Jetreni enzimi, lipidni profil i kardiovaskularni rizik u oboljelih od oralnoga lihena

Radić, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:477856

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Radić

JETRENI ENZIMI, LIPIDNI PROFIL I KARDIOVASKULARNI RIZIK U OBOLJELIH OD ORALNOGA LIHENA

Diplomski rad

Akademska godina:
2016. /2017.

Mentor:
Doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent.

Split, rujan 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Radić

JETRENI ENZIMI, LIPIDNI PROFIL I KARDIOVASKULARNI RIZIK U OBOLJELIH OD ORALNOGA LIHENA

Diplomski rad

Akademska godina:
2016. /2017.

Mentor:
Doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent.

Split, rujan 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. ORALNI LIHEN PLANUS 2

1.1.1. Etiologija 2

1.1.2. Patogeneza 3

1.1.3. Klinička obilježja 4

1.1.4. Patohistološka obilježja 6

1.1.5. Diferencijalna dijagnoza 6

1.1.6. Liječenje 7

1.2. JETRENI ENZIMI 8

1.3. LIPIDNI PROFIL 9

1.4. KARDIOVASKULARNI RIZIK 11

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 12

2.1. Hipoteze 13

3. MATERIJAL I METODE 14

3.1. Ispitanici 15

3.2. Anamneza i prvi klinički pregled 15

3.3. Serološke pretrage 16

3.4. Izračun kardiovaskularnog rizika 17

3.5. Statistička analiza 19

4. REZULTATI 20

4.1. Spol i dob 21

4.2. Jetreni enzimi, lipidni profil i kardiovaskularni rizik 22

4.3. Hipertenzija, šećerna bolest, bolesti jetre i navike ispitanika 25

5. RASPRAVA 27

6. ZAKLJUČCI 31

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 33

8. SAŽETAK 39

9. SUMMARY 41

10. ŽIVOTOPIS 44

Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Liviji Cigić, dr.med. dent. na nesebičnoj pomoći i razumijevanju te dragocjenim savjetima.

Također, zahvaljujem se svim svojim prijateljima i rodbini, koji su uvijek bili uz mene i podupirali me kad je to bilo najpotrebnije.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala i bez kojih sve ovo što sam dosad postigao ne bi bilo moguće.

Veliko HVALA svima!

POPIS KRATICA

OLP	oralni lihen planus
HLA	glavni kompleks tkivne podudarnosti u čovjeka (eng. human leukocyte antigens)
AST	aspartat aminotransferaza
ALT	alanin aminotransferaza
GGT	gama glutamil transferaza
VLDL	lipoproteini vrlo male gustoće (eng. very low density lipoproteins)
IDL	lipoproteini srednje gustoće (eng. intermediate density lipoproteins)
LDL	lipoproteini male gustoće (eng. low density lipoproteins)
HDL	lipoproteini velike gustoće (eng. high density lipoproteins)
KVR	kardiovaskularni rizik
KVB	kardiovaskularne bolesti
SCORE	određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika (eng. systematic coronary risk evaluation)
BMI	indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
HCV	hepatitis C virus

1. UVOD

1.1. ORALNI LIHEN PLANUS

Oralni lihen planus (OLP) je kronična imunološka, upalna bolest sluznice usne šupljine (1). Patološke promjene, osim sluznice usta, mogu zahvatiti i druge sluznice te se mogu javiti i na koži. Kožne lezije mogu se javiti zajedno s oralnima, a bolest u ustima bez kožnih lezija pojavljuje se u 30 do 70 % slučajeva (2). Javlja se u svim rasama i na svim kontinentima s učestalošću od 0,1 do 2,2 % (3). Iako su opisani slučajevi bolesti u djece i mladih osoba, OLP je prvenstveno bolest srednje i starije životne dobi te se češće javlja u žena (4, 5). Različite retrospektivne studije u nekoliko zemalja pokazuju malignu transformaciju OLP-a u oralni planocelularni karcinom u 0 do 10 % slučajeva u petogodišnjem razdoblju praćenja (6).

1.1.1. Etiologija

OLP je bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije te se smatra kako međusobno djelovanje mnogobrojnih čimbenika ima ključnu ulogu u nastanku bolesti. Etiologija bolesti povezuje se sa stanično posredovanim imunološkim poremećajem koji dovodi do degeneracije stanica bazalnog sloja epitela (7). Ispitivanja antigena tkivne snošljivosti (HLA) i eventualne genetske predispozicije za nastanak OLP-a pokazala su da u pozadini te bolesti mogu biti antigeni HLA: A3, A8, B5, B7, B8. Ispitivanjima koja su provedena u hrvatskoj populaciji utvrđeno je da se najčešće uz pojavu OLP-a povezuje nalaz antigena HLA: Aw19, A28, B15, B18 te HLA-DR3 i HLA-DR4 (8).

