena korelacija dentalne anksioznosti i anksioznosti kao osobine ličnosti. Korišteni su upitnici DAS i STAI.

Yildirim i sur. (110) na uzorku od 231 ispitanika obaju spolova, između ostalog, nalaze značajnu povezanost dentalne anksioznosti, mjerene DAS upitnikom, i anksioznosti kao osobine ličnosti, te značajnu povezanost dentalne anksioznosti i anksioznosti kao stanja, mjerenih STAI upitnikom.

1.4.2. Povezanost osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma

Rezultati istraživanja koja su ispitivala navedeni odnos, kontradiktorni su, no značajan broj istraživanja ipak upućuje na povezanost viših rezultata na mjerama anksioznih dimenzija sa S alelom.

Ball i sur. (111) ispitivali su povezanost neuroticizma s 5-HTTLPR i 5-HT VNTR polimorfizmima na uzorku od 2085 njemačkih blizanaca koristeći NEO FFI inventar (eng. *Neuroticism-Extraversion- Openness-Five Factor Inventory*) i procjene ispitanikovih vršnjaka. Nisu našli značajnu povezanost.

Benjamin i sur. (112) na uzorku od 577 psihički zdravih ispitanika židovskog podrijetla utvrdili su povezanost S alela i dimenzije upornosti, mjerene TCI upitnikom (eng. *Temperament and Character Inventory*).

Dragan i Onisczenko (113) ispitivali su povezanost 5-HTTLPR polimorfizama i ličnosti na 200 poljskih ispitanica koristeći NEO-FFI i FCB-TI upitnike. Nađene su značajne razlike izraženosti neuroticizma između nositelja S alela i LL genotipa, kao i između SS i LL te SL i SS genotipova na subskali aktivnosti (FCB-TI).

Ebstein i sur. (114) ispitivali su povezanost 5-HTTLPR polimorfizama i ličnosti na 120 psihički zdravih ispitanika obaju spolova židovskog podrijetla, koristeći TPQ upitnik. Nije nađena značajna povezanost. Značajnu povezanost nalaze kod homozigotnih i heterozigotnih nositelja S alela i povišenog neuroticizma mjerenog upitnikom NEO-PI-R (*NEO-Personality Inventory- Revised*).

Flory i sur. (115) ispitivali su povezanost neuroticizma i polimorfizma 5-HTTLPR na uzorku od 225 ispitanika, uglavnom bijelaca. Koristili su NEO PI-R i TPQ upitnike. Našli su nižu anksioznost kod nositelja S alela muškog spola. Kod žena nisu našli značajnu povezanost genotipa i anksioznosti.

Gonda i Bagdy (116) ispitivali su povezanost 5-HTTLPR i neuroticizma na 102 psihički zdrava ispitanika ženskog spola koristeći ZSDS i STAI upitnike. Pokazalo se da nositeljice S alela imaju viši rezultata na svim skalama.

Gonda (117) je ispitivala povezanost 5-HTTLPR polimorfizama i anksioznosti, depresivnosti i temperamenta na 368 ispitanika koristeći upitnike STAI, ZSDS i TENPS. Nositelji S alela imali su više izraženu anksioznost, depresivnost i depresivnu komponentu temperamenta.

Greenberg i sur. (118) ispitivali su povezanost ličnosti i 5-HTTLPR, koristeći NEO-S inventar, na 392 ispitanika obaju spolova, a više od 70 % ispitanika bilo je bijele rase. Našli su značajnu povezanost S alela s višim neuroticizmom i nižim mjerama ugodnosti.

Gustavsson i sur. (119) ispitivali su povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i ličnosti na uzorku od 127 švedskih ispitanika i nisu našli značajnu povezanost.

Jang i sur. (120) ispitivali su doprinos polimorfizama 5-HTTLPR interkoleracijama neuroticizma i ugodnosti na 388 američka ispitanika. Koristili su NEO inventar. Pokazalo se da polimorfizam 5-HTTLPR objašnjava 10 % kovarijance između dimenzija neuroticizma i ugodnosti.

Jacob i sur. (121) ispitivali su povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i neuroticizma na 209 anksioznih ispitanika s dijagnozom poremećaja ličnosti C klastera, koristeći TPQ i NEO PI-R upitnike. Većina ispitanika bila je europskog podrijetla. Nađen je viši neuroticizam kod nositelja S alela.

Jorm i sur. (122) ispitivali su povezanost polimorfizma 5-HTTLPR, ličnosti i određenih psihičkih simptoma na uzorku od 759 Australaca pretežno bijele rase, koristeći BIS/BAS skale i EPQ-RS upitnik. Nisu našli značajnu povezanost.

Katsuragi i sur. (123) ispitivali su povezanost 5-HTTLPR i anksioznih dimenzija ličnosti na 101 psihički zdravom ispitaniku muškog spola, koristeći TPQ upitnik. Našli su značajnu razliku u pogledu izbjegavanja štete između SS i SL genotipa, LL i SS genotipa te SL i SS genotipa. Najviši rezultat na skali izbjegavanja štete imali su nositelji SS genotipa, nešto niži nositelji LL genotipa, a najniži rezultat imali su heterozigoti.

Kim i sur. (124) ispitivali su povezanost 5-HTTLPR i ličnosti na 224 zdrava korejska ispitanika koristeći TCI upitnik. Nađena je značajna povezanost SS genotipa i perzistencije.

Lang i sur. (125) ispitivali su povezanost 5-HHTLPR i anksioznih dimenzija ličnosti na 228 psihički zdravih njemačkih ispitanika obaju spolova, koristeći STAI upitnik i NEO-FFI inventar. Nisu našli značajnu povezanost.

Lesch i sur. (126) našli su povezanost S alela i dimenzije izbjegavanja štete na TPQ upitniku, na uzorku od 505 ispitanika uglavnom muškog spola.

Melke i sur (127) ispitivali su povezanost 5-HHTLPR i anksioznih dimenzija na 251 ispitanici bijele rase, koristeći KSP upitnik. Nositeljice SS genotipa imale su viši rezultat na četiri skale anksioznosti, u usporedbi s nositeljicama LL i SL genotipa.

Minelli i sur. (128) ispitivali su povezanost polimorfizama 5-HHTLPR te rs25531 (A/G) i anksioznih dimenzija ličnosti na 287 talijanskih ispitanika, koristeći TCI upitnik. Veće rezultate na skali izbjegavanja štete imali su nositelji SS genotipa, no samo u skupini anksioznih i depresivnih ispitanika, a ne i u skupini zdravih.

Must i sur. (129) ispitivali su povezanost anksioznih dimenzija mjerenih TCI upitnikom i 5-HHTLPR na uzorku od 124 mađarska ispitanika. Između ostalog, nađena je povezanost LL genotipa i jače izraženosti perzistencije.

Schmidt i sur. (130) ispitivali su povezanost 5-HHTLPR i anksiozne osjetljivosti na uzorku od 72 ispitanika obaju spolova i polovinom bijele rase. Koristili su NEO-FFI inventar, EPQ-RS i TCI upitnike. Našli su povezanost veće izraženosti straha u odgovoru na podražaj i LL genotipa, u usporedbi sa SL i SS genotipovima.

Sen i sur. (131) ispitivali su povezanost 5-HHTLPR te Pro385Ser polimorfizma i neuroticizma, mjerenog upitnikom NEO-PI, na uzorku od 419 ispitanika bijele rase. Po pitanju 5-HHTLPR pokazalo se da nositelji S alela imaju viši neuroticizam, no autori ističu da utjecaj 5-HHTLPR na neuroticizam može ovisiti o Pro385Ser genotipu.

Vinberg i sur. (132) na uzorku od 234 danska blizanca pokazali su da psihički zdravi nositelji S alela koji su doživjeli stresne životne događaje, imaju viši neuroticizam, mjeren EPQ upitnikom, u usporedbi s homozigotima s dugim alelom.

Willis-Owen i sur. (133) ispitivali su povezanost neuroticizma i depresije s polimorfizmom 5-HTTLPR na tri uzorka (N1=564, N2=1001, N3=5000) iz dviju homogenih engleskih populacija, koristeći EPQ upitnik. Nisu našli značajnu povezanost.

Do danas je učinjeno nekoliko meta-analiza povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznih dimenzija ličnosti:

Sen, Burmeister i Ghosh (134) u meta-analizi 23 istraživanja ispituju povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznih dimenzija ličnosti i nalaze povezanost viših rezultata na mjerama anksioznih dimenzija sa S alelom. Kada su analizirali korišteni instrumentarij, našli su značajnu vezu između neuroticizma, mjerene NEO inventarom, i polimorfizma, ali ne i dimenzije izbjegavanja štete, mjerene TCI/TPQ upitnikom, i polimorfizma 5-HTTLPR.

Schinka, Busch i Robichaux-Keene (135) u meta-analizi, provedenoj na 26 istraživanja, nisu pronašli povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i anksioznosti kao dimenzije ličnosti, no pokazalo se da istraživanja u kojima je neuroticizam mjereno NEO inventarom, imaju malu, ali značajnu veličinu učinka ($d=0.23$).

Munafo i sur. (136) u meta-analizi 46 istraživanja ispituju povezanost ličnosti i između ostalog, polimorfizma SLC6A4 gena te nalaze značajnu vezu jedino s izbjegavajućim dimenzijama ličnosti. Međutim, nakon što su iz analize izbačene studije koje nisu bile u skladu s Hardy-Weinbergovim zakonom, nađena veza više nije bila značajna.

Munafo i sur. (137) u meta-analizi 22 istraživanja ispituju ulogu spola u povezanosti polimorfizma 5-HTTLPR i neuroticizma te nalaze povezanost spola i genotipa s dimenzijama ličnosti, no nisu našli značajnu interakciju niti potvrdili moderatorski utjecaj spola na odnos S alela i neuroticizma.

Munafo, Clark i Flint (138) provode meta-analizu na 24 istraživanja ispitujući utjecaj korištenih instrumenata na odnos anksioznih dimenzija ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Potvrđen je utjecaj korištenog instrumentarija, ali za razliku od rezultata Schinke i sur. (135) i Sen i sur. (134), nađena je značajna veza TCI/TPQ izbjegavanja štete i S/S genotipa, ali ne i neuroticizma i genotipa.

Gonda i sur. (139) u meta-analizi 42 istraživanja ispituju povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i anksioznih dimenzija te nalaze značajnu vezu neuroticizma mjerene NEO inventarom i S alela.

Minelli i sur. (128) provode meta-analizu 44 istraživanja povezanosti polimorfizma 5-HTTLPR i anksioznih osobina ličnosti. Pronađena je povezanost viših rezultata na mjerama anksioznih osobina ličnosti (HA, eng. harm avoidance) i S/S genotipa kod ispitanika bijele

rase. No, kad su iz analize izbačena istraživanja koja nisu ispitivala strukturiranu psihijatrijsku provjeru ispitanika, povezanosti više nije bilo.

Razlike u rezultatima meta-analiza pripisuju se u nekim slučajevima relativno malim uzorcima istraživanja, izostanku nešto kasnije objavljenih istraživanja, uključivanju istraživanja koja su koristila uzorak koji nije bio u Hardy-Weinbergovoj ravnoteži ili uzorka sa značajnom patologijom. Zamjerke su i korištenje L/L genotipa kao usporedbe za preostala dva genotipa, S/S i S/L, te provođenje statističke analize S-Plus softverom umjesto SPSS-om.

Zaključno možemo reći da ispitivanja ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma u prikazanim istraživanjima najdosljednije ukazuju na povezanost neuroticizma sa S alelom.

1.4.3. Povezanost dentalne anksioznosti i 5-HTTLPR polimorfizama

Pretraživanjem literature nisam našla nijedan rad koji bi ispitivao navedeni odnos.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati prevalenciju pojedinih alela 5-HTTLPR u ispitivanoj populaciji.
2. Ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dentalne anksioznosti.
3. Ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznih dimenzija ličnosti.
4. Ispitati povezanost dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti.

2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Naći će se viša prevalencija L alela u ispitivanoj populaciji.
2. Postoji povezanost S alela s izraženošću dentalne anksioznosti.
3. Postoji povezanost S alela s izraženošću anksioznih dimenzija ličnosti.
4. Postoji povezanost dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Provedena je studija na 187 regrutiranih ispitanika, dobrovoljaca, koje je sačinjavalo medicinsko i nemedicinsko osoblje KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Od navedenog broja ispitanika, 11 ih je isključeno iz daljnjeg istraživanja zbog tehničkih razloga (radilo se o nepravilno uzetom uzorku krvi ili DNA-u loše kvalitete, tako da je daljnja analiza ili interpretacija genotipa bila nesigurna i sl.), a 17 zbog prisutnosti psihičkog poremećaja.

Svim ispitanicima ukratko su objašnjeni svrha i cilj istraživanja, uručena im je pisana obavijest za sudionike u istraživanju te su dali informirani pristanak za sudjelovanje. Prije samog početka rješavanja upitnika i uzorkovanja, psihijatar je razgovarao sa svakim ispitanikom i isključio prisutnost psihičkih poremećaja prema DSM-5 klasifikaciji.

U istraživanje su uključeni ispitanici obaju spolova (50,3 % ispitanika bilo je muškog, a 49,7 % ženskog spola), dobnog raspona od 19 do 59 godina, tjelesno i psihički zdravi (bez utvrđenih poremećaja prema DSM-5 klasifikaciji).

Ispitivanje je provedeno na radnom mjestu, tijekom radnog vremena (za vrijeme pauze). Nakon ispunjavanja upitnika ličnosti, u istim se prostorijama ispitanicima vadila krv. Uzorke krvi vadili su medicinski stručnjaci KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Uzorci krvi i upitnici bili su označeni šifrom, a samo je glavni ispitivač znao koja šifra odgovara kojem ispitaniku.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo KBC-a „Sestre milosrdnice“.

3.2. Postupci

3.2.1. Upitnici

U svrhu ovog istraživanja korišten je sociodemografski upitnik sa slijedećim podacima: dob, spol, stupanj naobrazbe, radni status, bračno stanje, mjesto stanovanja. U svrhu mjerenja dentalne anksioznosti primijenjen je Corahov upitnik o dentalnoj anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale-Revised*, DAS-R). U svrhu određivanja osobina ličnosti primijenjeni su sljedeći upitnici: upitnik za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobina ličnosti (eng. *The State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) i Eysenckov upitnik ličnosti (eng. *The Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ).

Corahov upitnik o dentalnoj anksioznosti, DAS-R, samoocjenska je skala koja se sastoji od četiri pitanja i po pet ponuđenih odgovora na svako pitanje. Upitnik je zadovoljavajuće valjanosti i pouzdanosti.

Eysenckov upitnik ličnosti, EPQ, ukupno sadrži 90 pitanja, a zadatak je ispitanika na svako pitanje odgovoriti zaokruživanjem odgovora "da" ili "ne". Upitnik je namijenjen ispitivanju nekoliko dimenzija ličnosti: introverzija-ekstraverzija (E) (21 čestica), neuroticizam-emocionalna stabilnost (N) (23 čestice), psihoticizam (P) (25 čestica), skala laži (L) (21 čestica), kriminalitet (C) (34 izabrane čestice iz dimenzija L, P i N).

Upitnik za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobina ličnosti, STAI, sastoji se od dviju ljestvica za samoprocjenu: S-ljestvica mjera je anksioznosti kao stanja koja se odnosi na prolazna emocionalna stanja različitog intenziteta, obilježena subjektivnim doživljajem napetosti, nervoze, zabrinutosti, strepnje i aktivacijom autonomnog živčanog sustava i O-ljestvica mjeri anksioznost kao osobinu ličnosti, tj. relativno stabilne individualne razlike u sklonosti anksioznosti. Obje ljestvice sastoje se od 20 čestica, a ispitanici svoje odgovore daju na skali od 4 stupnja kojima se opisuje intenzitet osjećaja kod S-ljestvice, odnosno učestalost pojave anksioznosti kod O-ljestvice.

3.2.2. Laboratorijske metode

Kako bismo utvrdili genotip serotoniniskog transportera, potrebno je izolirati DNA i napraviti genotipizaciju. Genotipizacija je moguća zahvaljujući replicirajućoj sposobnosti DNA, a upravo replikacija DNA predstavlja osnovu metode PCR (eng. *Polymerase Chain Reaction*), koju ću u nastavku ovog poglavlja opisati. DNA je sastavljena od dva polinukleotidna lanca koji sadržavaju dušične baze – nosioce genetičke informacije (adenin, gvanin, citozin, timin), deoksiriboza i fosfatne grupe koje imaju strukturnu ulogu, a odmotavanjem tih dvaju lanaca koji čine dvostruku uzvojnicu, dobiva se mogućnost da svaki lanac postane kalup za stvaranje komplementarnog lanca.

3.2.2.1. Uzorkovanje

Ispitanicima (zdravim dobrovoljcima) su, nakon provedenog intervjua i tumačenja daljnjeg postupka, uzeti uzorci krvi radi analiza genotipa serotoninskog transportera. Uzorci krvi uzimani su u vremenu između 7 i 9 h ujutro u KBC-u „Sestre milosrdnice“. Uzorci su uzimani iz kubitalne vene u vakuumiranu epruvetu s EDTA antikoagulansom proizvođača *Greiner* K3EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) od 3 ml, s molarnom koncentracijom antikoagulansa $4,55 \pm 0,85$ mmol/L krvi, prema preporuci ICSH (eng. *International Council for Standardization in Hematology*).

3.2.2.2. Prijevoz i skladištenje uzoraka

Uzorci su dopremljeni s mjesta uzorkovanja u Klinički zavod za kemiju KBC-a „Sestre milosrdnice“ u vremenu od jednog sata od uzimanja u fiksiranim stalcima bez pothlađivanja.

Svi su uzorci bili skladišteni najduže dva sata na sobnoj temperaturi prije analiziranja.

3.2.2.3. Izolacija DNA

Izolacija DNA iz pune krvi provodila se makrometodom izoliranja koja uključuje sljedeće postupke:

1. liziranje stanica,
2. enzimsku i kemijsku ekstrakciju kako bi se uklonili stanički proteini, RNA i druge makromolekule,
3. izdvajanje DNA taloženjem u apsolutnom alkoholu,
4. otapanje DNA u TE (Tris-EDTA) puferu (1:100 razrjeđenje), pH 8,0 za određivanje koncentracije DNA.

Nakon opisanih postupaka mjerila se absorbanca (A) spektrofotokemijski pri valnoj dužini 260 nm: $C_{DNA} = \text{razrjeđenje} \times F \times A = 100 \times 50 \times A$. Kvaliteta se izolirane DNA ispitala elektroforezom u 0,3 % agaroznom gelu s Etidijevim bromidom.

3.2.2.4. Polimerazna lančana reakcija, PCR (eng. *Polymerase Chain Reaction*)

PCR je metoda kojom se relativno kratki dio DNA, koji sadrži gene od interesa, eksponencijalno umnožavao u identične kopije. Na umnoženim produktima provodila se analiza mogućih genskih promjena (mutacija, delecija, translokacija).

PCR metoda sadržava 3 faze:

1. izvorna se molekula DNA denaturira zagrijavanjem na 94-96 °C tijekom 3 minute pri čemu nastaje jednolančana DNA;
2. na temperaturi se od 50 do 65 °C oligonukleotidni DNA odsječci (početnice, eng. *primeri*) komplementarni s graničnim dijelovima slijeda koji se umnaža (eng. *template*), vežu sa svojim templateom (eng. *annealing*);
3. na temperaturi od 72 °C enzim Taq (*Thermus aquaticus*) polimeraza sintetizira dio DNA koji se nadovezuje na slijed primera vezanih za granične dijelove DNA.

U sljedećem ciklusu novostvorene molekule DNA postajale su kalup. Da bismo stvorili dovoljno genetičkog materijala za analizu, cijeli se proces ponavljao tijekom 25 do 35 ciklusa. Sama metoda izvodila se tako da su se 100 ng DNA, DNA Taq polimeraza, deoksiribonukleotid trifosfati (dATP, dCTP, dGTP i d TTP) i dvije početnice (primeri) sa solima i detergentom određenih koncentracija podvrgavali inkubaciji pod specifičnim uvjetima.

Pet µL PCR umnoška analiziralo se u 1 % agaroznom gelu. Pozitivni su uzorci bili korišteni za daljnje analize, odnosno digestiju pomoću restrikcijskih endonukleaza.

3.2.2.5. RFLP (eng. Restriction Fragment Length Polymorphism)

RFLP je metoda kojom se PCR produkt specifično cijepa pomoću restrikcijskih endonukleaza koje imaju sposobnost cijepanja DNA specifičnih nukleotidnih slijedova, što rezultira ulomcima različite dužine, ovisno o genotipu. Veličinu produkata digestije procjenjivali smo elektroforezom na agaroznom gelu uz bojenje etidij bromidom. Razlike u veličini fragmenta DNA, nastalih kao rezultat digestije restrikcijskim endonukleazama, nazvane su polimorfizam dužine restrikcijskog fragmenta (RFLP). Pet µL DNA markera koristio se kao standard veličine ulomaka. Rezultati su bili dokumentirani snimanjem na polaroid-filmu (667). Prema

navedenim metodama identificirali su se homozigotni i heterozigotni nositelji dugog kraka alela L (528 bp) i nositelji kratkog kraka alela S (484 bp).

Navedene metode provedenu su na aparatu marke *Eppendorf Light Cycler*.

3.2.3. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tablično. Deskriptivne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ili frekvencije i postotci, ovisno o tome je li varijabla bila nominalna ili kontinuirana.

Rezultati na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (DAS-R), Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobina ličnosti (STAI) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ) prikazani su kao srednje vrijednosti, standardne devijacije uz interval pouzdanosti (95 %). Prije daljnje statističke obrade provjerena je distribucija kontinuiranih varijabli, odnosno rezultata na skalama ličnosti. Normalnost je distribucije provjerena Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Rezultati 5-HHTLPR polimorfizma prikazani su kao frekvencije i postotci te je ispitana Hardy-Weinbergova ravnoteža, koja nije pokazala statističku značajnost, odnosno pokazalo se da je populacija ispitanika prikladna za daljnja istraživanja.

Kako bismo utvrdili ima li razlike između ispitivanih osobina ličnosti ili dentalne anksioznosti, a s obzirom na genotip SERT-a, učinjena je ANOVA.

Koristile su se i korelacijske analize između ispitivanih varijabli, ocjenske skale za dentalnu anksioznost, STAI upitnika i Eysenckovog upitnika ličnosti.

Daljnjim multivarijantnim statističkim metodama, regresijskom analizom (multipla regresija ili logistička regresija), ispitala se povezanost pojedinih alela i rezultata na ocjenskoj skali dentalne anksioznosti i/ili upitniku STAI i Eysenckovom upitniku ličnosti.

Statistička značajnost smatrala se značajnom na razini 5 %. Statistička obrada učinjena je pomoću komercijalnog statističkog paketa IBM SPSS verzija 20.

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografska obilježja

U istraživanje je uključeno 159 zdravih ispitanika prosječne dobi $31,9 \pm 9$ (mean $\pm$ SD). U tablici 4.1 prikazana su sociodemografska obilježja ispitanika. U uzorku je bilo 79 žena i 80 muškaraca. Prema svojstvu bračnog statusa bilo ih je 124 oženjenih/udanih, a 35 neoženjenih/neudanih. Po pitanju naobrazbe 72 ispitanika imalo je višu ili visoku stručnu spremu, 83 srednju stručnu spremu, a 4 osnovnu školu. U svojstvu mjesta stanovanja 99 ispitanika imalo je urbana, a 60 ruralna obilježja. U svojstvu imovinskog stanja 123 ispitanika imalo je vlastita primanja, a 36 je bilo uzdržavano.