Dentalni se materijali također navode kao mogući etiološki čimbenici OLP-a, iako je ponajprije riječ o lihenoidnoj reakciji čije lezije klinički i histološki sliče lezijama OLP-a (9). Lihenoidna reakcija na dentalni materijal ne migrira i pojavljuje se na sluznici koja je u izravnom dodiru s materijalom te nestaje kada se isti ukloni (10).
Mnogobrojni lijekovi, kao što su tijazidi, diuretici, penicilin, streptomicin, salicilna kiselina i beta blokatori, mogu također izazvati pojavu lihenoidne reakcije. Lijekovima izazvane lihenoidne reakcije mogu nestati odmah nakon prestanka korištenja lijeka koji ih je izazvao. Međutim, neke se lezije povlače znatno dulje, mjesecima ili čak godinama (11).

Uz pretpostavku da je OLP posljedica imunološke reakcije u tkivu, navode se i mnogi drugi mogući uzroci kao što su bakterijske, virusne i gljivične infekcije (12, 13).

OLP se može pojavljivati i u sklopu nekih drugih autoimunih bolesti. Najčešće sistemne autoimune bolesti kod kojih se može pojaviti jesu reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, autoimuni hepatitis, sarkoidoza, skleroderma, vitiligo, a navodi se i pojava OLP-a u sklopu imunodeficijencija s hipogamaglobulinemijom (11). Kronične bolesti jetre koje se navode kao mogući etiološki čimbenik u nastanku OLP-a jesu ponajprije kronični aktivni hepatitis i primarna bilijarna ciroza. Šećerna bolest se također često opisuje kao važan etiološki čimbenik u nastanku OLP-a, a opisana je i moguća etiološka pozadina bolesti gastrointestinalnog sustava, ponajprije Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Stres, psihičke smetnje i anksioznost također mogu biti povezani s nastankom OLP-a (7, 11).

1.1.2. Patogeneza

Patogenetski mehanizmi podrazumijevaju autoimunu reakciju u kojoj T - limfociti napadaju bazalne keratinocite (ili bazalnu membranu) koji su antigeno promijenjeni. Ciljni antigen koji pokreće reakciju još uvijek nije otkriven. Najvjerojatnije citokini koje otpuštaju napadnuti keratinociti, kao i pripadajući upalni infiltrat, imaju glavnu ulogu u selektivnoj aktivaciji T - staničnog infiltrata koji karakterizira OLP. Oni imaju sposobnost indukcije ekspresije adhezijskih molekula, kao i otpuštanja drugih citokina i kemokina. U podložnih bolesnika bazalni keratinociti trajno prezentiraju antigen, što dovodi do kroniciteta i izravnog stanično posredovanog oštećenja keratinocita (11).

1.1.3. Klinička obilježja

Na koži se lihen pojavljuje u obliku plosnatih poligonalnih lividnih papula ili plakova promjera 0,5 do 0,8 cm s bijelim Wickhamovim strijama na površini. Karakteristično postoji ljuskavost površine papula i svrbež. Češće nego na koži, lihen se pojavljuje na sluznici usne šupljine. Očituje se simptomima boli i pečenja koji mogu biti različitog intenziteta ili mogu u potpunosti izostati ovisno o obliku OLP-a i postojanju upalne reakcije u podlozi lezije. Karakteristična klinička slika očituje se bilateralnim bijelim lezijama u obliku strija, papula ili plakova na bukalnoj sluznici i/ili dorzumu jezika, a rjeđe su zahvaćene usnice, gingiva, dno usne šupljine i nepce (11).
Najjednostavnija podjela, koju je postavio Andreasen (14), dijeli OLP prema mjestu nastanka patološke lezije u odnosu prema razini oralne sluznice na:

- *lichen planus*: patološke promjene su u razini sluznice;
- *lichen bulosus*: patološke promjene su iznad razine sluznice;
- *lichen erosivus*: patološke promjene su ispod razine sluznice.