Tablica 4.1. Sociodemografska obilježja ispitanika.

		N= 159	%
Spol	Muški	80	50,3
	Ženski	79	49,7
Bračni status	Oženjen/udana	124	78,0
	Neoženjen/neudana	35	22,0
Naobrazba	Viša/visoka stručna sprema	72	45,3
	Srednja stručna sprema	83	52,2
	Osnovna škola	4	2,5
Mjesto stanovanja	Selo	60	37,7
	Grad	99	62,3
Radni status	Vlastita primanja	123	77,4
	Uzdržavani	36	22,6
Dob (godine)		$31,9 \pm 9$	
Srednja vrijednost $\pm$ SD			

4.2. Srednje vrijednosti rezultata na ispitivanim upitnicima

U tablici 4.2 navedene su srednje vrijednosti i standardne devijacije (srednja vrijednost $\pm$ SD) kao granice 95 % intervala pouzdanosti te donja i gornja vrijednost za rezultate dobivene na svim upitnicima.

Tablica 4.2. Rezultati uzorka na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (DAS-R), Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ).

	Mean $\pm$ SD	Granice pouzdanosti donja vrijednost	95 % gornja vrijednost
DAS-R	8,8 $\pm$ 3.5	8,26	9,36
STAI-S	37,6 $\pm$ 10.4	35,95	39,20
STAI-O	37,8 $\pm$ 10.3	36,21	39,42
EPQ-psihoticizam	46,4 $\pm$ 1.9	46,04	46,65
EPQ-introverzija- -ekstraverzija	28,3 $\pm$ 3.6	27,71	28,83
EPQ neuroticizam- -emocionalna stabilnost	37 $\pm$ 5.2	36,24	37,87
EPQ-skala laži	33 $\pm$ 4.8	32,34	33,84

4.3. Prevalencija 5-HTTLPR genotipa

Po pitanju prevalencije pojedinih alela, odnosno genotipova u ispitivanom uzorku, nađeno je da 26 ispitanika ima genotip S/S, 42 ispitanika imaju genotip L/L, a 91 ispitanik ima genotip L/S.

Za 5-HTTLPR polimorfizam izračunata je očekivana frekvencija za pojedini genotip (Hardy-Weinbergova ravnoteža). χ^2 testom ispitivano je postojanje statistički značajne razlike između očekivanih (izračunatih frekvencija) i frekvencija dobivenih u istraživanju. Kako je dobivena vrijednost $\chi^2 = 3,89$; $p > 0.05$, zaključili smo da nema razlike između očekivanih i dobivenih frekvencija te da raspodjela 5-HTTLPR polimorfizma ne odstupa od Hardy-Weinbergove ravnoteže. U ispitivanoj populaciji bilo je 55 % L alela i 45 % S alela. Navedeno je prikazano u tablici 4.3.

Tablica 4.3. Prevalencija genotipa s obzirom na polimorfizam gena za serotonininski transporter, 5-HTTLPR, u ispitivanoj populaciji.

Genotip	Frekvencija N	Postotak %	Očekivano	Frekvencija L	alela S
LL	42	26,4	48,2		
LS	91	57,2	78,7	175 (55 %)	143 (45 %)
SS	26	16,4	32,2		

4.4. 5-HTTLPR polimorfizam i izraženost dentalne anksioznosti

Kako bismo utvrdili učinak 5-HTTLPR polimorfizma na izraženost dentalne anksioznosti, učinjena je jednosmjerna ANOVA kojom je nađena statistički značajna razlika u dobivenom rezultatu na upitniku DAS-R ovisno o pojedinom genotipu ($F=8.11$, $p=0,00$). Navedeno je prikazano u tablici 4.4.a.

Tablica 4.4.a. Srednja vrijednost i standardna devijacija razine dentalne anksioznosti kod ispitanika s genotipovima S/S, L/L, L/S i značajnost razlike (ANOVA).

	Genotip	Mean $\pm$ SD	Granicepouzdanosti donja vrijednost	95 % gornja vrijednost	F	p
DAS- R	SS	10,6 $\pm$ 4	9,25	11,97	8,11	0,00
	LL	9,1 $\pm$ 4,6	7,48	10,77		
	LS	8 $\pm$ 2,4	7,48	8,50		

Nadalje, bila je ispitivana razlika rezultata na upitniku DAS-R u ovisnosti o pojedinom genotipu. Post hock Bonferronijevim testom nađena je statistički značajna razlika između genotipa S/S i L/S u odnosu na dentalnu anksioznost ($p=0,00$). Nije nađena statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/L, kao ni između genotipova L/L i L/S.

Kako bismo utvrdili učinak 5-HTTLPR polimorfizma na izraženost pojedinih čestica iz upitnika DAS-R, učinjena je jednosmjerna ANOVA kojom je nađena statistički značajna razlika u dobivenom rezultatu na drugom (*Dok čekate u čekaonici Vašeg liječnika na svoj red, kako se osjećate?*) ($F=5,81$, $p=0,00$), trećem (*Dok sjedite na stolu za pregled dok liječnik uzima pribor za rad, kako se osjećate?*) ($F=4,23$, $p=0,02$) i četvrtom pitanju (*Nalazite se na stolu za pregled i čekate dok liječnik priprema instrumente kojima će Vas pregledati, kako se osjećate?*) ($F=6,71$, $p=0,00$) upitnika DAS-R ovisno o pojedinom genotipu. Međutim, nije

nađena statistički značajna razlika u dobivenom rezultatu na prvom pitanju upitnika DAS-R (*Kako se osjećate dan prije zakazanog termina kod svog liječnika?*) ovisno o pojedinom genotipu ($F=0,10$, $p=0,90$). Navedeno je prikazano u tablici 4.4. b.

Tablica 4.4. b Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata pojedinih čestica dentalne anksioznosti kod ispitanika s genotipovima S/S, L/L, L/S i značajnost razlike (ANOVA).

		Genotip	Mean±SD	Granice pouzdanosti donja vrijednost	95 % gornja vrijednost	F	p
DAS-R 1	SS		2,2 ±1	1,87	2,58	0,10	0,90
	LL		2,1± 0,9	1,79	2,46		
	LS		2,2 ± 0,8	1,99	2,34		
DAS-R 2	SS		2,4±1,3	2,01	2,88	5,81	0,00
	LL		2,4±1,3	1,89	2,86		
	LS		1,8±0,9	1,64	2,01		
DAS-R 3	SS		2,6±1,1	2,19	2,92	4,23	0,02
	LL		2,3±1,3	1,77	2,73		
	LS		2,0±0,8	1,84	2,16		
DAS-R 4	SS		2,7±1,0	2,34	2,99	6,71	0,00
	LL		2,4±1,3	1,89	2,86		
	LS		2,0±0,8	1,84	2,16		

4.5. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s izraženošću dentalne anksioznosti

Zatim, bilo je potrebno utvrditi povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s izraženošću dentalne anksioznosti mjerene upitnikom DAS-R. Da bi se to utvrdilo, učinjena je logistička regresija u kojoj su prediktorske varijable bile prisutnost, odnosno odsutnost S alela. Drugim riječima, cjelokupna je populacija podijeljena na one koji imaju barem jedan S alel (S/L) ili oba S alela (S/S) i uspoređivana s onima koji imaju L/L genotip. To je učinjeno zato što je prema dosadašnjim istraživanjima u populaciji bijele rase, S alel mutiran i čini serotoninški transporter slabije funkcionalnim.

U promatranoj populaciji model u kojemu je prisutnost S alela bila zavisna varijabla, a prediktorska varijabla rezultat na upitniku DAS-R, pokazao je statističku značajnost ($\chi^2 = 11,51$, $df=1$, $p=0,001$), što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost S alela. Model u cjelini objašnjava 7 % - 10,6 % varijance (Cox i Snell $r^2 = 0,070$; Nagelkerke $r^2 = 0,106$) i ispravno kvalificira 78,6 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (tablica 4.5.a) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost S alela, a ovisna varijabla rezultat na upitniku DAS-R. Iz koeficijenata logističke regresije vidljiva je pozitivna povezanost S alela i ukupnog rezultata na upitniku DAS-R. Prisutnost S alela nam sugerira da će osoba imati veći rezultat na upitniku DAS-R, odnosno veću izraženost dentalne anksioznosti.

Tablica 4.5.a. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla: prisutnost S alela, ovisna varijabla: rezultat na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (DAS-R).

	B	S.E.	Wald	Df	p	Exp (B)
DAS-R ukupni	0,176	0,053	10,958	1	0,001	0,84

U promatranoj populaciji model u kojemu je prisutnost S alela bila zavisna varijabla, a prediktorska varijabla rezultat na pojedinim česticama upitnika DAS-R, pokazao je statističku značajnost ($\chi^2 = 11,19$, $df=4$, $p=0,025$), što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost S alela. Model u cjelini objašnjava 6,8 % - 10,3 % varijance (Cox i Snell $r^2 = 0,068$; Nagelkerke $r^2 = 0,103$) i ispravno kvalificira 74,8 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (tablica 4.5.b.) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost S alela, a ovisna varijabla rezultat na pojedinim česticama upitnika DAS-R. Iz koeficijenata logističke regresije vidljiva je pozitivna povezanost S alela i rezultata četvrtog pitanja (DAS-R₄: *Nalazite se na stolu za pregled i čekate dok liječnik priprema instrumente kojima će Vas pregledati, kako se osjećate?*) na navedenom upitniku. Prisutnost S alela nam sugerira da će osoba imati veći rezultat na četvrtom pitanju upitnika DAS-R.

Tablica 4.5.b. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla: prisutnost S alela, ovisna varijabla: rezultat na pojedinim česticama Corahove skale dentalne anksioznosti (DAS-R).

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)
DAS-R ₁	0,074	0,25	0,090	1	0,76	0,93
DAS-R ₂	0,064	0.30	0,046	1	0,83	1,07
DAS-R ₃	1,313	0.81	2,648	1	0,10	3,72
DAS-R ₄	1.873	0.85	4,906	1	0,03	0,16

4.6. 5-HTTLPR polimorfizam i osobine ličnosti mjerene Eysenckovim upitnikom ličnosti (EPQ)

Jednako tako, bilo je potrebno utvrditi postoji li statistički značajna razlika u rezultatima dobivenim na dimenzijama neuroticizam-emocionalna stabilnost (EPQ-N), introverzija-ekstraverzija (EPQ-E), psihoticizam (EPQ-P), skala laži (EPQ-L) i promatranih genotipova. Testom jednosmjerne ANOVA-e nađena je statistički značajna razlika u dimenzijama EPQ-introverzija-ekstroverzija ($F=3,26$, $p=0,04$) i EPQ neuroticizam-emocionalna stabilnost ($F=4,72$, $p=0,01$) ovisno o pojedinom genotipu. Navedeno je prikazano u tablici 4.6.

Tablica 4.6. Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata na Eysenckovom upitniku (EPQ) kod ispitanika s genotipovima S/S, L/L, L/S i značajnost razlike (ANOVA).

	Genotip	Mean $\pm$ SD	Granice pouzdanosti		F	P
			donja vrijednost	95 % gornja vrijednost		
EPQ-P	SS	46 $\pm$ 2,7	45,10	46,90	1,93	0,15
	LL	46 $\pm$ 1,7	45,39	46,61		
	LS	46,6 $\pm$ 1,6	46,27	46,94		
EPQ-E	SS	27,1 $\pm$ 3,4	25,95	28,27	3,26	0,04
	LL	29,3 $\pm$ 3,4	28,04	30,46		
	LS	28,4 $\pm$ 3,6	27,64	29,23		
EPQ-N	SS	34,8 $\pm$ 6,3	32,65	36,91	4,72	0,01
	LL	37,6 $\pm$ 6,2	35,33	39,79		
	LS	37,8 $\pm$ 4,0	36,95	38,71		

EPQ-L	SS	32,3 ±5,0	30,65	34,01	2,60	0,08
	LL	31,9 ±4,6	30,23	33,52		
	LS	33,8 ±4,7	32,84	34,80		

Zatim, post hoc Bonferronijevim testom nađena je statistički značajna razlika između genotipa S/S i L/L u dimenziji introverzija/ekstraverzija ($p=0,04$), kao i statistički značajna razlika između genotipa S//S i L/S u dimenziji neuroticizma ($p=0,01$) mjerenim Eysenckovim upitnikom. U dimenziji introverzija/ekstraverzija nije nađena statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/S, kao ni genotipova L/L i L/S. U dimenziji neuroticizma nije nađena statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/L, kao ni genotipova L/L i L/S. U ostalim dimenzijama mjerenim Eysenckovim upitnikom nije nađena statistički značajna razlika ovisno o pojedinom genotipu.

4.7. 5-HTTLPR polimorfizam i osobine ličnosti mjerene Upitnikom za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI)

Također, utvrđivana je značajnost razlike u rezultatima na testu STAI. Testom jednosmjerne ANOVA-e utvrđena je statistički značajna razlika na objema ljestvicama: S-ljestvici anksioznosti kao stanja ($F=17,61$, $p=0,00$) i O-ljestvici anksioznosti kao osobine ličnosti ($F=9,28$ i $p=0,00$). Navedeno je prikazano u tablici 4.7.

Tablica 4.7. Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O).

	Genotip	Mean±SD	Granice pouzdanosti	95 %	F	p
			donja vrijednost	gornja vrijednost		
STAI-S	SS	45,4±7,9	42,79	48,1	17,61	0,00
	LL	32,9±7,6	30,24	35,61		
	LS	36,1±10,5	33,92	38,3		
STAI-O	SS	43,9±11,4	40,04	47,74	9,28	0,00
	LL	35,0±11,2	30,95	39,05		
	LS	36,4±8,4	34,64	38,25		

Post hock Bonferronijevim testom na S-ljestvici anksioznosti kao stanja, nađena je statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/L ($p=0,00$) te S/S i L/S ($p=0,00$). Nije nađena statistički značajna razlika između genotipova L/L i L/S. Na O-ljestvici anksioznosti kao osobine ličnosti nađena je statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/L ($p=0,00$) te S/S i L/S ($p=0,00$). Nije nađena statistički značajna razlika između genotipova L/L i L/S.

4.8. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija anksioznosti mjerenih Upitnikom za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI)

Zatim, bilo je potrebno utvrditi povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s izraženošću anksioznih dimenzija mjerenih upitnikom STAI. Da bi se to utvrdilo, učinjena je logistička regresija u kojoj su prediktorske varijable bile prisutnost, odnosno odsutnost S alela. Zato je cjelokupna populacija podijeljena na one koji imaju barem jedan S alel (S/L) ili oba S alela (S/S), i uspoređivana s onima koji imaju L/L genotip.

Model u kojemu je prisutnost S alela bila ovisna varijabla, a prediktorska varijabla dimenzije anksioznosti mjerene upitnikom STAI, pokazao je statističku značajnost ($\chi^2 = 28,29$, $df = 2$, $p = 0,00$), što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost S alela. Model u cjelini objašnjava 16,3-24,8 % varijance (Cox i Snell $r^2 = 0,163$, Nagelkerke $r^2 = 0,248$) i ispravno kvalificira 79,9 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (tablica 4.8.) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost S alela, a ovisne varijable pojedine čestice mjerene upitnikom STAI. Iz koeficijenata logističke regresije vidljiva je pozitivna povezanost S alela i čestice STAI-S. Prisutnost S alela nam sugerira da će osoba imati veći rezultat na upitniku STAI-S, odnosno imat će jače izraženu anksioznost kao stanje.

Nije nađena signifikantna povezanost S alela i anksioznosti kao osobine ličnosti, STAI-O.

Tablica 4.8. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla: prisutnost S alela, ovisna varijabla: rezultat na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O).

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)
STAI- S	0,098	0,030	10,759	1	0,001	0,91
STAI-O	0,014	0,028	0,242	1	0,62	0,99

4.9. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija anksioznosti mjerenih Eysencovim upitnikom ličnosti (EPQ).

Model u kojemu je prisutnost S alela bila ovisna varijabla, a prediktorske varijable dimenzije ličnosti mjerene upitnikom EPQ, također je pokazao statističku značajnost ($\chi^2=17,96$, $df=3$, $p=0,000$), što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost S alela. Model u cjelini objašnjava 10,7-16,3 % varijance (Cox i Snell $r^2=0,107$, Nagelkerke $r^2=0,163$) i ispravno kvalificira 82,4 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (tablica 4.9.) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost S alela, a ovisne varijable dimenzije ličnosti mjerene upitnikom EPQ. Iz koeficijenata logističke regresije vidljiva je pozitivna povezanost S alela i neuroticizma te S alela i dimenzije introverzija/ekstraverzija.

Tablica 4.9. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla: prisutnost S alela, ovisna varijabla: rezultat na upitniku EPQ.

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)
EPQ-psihoticizam	- 0,140	0,118	1,387	1	0,24	0,87
EPQ-introverzija- -ekstraverzija	0,204	0,074	7,566	1	0,01	1,23
EPQ neuroticizam- -emocionalna stabilnost	0,159	0,049	10,521	1	0,00	1,17

4.10. Korelacija rezultata na Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ) i Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI)

Da bi se utvrdila povezanost određenih dimenzija ličnosti ispitivanih upitnikom EPQ i dimenzija mjerenih upitnikom STAI, napravljen je test korelacija.

Nađena je umjerena pozitivna povezanost neuroticizma i anksioznosti kao stanja (Pearson correlation 0,59, $p=000$). Također, nađena je umjerena pozitivna povezanost neuroticizma i anksioznosti kao osobine ličnosti (Pearson correlation 0,70, $p=000$). Nadalje, nađena je slaba negativna korelacija psihoticizma i anksioznosti kao osobine ličnosti (Pearson correlation - 0,29, $p=000$). Navedeno je prikazano u tablici 4.10.

Tablica 4.10. Korelacija rezultata na Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ) i Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O).

	STAI-O Pearson correlation	p	STAI-S Pearson correlation	p
EPQ-psihoticizam	-0,29	0,000	-0,16	0,050
EPQ-introverzija- -ekstraverzija	0,03	0,745	-0,11	0,152
EPQ neuroticizam- -emocionalna stabilnost	0,70	0,000	0,59	0,000
EPQ-skala laži	0,25	0,001	0,21	0,007

4.11. Korelacija rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (Corah Dental Anxiety Scale, DAS-R) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ)

Kako bi se utvrdila povezanost dentalne anksioznosti i određenih dimenzija ličnosti mjerenih upitnikom EPQ, napravljen je test korelacija. Nađena je slaba negativna povezanost rezultata na DAS-R i dimenzije psihoticizma na EPQ (*Pearson correlation* -0,25, $p=0,001$), što znači da što je psihoticizam izraženiji, to je rezultat na DAS-R manji. Također, nađena je pozitivna korelacija rezultata na DAS-R i dimenzije neuroticizma na EPQ (*Pearson correlation* 0,46, $p=0,000$), što znači da veća izraženost neuroticizma podrazumijeva veći rezultat na DAS-R upitniku, odnosno izraženiju dentalnu anksioznost. Navedeno je prikazano u tablici 4.11.

Tablica 4.11. Korelacija rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale*, DAS-R) i Eysenckovom upitniku ličnosti (EPQ).

	Pearson correlation	DAS-R p
EPQ- psihoticizam	-0,25	0,001
EPQ- introverzija- -ekstraverzija	-0,01	0,919
EPQ neuroticizam- -emocionalna stabilnost	0,46	0,000

4.12. Korelacija rezultata na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (STAI) i Corahovoj skali dentalne anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale*, DAS-R)

Kao što prikazuje tablica 4.12., po pitanju korelacija rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti, DAS-R i anksioznosti kao stanja, STAI-S, možemo utvrditi kako nema povezanosti (*Pearson correlation* < 0,25, $p=0,016$).

Što se pak tiče korelacije anksioznosti kao osobine ličnosti, STAI-O i rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti, DAS-R, nađena je slaba pozitivna povezanost među njima (*Pearson correlation* = 0,27, $p=0,043$).

Tablica 4.12. Korelacija rezultata na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O) i Corahovoj skali dentalne anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale*, DAS-R).

	Pearson correlation	DAS- R p
STAI-S	0,19	0,016
STAI-O	0,27	0,043

4.13. Utjecaj rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale*, DAS-R) na pojedine dimenzije na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O) i Eysenckovom upitnikom ličnosti (EPQ)

Da bismo utvrdili utjecaj rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti (*Corah Dental Anxiety Scale*, DAS-R) na pojedine čestice na Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobina ličnosti (STAI) i Eysenckovom upitnikom ličnosti (EPQ), učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je rezultat na upitniku DAS-R bila ovisna varijabla, a dimenzije na upitnicima STAI i EPQ prediktorske varijable. Multiplom linearnom regresijskom analizom u ispitivanoj populaciji, utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s 30,0 % ($r^2 = 0,300$), drugim riječima rezultat na upitniku DAS-R može se objasniti s 30,0 % dimenzija mjerenih upitnikom STAI i EPQ. U slijedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da je model u kojem je rezultat na upitniku DAS-R ovisna varijabla, a dimenzije na upitniku STAI i EPQ prediktorske varijable, statistički značajan, $F(5,153) = 13,089$; $p < 0,01$. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize prikazani su u tablici 4.13. Iz tablice je vidljivo da je rezultat na upitniku DAS-R pozitivno povezan s dimenzijom neuroticizma mjerenog EPQ upitnikom, kao i s anksioznošću kao osobinom ličnosti mjerenom upitnikom STAI.

Tablica 4.13. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize, prediktorske varijable anksiozne su dimenzije ličnosti mjerene Eysencovim upitnikom ličnosti (EPQ) i Upitnikom za mjerenje anksioznosti kao stanja (STAI-S) i osobine ličnosti (STAI-O), a ovisna je varijabla rezultat na upitniku DAS-R.

	B	SD	β	t	p
EPQ-psihoticizam	-0,23	0,14	-0,13	-1,59	0,11
EPQ-introverzija- -ekstraverzija	-0,02	0,07	-0,02	-0,24	0,81
EPQ neuroticizam- -emocionalna stabilnost	0,45	0,07	0,67	6,56	0,00
STAI-S	0,04	0,04	0,11	1,02	0,31
STAI-O	0,15	0,04	0,45	3,79	0,00

5. RASPRAVA

Sukladno postavljenim ciljevima ovog istraživanja, u nastavku ću pokušati objasniti rezultate dosadašnjim spoznajama, kao i vlastitim zapažanjima. Jedan od ciljeva istraživanja bio je ispitati prevalenciju pojedinih alela 5-HTTLPR u ispitivanoj populaciji, s pretpostavljenom hipotezom o višoj prevalenciji L alela.

U ispitivanoj populaciji nađene su sljedeće frekvencije alela: 55 % L alela i 45 % S alela, odnosno 26,4 % LL genotipa, 57,2 % LS genotipa i 16,4 % SS genotipa, što je sukladno ranijim istraživanjima na europskoj populaciji (85, 88, 126). U radu Gonde i suradnika, na 169 zdravih ispitanika pronađene su vrlo slične frekvencije, 61,3 % L alela i 38,7 % S alela (139).