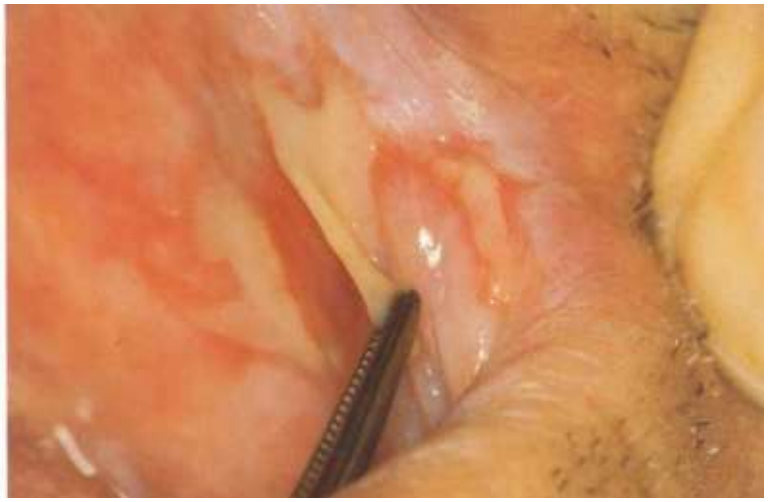
Klinička obilježja lezija i njihova proširenost u svakog su pojedinog bolesnika drugačiji, a s vremenom se i mijenjaju. Upravo zbog te raznovrsnosti, klasifikacija koju je dao Andreasen dijeli se dalje na:

- papularni oblik: karakteriziraju ga pojave sitnih hiperkeratotičnih papula na bukalnoj sluznici;
- retikularni oblik: karakteriziraju ga Wickhamove strije na oralnoj sluznici, a predstavljaju papule koje konfluiraju (Slika 1.);
- plakozni oblik: javljaju se hiperkeratotični plakovi, najčešće na gingivi i dorzumu jezika;
- anularni oblik: karakterizira lezija s erozivnim dnom i uzdignutim hiperkeratotičnim rubom;
- bulozni oblik: karakterizira pojava bula ili vezikula ispunjenih bistrim sadržajem (Slika 2.); veoma je rijedak;
- ulcerozno-erozivni oblik: karakteriziran je destrukcijom i pucanjem bula; relativno je čest oblik;

▪ atrofični oblik: najčešće zahvaća dorzum jezika i gingivu, a karakterizira ga atrofija i upala (15).

Slika 1. Retikularni oblik OLP-a na obraznoj sluznici.

Preuzeto iz: Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2005.



Slika 2. Bulozni oblik OLP-a na obraznoj sluznici.

Preuzeto iz: Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2005.

1.1.4. Patohistološka obilježja

Klinički postavljena dijagnoza potvrđuje se isključivo temeljem patohistološke dijagnoze, za koju su važne tri osobitosti:

1. područja hiperparakeratoze ili hiperortokeratoze, često sa zadebljanjem sloja granularnih stanica i nazupčanim izgledom epitelnih produljaka;
2. likvefakcijska degeneracija ili nekroza stanica bazalnoga sloja koji je često nadomješten vrpčastim nakupinama eozinofila;
3. guste nakupine limfocita ispod bazalne membrane u obliku vrpce (11).

1.1.5. Diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza OLP-a postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike i patohistološke obrade. Pri postavljanju dijagnoze treba isključiti niz drugih OLP-u sličnih lezija kao što su: lezije uzrokovane lijekovima, kontaktna preosjetljivost na živu, multiformni eritem, lupus erythematosus, leukoplakija, rak pločastih stanica, pemfigoid sluznice i kandidijaza (16, 17). Također, kronična iritacija griženjem obraza te lihenoidna reakcija na dentalne materijale ili lijekove može imitirati sliku OLP-a (18). Asimptomatski retikularni OLP često se ne liječi, pa se ne provodi ni biopsija patoloških promjena. Biopsija se provodi u slučaju nalaza papularnog i pločastog OLP-a radi isključenja displastičnih promjena i leukoplakije te u dijagnostici erozivnog i buloznog oblika, kako bi ih se razlikovalo od drugih vezikulobuloznih bolesti (15).

Laboratorijska dijagnostika uključuje testove upalne aktivnosti, određivanje brzine sedimentacije i C reaktivnog proteina, a njihove vrijednosti mogu i ne moraju biti povišene. Biokemijske pretrage uključuju ispitivanje vrijednosti jetrenih enzima i glukoze u krvi, čiji povišeni nalazi mogu upućivati na aktivnu bolest jetre odnosno šećernu bolest. Imunološke pretrage uključuju ispitivanje ukupnog udjela limfocita T i B te imunoglobulina seruma (IgG,

IgM, IgA) (11). Što se tiče imunološkog kriterija u razlikovanju OLP-a od leukoplakije, poznato je da u upalnom infiltratu lamine proprije kod OLP-a dominiraju T4 - limfociti nad T8 - limfocitima (19).

1.1.6. Liječenje

Liječenje OLP-a svodi se na suzbijanje simptoma. U terapiji se lokalno koriste steroidi, koji su obično dovoljni u kontroli lezije i suzbijanju upale. U težim slučajevima, kada su lezije veće i rezistentnije, kortikosteroidi se primjenjuju sistemski ili intralezijski (20). Također se u liječenju koriste retinoidi i vitamin A koji su važni u procesu epitelizacije patološki promijenjene sluznice (21). Češće se primjenjuju lokalno, obično u kombinaciji s lokalno primijenjenim kortikosteroidima, jer sistemna primjena može uzrokovati nuspojave kao što su heilitis i oštećenje jetre te može imati teratogeni učinak (22).