U radu autora Culej, Štefanovića i Karlovića, na hrvatskoj populaciji koju je sačinjavalo 307 zdravih pojedinaca obaju spolova, nađene su sljedeće frekvencije alela: 59 % L alela i 41 % S alela, odnosno 37 % LL genotipa, 44 % LS genotipa i 19% SS genotipa (140). Slijedom navedenog, s obzirom na to da raspodjela 5-HTTLPR polimorfizma u ispitivanom uzorku ne odstupa od Hardy-Weinbergove ravnoteže, zaključuje se da je uzorak reprezentativan.

Slijedeći cilj istraživanja bio je ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dentalne anksioznosti, s pretpostavljenom radnom hipotezom o pozitivnoj povezanosti izraženosti dentalne anksioznosti sa S alelom 5-HTTLPR polimorfizma u populaciji zdravih bijelaca. Pretraživanjem literature nije nađena nijedna studija koja bi istraživala navedenu povezanost.

Rezultati iz nekoliko studija na blizancima ukazuju na genetske faktore u nastanku dentalne anksioznosti, ali točni geni još nisu identificirani (47, 48, 108). Ray i sur. (47) na uzorku od 2000 blizanaca potvrđuju heritabilnost dentalne anksioznosti i ukazuju na moguće razlike u odnosu na spol. Randall i sur. (48) potvrđuju heritabilnost dentalne anksioznosti (dentalna je anksioznost 30 % heritabilna, $p < 0.001$) i ukazuju na genetsku korelaciju između dentalne anksioznosti i straha od boli. Vassend i sur. (108) na relativno malom uzorku odraslih blizanaca ($N=188$) potvrđuje umjerenu heritabilnost dentalne anksioznosti i sugerira kako je ona velikim dijelom (17 % proporcije) posredovana prisutnošću neuroticizma. U uvodnom su dijelu prikazana istraživanja koja ukazuju na povezanost neuroticizma i S alela, kao i istraživanja koja pronalaze povezanost anksioznih dimenzija ličnosti i dentalne anksioznosti, kao i anksioznosti općenito. Iz navedenog proizlazi pretpostavka kako bi genetski faktor, zajednički dentalnoj anksioznosti i neuroticizmu, mogao biti jedna od varijanti gena serotoniniskog sustava.

U ispitivanoj populaciji ustanovljena je pozitivna povezanost S alela i ukupnog rezultata na upitniku DAS-R, odnosno prisutnost S alela sugerira viši rezultat na DAS-R upitniku i veću izraženost dentalne anksioznosti. Navedeno govori u prilog spomenutim ranije primijećenim poveznica između S alela 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznosti, odnosno anksioznih osobina, poput neuroticizma (98-105, 107, 110).

Post hock Bonferronijevim testom nađena je statistički značajna razlika između genotipa S/S i L/S u odnosu na dentalnu anksioznost ($p=0,00$), što sugerira već gore spomenutu ulogu S alela u patogenezi anksioznosti, a posebice onda kada se radi o S/S genotipu koji je od svih genotipova povezivan s najslabijom aktivnošću 5-HTTLPR (59-69). Međutim, suprotno očekivanom, nije ustanovljena statistički značajna razlika između genotipova S/S i L/L ($p=0,21$), kao niti između genotipova L/L i L/S ($p=0,30$).

Iz navedenog je teško jednoznačno zaključiti koliko prisutnost S alela utječe na razvoj i ekspresiju dentalne anksioznosti, odnosno koliko bi prisutnost L alela bila protektivna u istom tom kontekstu. Dobiveni rezultati, doduše, ukazuju na određenu ulogu 5-HTTLPR polimorfizma u dentalnoj anksioznosti, kao uostalom i drugih aspekata anksioznosti, no kao i brojna druga istraživanja i ovo je rezultiralo naočigled suprotstavljenim rezultatima u vezi anksioznosti (133). Uzevši kako je skupina ispitanika isključivala oboljele od bilo kakvih anksioznih poremećaja kao dijagnostičkih kategorija, jedno od mogućih objašnjenja bi bilo da su po tom pitanju zdravi ispitanici bitno genetski heterogenija populacija za procjenu anksioznosti. Posebice ako se uzme u obzir kako je kod anksioznih i depresivnih bolesnika ranije primjećivana učestalija prisutnost S alela (6, 141). Ukoliko se dentalna anksioznost u širem pogledu promatra kao jedna od manifestacija anksioznosti, onda bi ovim istraživanjem dobiveni rezultati govorili u prilog ranije primijećene povezanosti polimorfizama SLC6A4 gena i anksioznosti (128), no zbog relativno suprotstavljenih rezultata ta se povezanost ne čini jednoznačnom i svakako je preuranjeno donositi neke definitivne zaključke. Ipak, primijećena povezanost govori u prilog involviranosti serotonergičkog sustava u patofiziologiji dentalne anksioznosti te je daljnjim istraživanjima potrebno pokušati otkriti uzročne čimbenike u podlozi dentalne anksioznosti i fobije kao njezinog ekstrema, kako unutar serotonergičkog, tako i unutar drugih sustava i to na većem uzorku, u skladu sa sugeriranom multifaktorijskom etiologijom dentalne anksioznosti (34-52).

Slijedeći cilj istraživanja bio je ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i anksioznih dimenzija ličnosti. Kao što je u uvodnom dijelu navedeno, rezultati istraživanja koja su ispitivala navedeni odnos kontradiktorni su, no brojni istraživači ipak ukazuju na povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti povezanih s neuroticizmom koji definiraju česti osjećaji anksioznosti, depresije, bespomoćnosti, krivnje, hostilnosti i somatizacije. Smatra se kako je neuroticizam 40-50 % nasljedan, često izražen kod osoba s anksioznim i depresivnim poremećajem, uz često prisutne povećane frekvencije S alela (79, 116-118, 121-123, 128, 131).

U ovom istraživanju, sukladno većini rezultata dosadašnjih istraživanja, postavljena je hipoteza da je S alel povezan s izraženošću anksioznih dimenzija ličnosti. Navedena je hipotezavećim dijelom potvrđena, s obzirom na to da je nađena statistički značajna razlika između genotipova SS i LL u dimenziji neuroticizma te je logističkom regresijom ustanovljena pozitivna povezanost ($p=0,00$) S alela i neuroticizma, što ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost. Međutim, suprotno očekivanom, iako je nađena statistički značajna razlika između genotipova SS i LL te SS i LS i na S ljestvici anksioznosti kao stanja i na O ljestvici anksioznosti kao osobine ličnosti, logističkom je regresijom utvrđena samo pozitivna povezanost S alela i anksioznosti kao stanja ($p=0,001$). Povezanost S alela i anksioznosti kao osobine ličnosti nije se pokazala statistički značajnom ($p=0,62$). Testiranjem korelacije rezultata na Eysenckovom upitniku ličnosti i Upitniku za mjerenje anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti nađena je umjerena pozitivna povezanost neuroticizma i anksioznosti kao stanja (*Pearson correlation* 0,59, $p=000$) i umjerena pozitivna povezanost neuroticizma i anksioznosti kao osobine ličnosti (*Pearson correlation* 0,70, $p=000$).

Dakle, utvrđena je povezanost S alela i neuroticizma kao dimenzije ličnosti, a s druge strane, povezanost S alela i anksioznosti kao osobine ličnosti nije se pokazala signifikantnom. Iako je ovaj rezultat na prvi pogled neočekivan, u kontekstu Eysenckovog modela ličnosti moguće je izvesti određene zaključke. Kao što je navedeno ranije, Eysenckov je model hijerarhijski organiziran. Na najvišoj su razini u hijerarhijskom modelu ličnosti dimenzije ličnosti/tipovi ličnosti, koji predstavljaju najviši stupanj generalnosti. Dakle, ekstraverzija, neuroticizam i psihoticizam nalaze se na četvrtoj, najvišoj razini u hijerarhiji, odnosno predstavljaju tipove ličnosti (19, 20). Osobine ličnosti, a ovdje je od interesa anksioznost kao osobina ličnosti, smještena je na nižoj, trećoj razini Eysenckovog modela. Tako neuroticizam kao dimenzija ličnosti objedinjuje više osobina ličnosti, a jedna od njih je anksioznost. Prema Eysencku, osobe s visokim rezultatima na skali neuroticizma anksiozne su, depresivne, sklone osjećaju

krivnje, niskog su samopoštovanja, napete, iracionalne, sramežljive, ćudljive i emocionalne (142). U ovom se istraživanju anksioznost, kao sastavnica dimenzije neuroticizma, nije pokazala statistički značajno povezana sa S alelom, dok je za neuroticizam, kao dimenziju ličnosti, takva povezanost jasno utvrđena. Nameće se zaključak kako je moguće da veći udio u navedenoj povezanosti imaju druge sastavnice neuroticizma, u odnosu na samu anksioznost.

Navedeno je u skladu sa zaključkom Schmitza i sur. (143) koji su ispitali koliko povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR ovisi o korištenju različitih mjera ličnosti – na uzorku od 410 njemačkih zdravih ispitanika, koristeći NEO-FFI inventar, EPQ-RS i TCI upitnike. Pronašli su značajnu povezanost neuroticizma (mjerenog NEO-FFI inventarom i EPQ-R upitnikom) i S alela, ali ne i izbjegavanja štete (HA), mjerene TCI upitnikom i polimorfizma. U nastojanju otkrivanja koji su to aspekti negativne emocionalnosti povezani s 5-HTTLPR, čestice svih triju mjera testirane su u odnosu na polimorfizam. Pri tome se 12 čestica koje su tvorile novu skalu ($\alpha=0,84$), pokazalo značajno povezanima s 5-HTTLPR polimorfizmom. S obzirom na sadržaj tih čestica autori su zaključili da su komponente negativne emocionalnosti koje se odnose na depresiju i osjetljivost na stres, povezane s 5-HTTLPR polimorfizmom.

Međutim, Gonda i sur. (139) navode drugačije rezultate. Ispitali su odnos temperamenta te dimenzija povezanih s neuroticizmom i 5-HTTLPR polimorfizma na 169 psihički zdravih mađarskih žena bijele rase. Koristili su upitnike STAI, TCI, BDHI (Buss i Durkee, 1957), ZSDS i TEMPS-A. Pronašli su povezanost S alela i slijedećih sastavnica neuroticizma: anksioznosti, depresivnosti, beznadnosti, osjećaja krivnje, hostilnosti, agresije, prisutnosti neurotičnih simptoma, samousmjerenosti te afektivnog temperamenta.

Ovdje treba istaknuti i važnost korištenog instrumentarija za mjerenje anksioznih osobina i dimenzija ličnosti, na što ukazuju mnogi autori. Sen, Burmeister i Ghosh (134) provode metaanalizu 23 istraživanja ispitujući utjecaj korištenih instrumenata na odnos anksioznih dimenzija ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Pokazalo se da su viši rezultati na mjerama anksioznih dimenzija povezani sa S alelom. Kada su analizirali i korištene upitnike ličnosti, nađena je značajna veza između NEO neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma, ali ne i TCI/TPQ dimenzije izbjegavanja štete i polimorfizma. Autori ističu da postoji snažna veza NEO neuroticizma te da su mogući uzroci nepronalaženja istog mali uzorci i različite mjere ličnosti.

Schinka, Bush i Robichaux-Keene (135) provode meta-analizu 26 istraživanja ispitujući povezanost anksioznosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Nisu našli signifikantnu povezanost,

međutim ispostavilo se da je odabir upitnika važan faktor te da istraživanja koja su neuroticizam mjerila NEO inventarom, imaju malu, ali značajnu veličinu učinka ($d=0,23$). Munafo, Clark i Flint (138) provode meta-analizu na 24 istraživanja ispitujući utjecaj korištenih instrumenata na odnos anksioznih dimenzija ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Potvrđen je utjecaj korištenog instrumentarija, ali za razliku od rezultata Schinke i sur. (135) te Sen i sur. (134), nađena je značajna veza TCI/TPQ izbjegavanja štete i S/S genotipa, ali ne i neuroticizma i genotipa. Munafo i sur. (144) provode još jednu meta-analizu. Na ukupno 42 istraživanja ispituju povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i anksioznih dimenzija te nalaze značajnu vezu neuroticizma (mjerenog NEO inventarom) i S alela.

Upitnik STAI za mjerenje anksioznih osobina, kao i NEO-FFI inventar, koristili su Lang i sur. (125) u ispitivanju povezanosti s polimorfizmom 5-HTTLPR na uzorku od 228 psihički zdrava njemačka ispitanika obaju spolova. Nisu našli navedenu povezanost. I sami autori dio objašnjenja kontradiktornih rezultata mnogobrojnih ispitivanja nalaze u korištenju različitog instrumentarija.

U suvremenim istraživanjima, sve se više ističe potreba ispitivanja odnosa polimorfizama različitih gena i ličnosti, budući da je teško očekivati pojedinačni doprinos određenog gena bez zajedničkog djelovanja s ostalim genima. Tako, primjerice, Ebstein (145) ističe da fenotipski efekt jednog lukusa gena ovisi o genotipu na drugom lukusu, te da se fenotip određenog genotipa ne može predvidjeti samo zbrajanjem njegovih efekata pojedinačnih lokusa. Nadalje, treba naglasiti i da postoji mnogo drugih faktora koji mogu utjecati na vezu ličnosti i gena, počevši od spola, rase, okolinskih faktora, kao i pitanja spomenute epistaze, stoga je potrebno još mnogo sustavnih istraživanja do pronalaska konkretnih rješenja i primjene rezultata u praksi.

I na kraju, zadnja hipoteza bila je da postoji pozitivna povezanost dentalne anksioznosti i anksioznih dimenzija ličnosti. Što se tiče dimenzije neuroticizma, nađena je pozitivna korelacija ukupnog rezultata na upitniku DAS-R i EPQ-neuroticizma, a potom je i multiplom linearnom regresijom nađena pozitivna povezanost DAS-R i EPQ-neuroticizma, što ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost.

Što se pak tiče anksioznosti kao osobine ličnosti i rezultata na Corahovoj skali dentalne anksioznosti, multiplom linearnom regresijom nađena je pozitivna povezanost DAS-R i STAI-O, što ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost i potvrđuje našu zadnju hipotezu.

Zanimljivo je da se anksioznost kao stanje, STAI-S, nije pokazala povezanom s dentalnom anksioznošću. Ovaj je rezultat suprotan rezultatu Yildirima i sur. (110), koji nalaze značajnu povezanost dentalne anksioznosti i anksioznosti kao osobine ličnosti te značajnu povezanost dentalne anksioznosti i anksioznosti kao stanja, mjerenih STAI upitnikom. Ipak, kako je S-ljestvica kao mjera trenutačnog stanja osobe podložna vanjskim i unutrašnjim stimulusima, očekivano je da značajan utjecaj na rezultate imaju okolnosti u trenutku ispunjavanja samog upitnika. I sam Spielberger ističe kako je namjena STAI-S ljestvice zabilježiti prolazna emocionalna stanja povezana s anksioznošću te da je STAI-S rezultat veći u uvjetima neposredno prije ili poslije izloženosti stresoru (23). U ovom se istraživanju, rješavanju upitnika pristupalo u relaksiranim uvjetima, za vrijeme pauze na radnom mjestu. Zanimljivo bi bilo istražiti eventualnu povezanost STAI-S i dentalne anksioznosti u različitim situacijama koje generiraju različiti raspon stresa, primjerice, u samoj stomatološkoj čekaonici, neposredno prije ili nakon stomatološkog tretmana. Slično istraživanje proveli su Weisenberg i sur. (109) na uzorku od 73 pacijenata obaju spolova koji su čekali stomatološki tretman. Našli su umjerenu korelaciju dentalne anksioznosti mjerene upitnikom DAS i anksioznosti kao stanja mjerene STAI-S ljestvicom. Međutim, suprotno očekivanom, nije nađena korelacija rezultata na skali DAS i STAI-O, anksioznosti kao osobine ličnosti.

Općenito možemo reći da su rezultati ispitivanja povezanosti anksioznih dimenzija ličnosti i dentalne anksioznosti kontradiktorni. Mnogobrojna istraživanja potkrepljuju navedenu povezanost (98-103, 107, 108, 110). Međutim, pojedina istraživanja ne nalaze povezanost, ili nalaze suprotne rezultate (104-106, 109). Pojedini istraživači nalaze povezanost samo kod osoba muškog spola (98), neki samo kod žena (102), a neki na pacijentima liječenim zbog teške dentalne anksioznosti (32, 107). Jedno istraživanje nalazi slabu pozitivnu korelaciju dentalne anksioznosti i neuroticizma kod žena, a slabu negativnu korelaciju među njima kod muškaraca (105). U spomenutim studijama na blizancima autori ukazuju na genetske faktore u nastanku dentalne anksioznosti, a Vassend i sur. (108) na relativno malom uzorku odraslih blizanaca (N=188) potvrđuju umjerenu heritabilnost DAS-dentalne anksioznosti i sugeriraju kako je ona velikim dijelom posredovana prisutnošću NEO-PI-R-neuroticizma. Halonen i sur. (103), na velikom uzorku od 880 finskih studenata, također nalaze signifikantnu pozitivnu povezanost dentalne anksioznosti i neuroticizma. Fuentes i sur. (100) na uzorku od 1030 brazilskih ispitanika obaju spolova nalaze statistički značajnu povezanost visokih rezultata na upitnicima DAS i STAI-T-u, ali ne između visokih STAI-T i visokih DAS rezultata. Autori zaključuju da osobe s visokom dentalnom anksioznošću tendiraju visokoj anksioznosti kao

crti ličnosti, međutim, ne vrijedi i obratno, odnosno visoko izražena anksioznost kao crta ličnosti ne predstavlja nužno predispoziciju za visoko izraženu dentalnu anksioznost, što govori u prilog konceptu dentalne anksioznosti kao multidimenzionalnog konstrukta.

Navedena heterogenost konstrukta dentalne anksioznosti jedno je od mogućih objašnjenja mnogobrojnih kontradiktornih rezultata navedenih istraživanja usporedbe povezanosti dentalne anksioznosti i ličnosti. U literaturi je opisano nekoliko pokušaja pronalaženja specifičnih subgrupa u podlozi dentalne anksioznosti. Oosterink i sur. (146) na temelju eksplorativne faktorske analize 67 potencijalno zastrašujućih stimulusa unutar dentalnog setinga, na uzorku od 1000 ispitanika, identificirali su dvofaktorsko rješenje. Prvi je faktor predstavljao „stimuluse povezane s invazivnim liječenjem“, a drugi je faktor bio „faktor povezan s neinvazivnim liječenjem“. Nedostatak je mala proporcija objašnjene varijance (51,4 %). Wong i sur. (147) eksplorativnom i konfirmatornom faktorskom analizom istih tih 67 stimulusa, kao i 6 dodatnih, dolaze do sedam faktora (stomatološki pregled, percipirani gubitak kontrole, kliničko okruženje, injekcija, stomatološka bušilica, kirurški tretman, empatija), koji objašnjavaju 71.3 % ukupne varijance. Autori navode i kako su u većini istraživanja korišteni upitnici: DAS (Corah, 1969), MDAS (Humphris i sur., 1995), S-DAI (Aartman, 1998) i DFS (Kleinknecht i sur., 1984), koji ne obuhvaćaju u cijelosti sve subtipove straha prisutnog unutar dentalnog setinga. U ovom istraživanju korišten je Corahov upitnik dentalne anksioznosti, radi jednostavnosti primjene, jasnoće i zadovoljavajuće validnosti i reliabilnosti (148, 149). Preporuka je pojedinih autora razvijanje novih upitnika koji bi obuhvatili veći broj specifičnih dimenzija unutar heterogenog konstrukta dentalne anksioznosti, što je bitno ne samo radi budućih istraživanja, već i radi ciljanog individualnog pristupa liječenju (150).

Na kraju bih se osvrnula na metodološka ograničenja istraživanja, kao i preporuke za buduća istraživanja.

U istraživanju nije kontroliran utjecaj nekoliko varijabli koje mogu djelovati na rezultate, a jedan od tih faktora je spol. Utjecaj 5-HTTLPR polimorfizma na razinu serotonina u središnjem živčanom sustavu može ovisiti o spolu. Williams i sur. (151) nalaze povezanost SS genotipa s niskim razinama 5-HIAA (kao indikatorom povratnog unosa serotonona u SŽS) samo kod muškaraca. McQueen i sur. (152) ističu kako je serotonergički sustav različito reguliran kod spolova budući da je gustoća vezanja na mRNA regulirana putem estrogena. U pregledu literature iz uvodnog dijela vidi se da postoje istraživanja koja su uključivala oba

spola, ali nalaze značajne rezultata samo kod jednog spola ili nalaze suprotne rezultate s obzirom na spol. U ovom istraživanju rezultati nisu analizirani ovisno o spolu, stoga je to jedan od nedostataka.

Pitanje je rase također važno budući da se frekvencija alela razlikuje ovisno o rasi i etnicitetu. Također, određeni genotipovi povezani su s različitim funkcioniranjem serotonergičkog sustava kod različitih rasa. Tako, Williams i sur. (151) nalaze povezanost SS genotipa s niskim razinama 5-HIAA kod bijelaca, a s visokim razinama 5-HIAA kod Afroamerikanaca. Dakle, istraživanja nalaze sporne rezultate glede 5-HTTLPR na ispitanicima različitih etničkih skupina, pogotovo između ispitanika bijele rase i japanskih ispitanika (153). Ovo je ispitivanje rađeno samo na ispitanicima bijele rase, stoga se rezultati ne mogu generalizirati na ostale rase.

Važan faktor su i okolinski utjecaji, odnosno interakcija gena i okoline. Primjerice, životna iskustva, kao i izloženost stresnim događajima, pokazali su se značajnima u pogledu 5-HTTLPR polimorfizma, kao i dentalne anksioznosti. Vinberg i sur. (132) nalaze značajno interaktivno djelovanje S alela i izloženosti stresnim događajima na neuroticizam. U ovom istraživanju nisu kontrolirani utjecaji okoline (poput izloženosti različitim stresorima).

Jedan je od potencijalnih nedostataka ovog istraživanja veličina uzorka. Naime, prema nekim autorima za analize povezanosti genotipova i psihičkih osobina potrebni su veliki uzorci. Prema drugim autorima, veliki uzorci mogu biti mana, jer na taj način „forsiramo“ nalazak statistički značajne razlike, jer povećanjem uzorka povećavamo mogućnost nalaženja statističke (matematičke) razlike koja u biomedicini nije relevantna. Dalje, tu su i neka ograničenja vezana uz ispitivanje ličnosti općenito. Kim i sur. (154) te Umekage i sur. (155) ističu ulogu zanimanja kojim se bave ispitanici. Uzorak ovog istraživanja sastojao se samo od medicinskog i nemedicinskog osoblja Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice,“ stoga je pitanje u kojoj se mjeri rezultati mogu generalizirati na ostatak populacije.

S obzirom na navedene nedostatke može se izvesti nekoliko preporuka za buduća istraživanja. Preporučuje se po spolu odvojeno analiziranje ispitivanih odnosa anksioznih dimenzija ličnosti, polimorfizama i dentalne anksioznosti, kao i vođenje računa o konstrukciji etnički različitog uzorka. Također, ove bi rezultate vrijedilo potvrditi na većem uzorku ispitanika. Bilo bi korisno i kontrolirati utjecaj okoline, prvenstveno stresnih životnih događaja, kao i ranijih traumatskih iskustava povezanih sa stomatološkim liječenjem.