1.2. JETRENI ENZIMI

Bolesti jetre i žučnih vodova spadaju među najčešće razloge traženja liječničke pomoći. U dijagnostici se oštećenje jetrenih stanica dokazuje određivanjem aktivnosti aminotransferaza - aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) u serumu, dok aktivnosti gama glutamil transferaze (GGT) u serumu mogu ukazivati i na poremećaj u kolestazi (23). Aminotransferaze (transaminaze) su unutarstanični enzimi koji sudjeluju u metabolizmu aminokiselina i ugljikohidrata tako što kataliziraju prijenos aminoskupine s 2 - aminokiseline na 2 - oksokiselinu. Akutne i kronične bolesti jetre obično dovode do oslobađanja staničnih enzima u cirkulaciju te je njihova koncentracija u serumu povećana. Na njihovu aktivnost u serumu utječu brojni čimbenici, između ostalog fizička aktivnost i režim prehrane. Aktivnost enzima u serumu ovisi o dobi i spolu, pa je u muškaraca 25 do 30 % viša nego u žena, a gotovo svi lijekovi mogu dovesti do prolaznog povišenja aktivnosti aminotransferaza (24, 25). Kronična bolest jetre najčešće se dijagnosticira asimptomatskim povećanjem vrijednosti AST-a i ALT-a u serumu. GGT je enzim koji se nalazi u hepatocitima i bilijarnim epitelnim stanicama, bubrežnim tubulusima, kao i u crijevima i gušterači. Iz organizma ga izlučuje žuč, a povišena aktivnost GGT-a jedan je od najosjetljivijih pokazatelja oboljenja žučnih vodova. U odsutnosti drugih kliničkih znakova jetrene bolesti može upućivati na alkoholizam (26). Bilirubin je razgradni proizvod hemoglobina, a najveći dio (oko 80 %) nastaje razgradnjom hema iz hemoglobina oštećenih eritrocita u stanicama retikuloendotelnog sustava. Manji dio oslobađa se raspadom mioglobina, citokroma i peroksidaze. Ukupni bilirubin u serumu čine frakcije konjugiranog i nekonjugiranog bilirubina. Koncentracija ukupnog bilirubina je zbroj dviju frakcija i u serumu ne prelazi 20 μmol/L.

Koncentracija nekonjukiranog ili indirektnog bilirubina povišena je u krvi zbog povećane proizvodnje, smanjenog jetrenog prihvata ili smanjene konjugacije, što se najčešće javlja u slučaju hemolize ili Gilbertovog sindroma te zbog resorpcije velikih hematoma.

Konjugirani ili direktni bilirubin povišen je kod smanjenog izlučivanja putem jetre ili zbog opstrukcije žučnih vodova. Konjugirana hiperbilirubinemija uz značajno povišene transaminaze može ukazivati na akutni virusni hepatitis, toksično ili ishemijsko oštećenje jetre te autoimuni hepatitis (27).

1.3. LIPIDNI PROFIL

Hiperlipidemija je najčešći oblik dislipidemije, a uključuje nenormalno povišene razine nekih ili svih lipida, odnosno lipoproteina u krvi. Povišeni kolesterol i povišene razine triglicerida su dva glavna uzroka hiperlipidemije (28). Promjene u lipidnom profilu također se povezuju s malignošću zbog njihove ključne uloge u osiguravanju cjelovitosti stanične membrane (29). Dugotrajna dislipidemija, zbog uvjeta kronične upale, povećava stvaranje aterosklerotskog plaka u krvnim žilama, a samim time povećava i kardiovaskularni rizik (30). Kolesterol je alkohol koji se nalazi u staničnim membranama svih tkiva, a potreban je za normalan rad organizma. Osim izgradnje staničnih membrana, prekursor je žučnih kiselina koje se sintetiziraju u jetri i koje su prijeko potrebne za apsorpciju masti u tankom crijevu. Također je prekursor steroidnih hormona nadbubrežne žlijezde (kortizola i aldosterona) i spolnih hormona (estrogena i androgena), a kao sastavni dio serumskih lipoproteina ima važnu ulogu u transportu triglicerida (31, 32). Lipoproteini su čestice koje sudjeluju u transportu kolesterola i triglicerida u plazmi. Prema gustoći molekule ili elektroforetskoj mobilnosti, lipoproteini se klasificiraju u pet skupina. To su: hilomikroni – lipoproteini bogati trigliceridima, lipoproteini vrlo male gustoće (engl. very low density lipoproteins – VLDL), lipoproteini srednje gustoće (engl. intermediate density lipoproteins - IDL), lipoproteini male gustoće (engl. low density lipoproteins - LDL) i lipoproteini velike gustoće (engl. high density lipoproteins – HDL) (33).

LDL čestice glavni su prijenosnici kolesterola i izrazito aterogeni lipoproteini. Sastoje se od lipidne jezgre sačinjene gotovo u potpunosti od estera kolesterola (oko 1500 molekula u svakoj čestici). Najveći dio LDL kolesterola (70 % do 80 %) uklanja se iz krvotoka ulaskom u jetru putem specifičnih LDL receptora, dok se preostalih 20% do 30% LDL čestica uklanja putem tzv. „stanica čistača“ – makrofaga i glatkih mišićnih stanica (31, 34). Cirkulirajuće LDL čestice prolaze kroz endotel i ulaze u intimu arterija. Dio LDL-a prolazi kroz intimu te se ponovno vraća u cirkulaciju, a dio ostaje „zarobljen“ u intimi arterije djelovanjem glikozaminoglikana što se smatra prvim korakom u razvoju ateroskleroze (31, 35).

HDL čestice su lipoproteini koji djeluju zaštitno i sprječavaju razvoj ateroskleroze. Njihova lipidna jezgra sastoji se pretežno od estera kolesterola. One preuzimaju slobodni (neesterificirani) kolesterol iz stanica u kojima ga ima u suvišku, kao i iz stanica u aterosklerotičnim nakupinama arterijske stijenke, odnosno makrofaga, i prenose ga u ostatne čestice VLDL, IDL, LDL i hilomikrone uz pomoć proteinskog nosača kolesterol-estera u

zamjenu za triacilglicerole (36). Različita istraživanja ukazala su da postoji obrnuto proporcionalni odnos funkcije, odnosno koncentracije HDL čestica i rizika razvoja masnih naslaga u krvnim žilama (37, 38).

Određivanje lipidnog profila uključuje određivanje koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida (35).

1.4. KARDIOVASKULARNI RIZIK (KVR)

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu. U Europi je svake godine udio umrlih od KVB 43 % u žena i 36 % u muškaraca, a u Hrvatskoj je udio umrlih i veći. Danas se smatra da je moguće smanjiti 50 % prijevremenih smrti i loše kvalitete života koje nastaju kao posljedica KVB (39). Da bi se KVR donekle objektivizirao i mogao numerički prikazati, Europsko kardiološko društvo je 2003. godine preporučilo primjenu SCORE tablica (engl. Systematic Coronary Risk Evaluation) kojima se procjenjuje 10 - godišnji rizik za obolijevanje od smrtonosne KVB poput infarkta miokarda, moždanog udara, aneurizme aorte i slično. SCORE tablice obuhvaćaju dokazano glavne čimbenike rizika za obolijevanje od KVB: dob, spol, pušenje, sistolički krvni tlak i ukupni kolesterol (ili omjer ukupnog kolesterola i HDL kolesterola) i prikazane su jednostavnim grafičkim rješenjem (40).

Kronična upala može dovesti do hiperlipidemije koja je jedan od čimbenika KVR-a. Nekoliko novijih istraživanja govori o značajnoj dislipidemiji u oboljelih od kožnog lihena (41, 42), kao i o većoj učestalosti metaboličkog sindroma koji povećava rizik obolijevanja od KVB (43). Ipak, pretraživanjem literature nismo našli podatke o KVR-u u oboljelih od OLP-a.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Ispitati postoji li razlika u vrijednostima ispitivanih jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina, lipidnog profila (kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi) te izračunatog kardiovaskularnog rizika između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine;
2. Ispitati postoji li razlika u učestalosti bolesti jetre između ispitanika s OLP-om i ispitanika kontrolne skupine.

2.1. Hipoteze

1. Postoji razlika u vrijednostima jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina, lipidnog profila (kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi) te izračunatog kardiovaskularnog rizika između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine;
2. Bolesti jetre češće se javljaju u oboljelih od OLP-a.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u ambulanti Odjela za oralnu medicinu Stomatološke poliklinike Split – nastavne baze Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu.

U istraživanju je pristalo sudjelovati 126 ispitanika. Ispitnu skupinu činila su 63 ispitanika kojima je kliničkim pregledom postavljena, a patohistološkim nalazom potvrđena dijagnoza OLP-a, dok su kontrolnu skupinu činila 63 ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

3.2. Anamneza i prvi klinički pregled

Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza prilikom prvog pregleda temeljem koje smo dobili podatke o: dobi (u godinama), spolu (muški/ženski), navici svakodnevnog pušenja cigareta (da/ne), navici svakodnevnog konzumiranja alkoholnih pića (da/ne), te prisutnosti šećerne bolesti (da/ne) ili bolesti jetre (da/ne; koje). Anamnestički podatci o prisutnosti šećerne bolesti ili bolesti jetre u svih su ispitanika potkrijepljeni medicinskom dokumentacijom.