6. ZAKLJUČAK

Sukladno postavljenim ciljevima istraživanja, zaključci su slijedeći:

1. U ispitivanoj populaciji utvrđene su slijedeće frekvencije alela: 55 % L alela i 45 % S alela, odnosno 26,4 % L/L genotipa, 57,2 % L/S genotipa i 16,4 % S/S genotipa.
2. Nađena je pozitivna povezanost S alela i veće izraženosti dentalne anksioznosti.
3. Nađena je pozitivna povezanost S alela s izraženošću neuroticizma. Povezanost S alela i anksioznosti kao osobine ličnosti nije se pokazala statistički značajnom.
4. Nađena je pozitivna povezanost dentalne anksioznosti i neuroticizma, kao i pozitivna povezanost dentalne anksioznosti i anksioznosti kao osobine ličnosti.

7. LITERATURA

1. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
2. Gregurek R, Ražić Pavičić A, Gregurek R. Anksioznost: psihodinamski i neurobiološki dijalog. Soc Psych. 2017; 45(2):117-25.
3. Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. Theor Biol Med Model. 2010; 19:7-34.
4. Neumeister A, Bonne O, Charney D. Anxiety disorders: Neurochemical aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1739-48.
5. Charney DS, Nagy LM, Bremer JD, Goddard AW, Yehuda R, Southwich SM. Neurobiological mechanisms of human anxiety. In: Fogel BS, Schiffer RB, editors. Neuropsychiatry. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 257-79.
6. Peitl V, Karlović D, Štefanović M, Vrkić N. Serotonin transporter polymorphism in relation to depression. Alcoholism and Psychiatry Research. 2015; 51:107-26.
7. Soubrie P. Serotonin and behavior, with special regard to animal models of anxiety, depression and waiting ability. In: Osborne NN, Hamon M, editors. Neuronal Serotonin. 1st ed. New York: Wiley; 1988. p. 255-70.
8. Blundell JE. Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? Int J Obesity. 1977; 1:15-42.
9. Myers RD. Hypothalamic control of thermoregulation. In: Morgane PJ, Panksepp J, editors. Handbook of the Hypothalamus. New York: Marcel Dekker; 1980. p. 83-210.
10. Jacobs BL, Fornal CA. 5-HT and motor control: a hypothesis. Trends Neurosci. 1993; 16:346-52.
11. Wamsley JK, Byerley WF, McCabe RT, McConnell EJ, Dawson TM, Grosser BI. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. J Clin Psychiatry. 1987; 48:19-25.
12. Montagne M, Calas A. Serotonin and neuroendocrinology: the pituitary. In: Osborne NN, Hamon M, editors. Neuronal Serotonin. New York: Wiley; 1988. p. Osborne NN, Hamon M, editors. Neuronal Serotonin. New York: Wiley; 1988. p p. 271-303.

13. McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory and the aging brain. *Psychopharmacology*. 1991; 103:143-9.
14. Le Bars D. Serotonin and pain. In: Osborne NN, Hamon M, editors. *Neuronal Serotonin*. New York: Wiley; 1994. p. 171-229.
15. Coccaro EF. Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans; an example of a dimensional brain-behaviour relationship. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992; 7:3-12.
16. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behaviour: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs*. 1992; 24:1-40.
17. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom, FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 933-44.
18. Monroe SM & Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life-stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull*. 1991; 110:406-25.
19. Pervin LA, Cervone D, John OP. *Psihologija ličnosti: teorije i istraživanja*. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
20. Fulgosi A. *Psihologija ličnosti: teorije i istraživanja*. Zagreb: Školska knjiga; 1987.
21. Rapee M. *Current Controversies in the Anxiety Disorders*. New York: The Guilford Press; 1966.
22. Zuckermann M, Joireman J, Kraft M, Kuhlman DM. Where do motivational and emotional traits fit within three factor models of personality? *Personal and Individ Diff*. 1999; 26:487-504.
23. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
24. Larsen RJ, Ketelaar T. Extraversion, neuroticism, and susceptibility to positive and negative mood induction procedures. *Personal and Individ Diff*. 1989; 10:1221-28.
25. Jorm AF, Christensen F, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Rodger B. Predicting Anxiety and Depression From Personality: Is There a Synergistic Effect of Neuroticism and Extraversion. *J Abnorm Psychol*. 2000; 100(1): 145-49.

26. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol.* 1994; 103(1):103-16.
27. Kendall PC, Chu BC, Pimentel SS, Choudhury M. Treating Anxiety Disorders in Youth. Kendall, P.C, editors. *Child & Adolescent Therapy: Cognitive – Behavioral Procedures.* New York: The Guilford Press; 2000.
28. Corah NL. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res.* 1969; 48:596-602.
29. Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assesment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc.* 1978; 97:816-19.
30. Hill KB, Chadwick B, Freeman R, O’Sullivan I, Murray JJ. Adult Dental Health Survey 2009: relationships between dental attendance patterns, oral health behaviours and the current barriers to dental care. *Br Dent J.* 2013; 214:25-32.
31. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Disgnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 1992.
32. Hakeberg M. Dental anxiety and health: A prevalence study and assessment of treatment outcomes. Goteborg, Sweden: University of Gothenburg; 1992.
33. Berggren U, Meynert G. Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *J Am Dent Assoc.* 1984; 109(2):247-51.
34. Levin L, Eli I, Ashkenazi M. Dental anxiety among young Israeli male adults as related to treatment received during childhood. *J Public Health Dent.* 2006; 66(2):147-51.
35. Beaton L, Freeman R, Humphris G. Why are people afraid of the dentist? Observations and explanations. *Med Princ Pract.* 2014; 23: 295-301.
36. Locker D, Thomson WM, Poulton R. Psychological disorder, conditioning experiences, and the onset of dental anxiety in early adulthood. *J Dent Res.* 2001; 80: 1588-92.
37. Lago-Mendez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Seoane-Pesqueira G, Gandar-Rey JM, Garcia-Garcia A. Dental anxiety before removall a third molar and association with general trait anxiety. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64: 1404-8.
38. Berdahl M, Berdahl J. Temperament and character personality dimensions in patients with dental anxiety. *Eur J Oral Sci.* 2003; 111(2):93-8.
39. Kleinknecht RA, Klepac RK, Alexander LD. Origins and characteristics of fear of dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1973; 86:842-8.

40. Woolgrove J, Cumberbatch G. Dental anxiety and regularity of dental attendance. *J Dent*. 1986; 14:209-13.
41. Goettems ML, Shqair AQ, Bergmann VF, Cadernatori MG, Correa MB, Demarco FF. Oral health self-perception, dental caries, and pain: the role of dental fear underlying this association. *Int J Paediatr Dent*. 2018; 28:319–25.
42. Lindsay SJE, Jackson C. Fear of routine dental treatment in adults: its nature and management. *Psychol Health*. 1993; 8:135-53.
43. Hmud R, Walsh Lj. Dental anxiety: causes, complications and management approaches. *J Minim Interv Dent*. 2009;2(1).
44. Eli I, Uziel N, Blumensohn R, Baht R. Modulation of dental anxiety- the role of past experiences, psychopathologic traits and individual attachment patterns. *Br Dent J*. 2004; 196:689-94.
45. Economou GC. Dental anxiety and personality: Investigating the Relationship Between Dental Anxiety and Self- Consciousness. *J Dent Educ*. 2003; 67:970-80.
46. Locker D, Shapiro D, Liddell A.-Overlap between dental anxiety and blood-injury fears: psychological characteristics and response to dental treatment. *Behav Res Ther*. 1997; 35:583-90.
47. Ray J, Boman UW, Bodin L, Berggren U, Liechtenstein P, Broberg AG. Heritability of dental fear. *J Dent Res*. 2010; 89:297-301.
48. Randal CL, Shaffer JR, McNeil DW, Crout RJ, Weyant RJ, Marazita ML. Toward a genetic understanding of dental fear: evidence of heritability. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2017; 45:66-73.
49. Hittner JB, Hemmo R. Psychosocial predictors of dental anxiety. *J Health Psychol*. 2009; 14:53-9.
50. Weiner AA, Sheehan DV. Etiology of dental anxiety: psychological trauma or CNS chemical imbalance? *Gen Dent*. 1990; 38:39-43.
51. Pohjola V, Mattila AK, Joukamaa M, Lahti S. Dental fear and alexithymia among adults in Finland. *Acta Odontol Scand*. 2011; 69:243-7.
52. Viinikangas A, Lahti S, Tolvanen M, Freeman R, Humphris G, Joukamaa M. Dental anxiety and alexithymia: gender differences. *Acta Odontol Scand*. 2009; 67:13-8.
53. Bouchard TJ Jr, Loehlin JC. Genes, evolution, and personality. *Behav Genet*. 2001; 31(3):243-73.

54. Larsen RJ, Bus DM. Psihologija ličnosti. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2008.
55. Ebstein RP, Benjamin J, Belmaker RH. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol.* 2000; 410:205-14.
56. Monteleone P, Santonastaso P, Mauri M, Bellodi L, Erzegovesi S, Fuschino A, et al. Investigation of the serotonin transporter regulatory region polymorphism in bulimia nervosa: relationships to harm avoidance, nutritional parameters, and psychiatric comorbidity. *Psychosom Med.* 2006; 68(1): 99-103.
57. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *J Pers Soc Psychol.* 1994; 67:319-33.
58. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274:1527-31.
59. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
60. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60:355-66.
61. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: Gene, Genetic Disorders and Pharmacogenetics. *Mol Interv.* 2004; 2:109-123.
62. Murphy DL, Moya PR. Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G×G and G×E differences in health and disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2011; 11:3-10.
63. Murphy DL, Fox MA, Timpano KR. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology.* 2008; 55:932-60.
64. Homberg JR, Lesch KP. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry.* 2011; 69:513-9.
65. Bah J, Lindström M, Westberg L. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Res.* 2008; 162:221-9.

66. Ruhé HG, Ooteman W, Booij J. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharm Genomics*. 2009; 19:67-76 .
67. Heils A, Mössner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism-basic research and clinical implications. *J Neural Transm*. 1997; 104:1005-14.
68. Heils A, Teufel A, Petri S. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996; 66:2621-4.
69. Zalsman G, Huang YY, Oquendo MA. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:1588-93.
70. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301:386-9.
71. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. 2010; 167:509-27.
72. Stefanis NC, Mandelli L, Hatzimanolis A. Serotonin transporter gene variants and prediction of stress-induced risk for psychological distress. *Genes Brain Behav*. 2011; 10:536-41.
73. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:1383-90.
74. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1379-84.
75. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*. 2007; 10:1103-9.
76. Bellivier F, Szöke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behaviour in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (4): 319-22.

77. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*. 1998; 3:175-7.
78. Herman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL, Depetrillo PB. Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol*. 2003; 38:446-9.
79. Munafò MR, Clark TG, Roberts KH, Johnstone EC. Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology*. 2005; 53:1-8.
80. Feinn R, Nellisery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 133B:79-84.
81. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M, Ohara K. Association between anxiety disorders and a functional polymorphism in the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res*. 1998; 81:277-9.
82. Noskova T, Pivac N, Nedic G, Kazantseva A, Gaysina D, Faskhutdinova G, et al. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1735-9.
83. Navarro-Mateu F, Escámez T, Koenen KC, Alonso J, Sánchez-Meca J. Meta-analyses of the 5-HTTLPR polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66227.
84. Lotrich FE, Pollock BG, Ferrell RE. Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans : allele frequencies and implications for treatment. *Am J Pharmacogenomics*. 2003; 3(2):145-7.
85. Gelernter J, Kranzler H, Coccaro EF, Siever LJ, New AS. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(10):1332-8.
86. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(3):533-41.