Prilikom prvog pregleda svim je ispitanicima izmjerena tjelesna visina (u metrima) i tjelesna masa (u kilogramima) kako bi se izračunao indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI) koji predstavlja omjer mase u kilogramima i visine u metrima na kvadrat (kg/m^2).

Također je prilikom prvog pregleda svim ispitanicima na propisan način dvama mjerenjima izmjeren krvni tlak identičnim živinim sfigmomanometrima. Krvni tlak mjeren je dva puta u sjedećem položaju na lijevoj i desnoj ruci u razmaku od 5 minuta. Potom je još jednom izmjeren krvni tlak na ruci na kojoj je prvi puta izmjerena veća vrijednost. Visokim krvnim tlakom (hipertenzijom) smatrane su vrijednosti $\geq$ 140/90 mmHg. Svi ispitanici s navedenim izmjerenim vrijednostima krvnog tlaka te oni u kojih je već ranije postavljena dijagnoza hipertenzije i u terapiji imaju propisane antihipertenzive, smatrani su hipertoničarima.

Svim pacijentima kojima je nakon temeljitog kliničkog pregleda postavljena klinička dijagnoza OLP-a, uzet je biopsijom, nakon apliciranja lokalnog anestetika, uzorak patološki

promijenjene oralne sluznice. Patohistološkim nalazom potvrđena je dijagnoza OLP-a u svih ispitanika uključenih u ispitnu skupinu.

3.3. Serološke pretrage

Sve serološke pretrage učinjene su u istom laboratoriju Zavoda za medicinsko - biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split. Svakom pacijentu je izvađen uzorak venske krvi za određivanje vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i bilirubina, te ukupnog kolesterola, HDL - kolesterola, LDL - kolesterola i triglicerida.

Rezultati su interpretirani usporedbom s referentnim intervalom vrijednosti za svaki pojedini ispitivani parametar, koji je određen u laboratoriju Zavoda za medicinsko - biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split (Tablica 1).

Za svakog je ispitanika naknadno izračunat Castelli indeks 1 kao omjer ukupnog kolesterola i HDL - kolesterola te Castelli indeks 2 kao omjer LDL - kolesterola i HDL – kolesterola.

Tablica 1. Referentni intervali za jetrene enzime (AST, ALT i GGT), bilirubin i lipidni profil (ukupni kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi)

ISPITIVANI PARAMETAR	REFERENTNI INTERVAL
AST	0 – 31 U/L
ALT	0 – 36 U/L
GGT	0 – 38 U/L
Ukupni bilirubin	3,0 – 20,0 µmol/L
Ukupni kolesterol	< 5,0 mmol/L
HDL	> 1,20 mmol/L
LDL	< 3,0 mmol/L
Trigliceridi	<1,70 mmol//L

AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama glutamiltransferaza, HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL - lipoproteini niske gustoće.

3.4. Izračun kardiovaskularnog rizika

Ukupni kardiovaskularni rizik ispitanika određen je prema SCORE tablici koju preporučuje Europsko kardiološko društvo. SCORE tablica obuhvaća 6 čimbenika rizika: dob, spol, pušenje, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (mmHg), ukupnog kolesterola (mmol/L) i HDL - kolesterola (mmol/L). SCORE tablica se dijeli ovisno o prevalenciji smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u pojedinim zemljama na SCORE tablicu za niskorizične i SCORE tablicu za visokorizične zemlje. Kako Hrvatska spada u visokorizične zemlje, u ovom istraživanju korištena je SCORE tablica za visokorizične zemlje pomoću koje je za svakog ispitanika određena vrijednost KVR-a (Slika 3.).

SCORE TABLICA ZA PROCJENU RIZIKA

Tablica za procjenu 10-godišnjeg rizika od fatalnog kardiovaskularnog incidenta za zemlje visokog KV rizika među koje spada i Hrvatska

EACPR

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

15% i više
10%-14%
5%-9%
3%-4%
1%
< 1%

10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti u populaciji s visokim rizikom

Sistolički krvni tlak (mmHg)	ŽENE Nepušači 4	5	6	7	8	ŽENE Pušači 4	5	6	7	8	Dob	MUŠKARCI Nepušači 4	5	6	7	8	MUŠKARCI Pušači 4	5	6	7	8
180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	65	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16		9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11		6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7		4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	60	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33
160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9		6	7	9	10	12	12	14	17	20	24
140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4		3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	55	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5		4	5	6	7	8	8	9	11	13	16
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3		3	3	4	5	6	5	6	8	9	11
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	50	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	40	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

Kolesterol (mmol/L): 150 200 250 300

www.escardio.org/EACPR

Za procjenu 10-godišnjeg rizika od KV smrti, u tablici potražite spol, pušenje i dob, a potom i polje s vrijednostima koje su najbliže ispitanikovom arterijskom tlaku i ukupnom kolesterolu (UK).