87. Du L, Bakish D, Hrdina PD. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psych Genet.* 2000; 10(4):159-64.
88. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet.* 1999; 88(1): 61-6.
89. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry.* 1997; 2(6): 457-62.
90. Delbruck SJ, Wendel B, Grunewald I, Sander T, Morris-Rosenthal D, Crocq Ma, et al. A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. *Cytogenet Cell Genet.* 1997; 79: 214-20.
91. Michaelovsky E, Frisch A, Rockah R, Peleg L, Magal N, Shohat M, et al. A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol psychiatry.* 1999; 4:97-9.
92. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Trans.* 1994; 95: 157- 62.
93. Oglivie AD, Battersby S, Bubbs VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet.* 1996; 347: 731-3.
94. Hahn MK, Blakely RD. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenomics.* 2002; 2: 217- 35.
95. Delerome R, Betancur C, Wagner M, Krebs MO, Gorwood P, Pearl P, et al. Support for the association between the rare functional variant I425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2005; 10 (12): 1059-61.
96. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry.* 2003; 8(11): 933-6.
97. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 1062-73.

98. Doganer YC, Aydogan U, Yesil HU, Rohrer JE, Williams MD, Agerter DC. Does the trait anxiety affect the dental fear? *Braz Oral Res.* 2017;31:e36
99. Eli I, Uziel N, Baht R, Kleinhauz M: Antecedents of dental anxiety: learned responses versus personality traits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 233-7.
100. Fuentes D, Gorenstein C, Hu LW. Dental anxiety and trait anxiety: an investigation of their relationship. *Br Dent J.* 2009; 206(8):E17.
101. Goodall E, Skelly A, File S. Predictors of dental anxiety and effects of treatment with nitrous oxide and midazolam in dentally phobic patients. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 9:237–244.
102. Hägglin C, Hakeberg M, Hällström T, Berggren U, Larsson L, Waern M, et al. Dental anxiety in relation to mental health and personality factors. A longitudinal study of middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci.* 2001; 109:27-33.
103. Halonen H, Salo T, Hakko H, Rasanen P. Association of dental anxiety to personality traits in a general sample of Finnish University students. *Acta Odontol Scand.* 2012; 70:96-100.
104. Kaufman E, Bauman A, Lichtenstein T, Garfunkel AA, Hertz DG. Comparison between the psychopathological profile of dental anxiety patients and an average dental population. *Int J Psychosom.* 1991; 38(1-4):52-7.
105. Mihaylova I, Avramova N, Vasilev B. Personality Traits And Dental Anxiety. *J Med Dent Sci.* 2018;1 7:8-11.
106. Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2005; 46(3):51-8.
107. Schuurs AHB, Duivenvoorden HJ, Makkes PC, Thoden van Velzen SK, Verhage F. Personality traits of patients suffering extreme dental anxiety. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988; 16:38-41.
108. Vassend OI, Røysamb E, Nielsen CS. Dental anxiety in relation to neuroticism and pain sensitivity. A twin study. *J Anxiety Disord.* 2011; 25: 302-8.
109. Weisenberg M, Kreindler ML, Schachat R. Relationship of the dental anxiety scale to the state-trait anxiety inventory. *J Dent Res.* 1974; 53(4):946.
110. Yildirim TT, Dundar S, Bozoglan A, Karaman T, Dildes N, Acun Kaya F, et al. Is there a relation between dental anxiety, fear and general psychological status? *PeerJ.* 2017; 5: e 2978.

111. Ball D, Hill L, Freeman B, Eley TC, Strelau J, Riemann R, et al. The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport*. 1997; 8(5):1301-4.
112. Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, et al. An interaction between the catechol-o-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to Tridimensional Personality Questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*. 2000; 41:48-53.
113. Dragan WŁ, Oniszczenko W. Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with personality traits in females in a Polish population. *Neuropsychobiology*. 2006;54(1):45-50.
114. Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry*. 1997; 2(3):224-6.
115. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Dent KM, Peters DG, Muldoon MF. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(1):93-6.
116. Gonda X, Bagdy G. Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population. *Psychiatr Hung*. 2006; 21(5):379-85.
117. Gonda X. The serotonin transporter gene and personality: association of the 5-HTTLPR s allele, anxiety, depression and affective temperaments. *Orv Hetil*. 2008; 149(33):1569-73.
118. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet*. 2000; 96(2):202-16.
119. Gustavsson JP, Nöthen MM, Jönsson EG, Neidt H, Forslund K, Rylander G, et al. No association between serotonin transporter gene polymorphisms and personality traits. *Am J Med Genet*. 1999; 88(4):430-6.
120. Jang KL, Hu S, Livesley WJ, Angleitner A, Riemann R, Ando J, et al. Covariance structure of neuroticism and agreeableness: a twin and molecular genetic analysis of the role of the serotonin transporter gene. *J Pers Soc Psychol*. 2001; 81(2):295-304.

121. Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(3):569-72.
122. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(5):449-51.
123. Katsuragi S, Kunugi H, Sano A, Tsutsumi T, Isogawa K, Nanko S, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(3):368-70.
124. Kim DK, Tolliver TJ, Huang SJ, Martin BJ, Andrews AM, Wichems C, et al. Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter. *Neuropharmacology*. 2005; 49(6):798-810.
125. Lang UE, Bajbouj M, Wernicke C, Rommelspacher H, Danker-Hopfe H, Gallinat J. No association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene promoter and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2004; 49(4):182-4.
126. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274(5292):1527-31.
127. Melke J, Landén M, Baghei F, Rosmond R, Holm G, Björntorp P, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet*. 2001; 105(5):458-63.
128. Minelli A, Bonvicini C, Scassellati C, Sartori R, Gennarelli M. The influence of psychiatric screening in healthy populations selection: a new study and meta-analysis of functional 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms and anxiety-related personality traits. *BMC Psychiatry*. 201; 11:50.
129. Must A, Juhasz A, Rimanoczy A, Szabo Z, Keri A, Janka Z. Major depressive disorder, serotonin transporter and personality traits: why patients use suboptimal decision-making strategies? *J Affect Disord*. 2007; 103:273-6.
130. Schmidt NB, Storey J, Greenberg BD, Santiago HT, Li Q, Murphy DL.

- Evaluating gene x psychological risk factor effects in the pathogenesis of anxiety: a new model approach. *J Abnorm Psychol.* 2000; 109(2):308-20.
131. Sen S, Villafuerte S, Nesse R, Stoltenberg SF, Hopcian J, Gleiberman L, et al. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism. *Biol Psychiatry.* 2004; 55(3):244-9.
 132. Vinberg M, Mellerup E, Andersen PK, Bennike B, Kessing LV. Variations in 5-HTTLPR: relation to familiar risk of affective disorder, life events, neuroticism and cortisol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34(1):86-91.
 133. Willis-Owen SA, Turri MG, Munafò MR, Surtees PG, Wainwright NW, Brixey RD, et al. The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biol Psychiatry.* 2000; 58(6):451-6.
 134. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004; 127B(1):85-9.
 135. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(2):197-202.
 136. Munafò MR, Clark TG, Moore LR, Payne E, Walton R, Flint J. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2003; 8(5):471-84.
 137. Munafò M, Bradburn M, Bowes L, David S. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6(5):769-76.
 138. Munafò MR, Clark T, Flint J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2005; 10(4):415-9.
 139. Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259:106-13.
 140. Culej J, Štefanović M, Karlović D. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Croatian population. Paper presented at: 2nd European Joint Congress of EFLM and UEMS; 2012 Oct 10-13; Dubrovnik, Croatia.

141. Holsboer, F. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9:638-46.
142. Eysenck HJ, Eysenck MW. *Personality and individual differences: A natural science approach.* New York: Plenum Press; 1985.
143. Schmitz A, Hennig J, Kuepper Y, Reuter M. The association between neuroticism and the serotonin transporter polymorphism depends on structural differences between personality measures. *Pers Individ Diff.* 2007; 42(4): 789-99.
144. Munafò MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 150B(2):271-81.
145. Ebstein RP. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):427-45.
146. Oosterink FM, de Jongh A, Aartman IH. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(1):44-51.
147. Wong HM, Mak CM, To WM. Development of a Dental Anxiety Provoking Scale: A pilot study in Hong Kong. *J Dent Sci.* 2015; 10:240-7.
148. Saatchi M, Abtahi M, Mohammadi G, Mirdamadi M, Binandeh ES. The prevalence of dental anxiety and fear in patients referred to Isfahan Dental School, Iran. *Dent Res J.* 2015; 12(3):248-53. 21.
149. Guinot Jimeno F, Yuste Bielsa S, Cuadros Fernandez C, Lorente Rodriguez AI, Mercade Bellido M. Objective and subjective measures for assessing anxiety in paediatric dental patients. *Eur J Paediatr Dent.* 2011; 12(4):239-44.
150. van Houtem CM, van Wijk AJ, Boomsma DI, Ligthart L, Visscher CM, de Jongh A, et al. Self-reported gagging in dentistry: Prevalence, psycho-social correlates and oral health. *J Oral Rehabil.* 2015; 42:487–94.
151. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, et al. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(3):533-41.
152. McQueen JK, Wilson H, Fink G. Estradiol-17 beta increases serotonin transporter (SERT) mRNA levels and the density of SERT-binding sites in female rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997; 45(1):13-23.
153. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene

- linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(1):32-8.
154. Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology*. 2005;51(4):243-7.
155. Umekage T, Tochigi M, Marui T, Kato , Hibino H, Otani T, et al. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2003; 337:13-16.

8. ŽIVOTOPIS

Tanja Franćeski rođena je 8. kolovoza 1977. godine u Splitu, gdje je 1996. završila IV. gimnaziju. Iste je godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirala je 2002. Jednogodišnji pripravnički staž odradila je u Kliničkoj bolnici Dubrava, 2003., te je iste godine položila državni ispit.

U razdoblju od 2004. do 2006. radila je u farmaceutskoj kompaniji „Solvay Pharmaceuticals.“ Godine 2006. započela je specijalizaciju iz psihijatrije na Klinici za psihijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice“, a 2008. upisala je poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu.

Tijekom specijalizacije sudjelovala je na više domaćih i međunarodnih kongresa i simpozija, autor je i koautor više stručnih i znanstvenih članaka. Govori i piše engleski i francuski jezik.

Specijalistički ispit položila je 2011., a užu specijalizaciju iz socijalne psihijatrije započela je 2017.godine. Zaposlena je na Klinici za psihijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice,“ kao specijalist psihijatar.

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

1. Frančeski T, Karlović D, Verzak, Peitl V, Ljubičić R. Utjecaj polimorfizma gena serotoniniskog sustava na izraženost dentalne anksioznosti. *Acta Clinica Croatica* (u postupku objavljivanja).
2. Peitl V, Vidrih B, Ostojić D, Frančeski T, Peitl M, Karlović D. Symptom domains in schizophrenia and gene polymorphisms. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44(1):369-70.
3. Ljubičić R, Jakovac H, Ljubičić Bistrovic I, Frančeski T, Kovak Mufić A, Karlović D. Prevalence of Metabolic Syndrome among Patients with Major Depressive Disorder – Differences Between Newly Diagnosed First Episode and Recurrent Disease. *Coll Antropol*. 2013; 37:1065-9.
4. Frančeski T, Karlović D, Kovak-Mufić A, Madžarac V, Torre R. The correlation of concentration of plasma lactates and blood alcohol concentration in patients acutely intoxicated by alcohol. *Alcoholism*. 2010; 46:3-8.
5. Kovak Mufić A, Karlović D, Jagodić T, Kostanjšak L, Katinić K, Vidrih B. Substance Abuse in Patients Hospitalizes with First-episode Psychosis. *Alcoholism* 2009; 45:17-25.
6. Kovak Mufić A, Jagodić T, Karlović D, Katinić K. Nuspojave antipsihotika - uzrok u mozgu ili u jetri? *Soc.psihijat*. 2009; 37:137-9.
7. Kovak-Mufić A, Jagodić T, Ivančić I, Karlović D, Crnković D, Buljan D. Serum IL-6, TNF-alpha and CRP in Suicidal and Non-Suicidal Patients with a Major Depressive Disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2008; 20(1):66.