Vrijednosti > 5 smatramo područjem visokog rizika, a > 10 vrlo visokog rizika.

Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka < 140/90 mmHg, za dijabetičare < 140/85 mmHg.

Ciljne vrijednosti LDL kolesterola:

- primarna prevencija - osobe niskog i umjerenog rizika (SCORE 0-5) < 3 mmol/L
- primarna prevencija - osobe visokog rizika (SCORE 5-10) < 2.5 mmol/L
- primarna prevencija - osobe vrlo visokog rizika (SCORE > 10, dijabetičari, osobe s kroničnim zatajenjem bubrega) < 1.8 mmol/l
- sekundarna prevencija < 1.8 mmol/L ili barem 50% redukcije početnih vrijednosti.

SCORE tablice koriste se za osobe bez dokazane KVB, bez dijabetesa, kronične bubrežne bolesti ili vrlo visoke razine pojedinih čimbenika rizika, jer takve osobe ionako imaju visok rizik i potrebno im je intenzivno savjetovanje u vezi s postojećim čimbenicima rizika.

Izvor: *European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice* (2012)

European Heart Journal (2012) 33, 1635-1701 - doi:10.1093/eurheartj/ehs092

Slika 3. Tablica za procjenu kardiovaskularnog rizika.

Preuzeto i prilagođeno s :

https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf

3.5. Statistička analiza

Podatci su uneseni u proračunske tablice i urađena je statistička analiza uporabom statističkog paketa STATISTICA 11.0.

Za ispitivanje postojanja razlike između skupina za kontinuirane varijable korišten je Studentov t-test, a za kategoričke varijable Mann-Whitney U Test. Za ispitivanje postojanja razlike u kategoričkim varijablama korišten je χ^2 test.

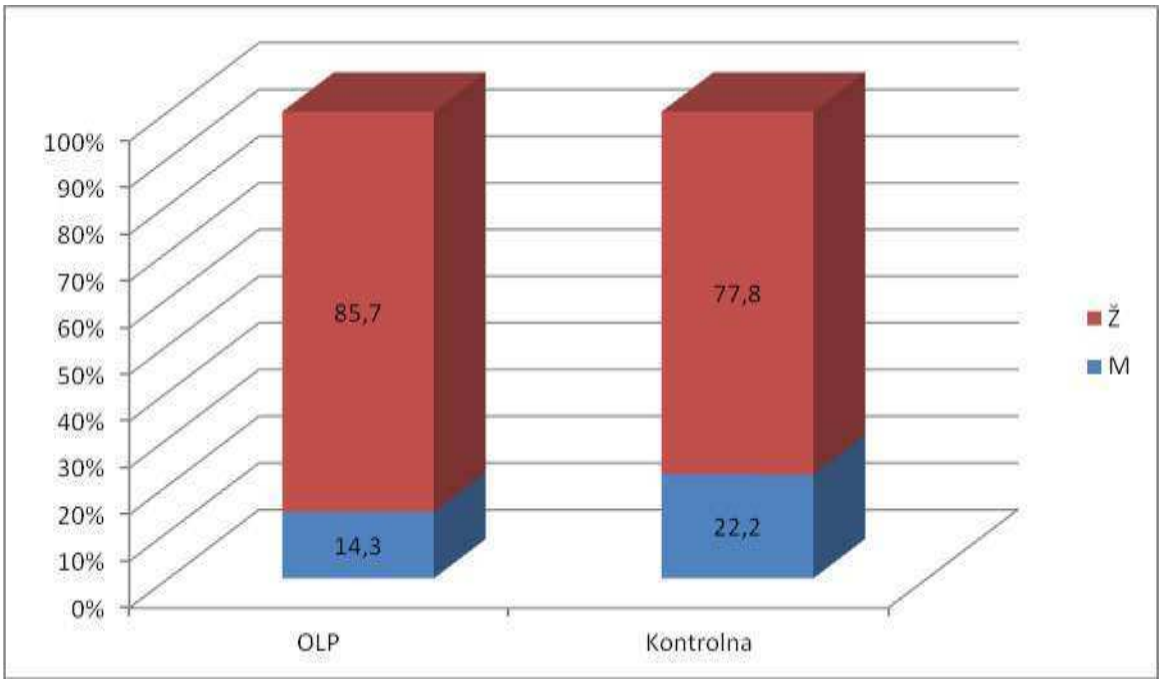
Utjecaj određenih prediktorskih varijabli na prisutnost/odsutnost OLP-a i/ili prisutnost/odsutnost kronične bolesti jetre testirana je multiplom regresijskom analizom.

Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Spol i dob

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 126 ispitanika, 23 muškarca i 103 žene. Ispitnu skupinu činile su 54 žene (85,71 %) i 9 muškaraca (14,29 %), dok je u kontrolnoj skupini bilo 49 žena (77,78 %) i 14 muškaraca (22,22 %) (Slika 4.). Među ispitivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na spol ispitanika (P = 0,252).



Slika 4. Spolna struktura ispitanika.

OLP - oralni lihen planus, Ž – žene, M – muškarci.

U Tablici 2. prikazane su srednje vrijednosti, medijan te minimalna i maksimalna dob ispitanika ispitne i kontrolne skupine.

Tablica 2. Dobna struktura ispitanika

Varijabla	Skupina	Statistički parametar				
		n	**x**	**M**	**Minimum**	**Maksimum**
DOB	OLP	63	62,62	62	40	80
	Kontrolna	63	62,21	64	40	81

OLP - oralni lihen planus, n – broj ispitanika, X – srednja vrijednost, M – medijan.

Između ispitivanih skupina nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na dob ispitanika (P = 0,819).

4.2. Jetreni enzimi, lipidni profil i kardiovaskularni rizik

U Tablici 3. prikazane su aritmetičke sredine i standardne devijacije vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI), jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina, lipidnog profila (kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi), te izračunatih Castelli indeksa i KVR-a za ispitanike ispitne i kontrolne skupine.

Tablica 3. Vrijednosti indeksa tjelesne mase, jetrenih enzima, lipidnog profila, Castelli indeksa i izračunatog kardiovaskularnog rizika u ispitanika s OLP-om i kontrolne skupine

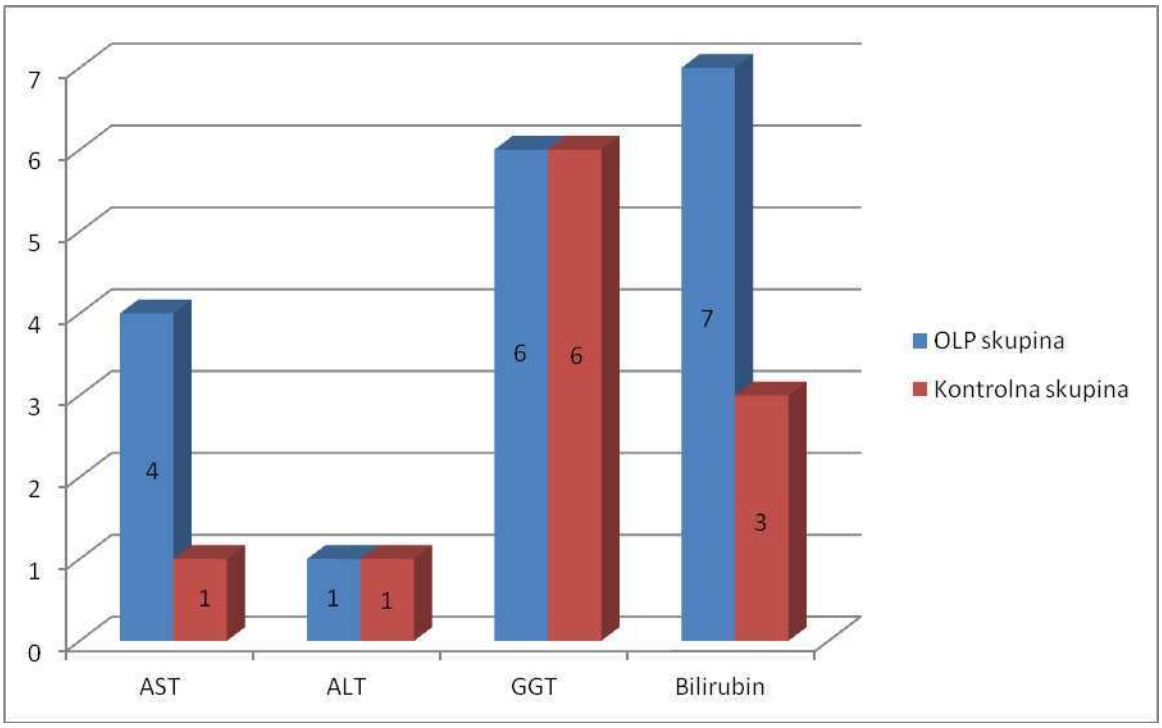
Varijabla	**OLP** skupina n = 63	**Kontrolna** skupina n = 63	***P***
BMI	25,69 (3,66)	26,10 (3,81)	0,544
AST (U/L)	22,62 (5,29)	21,76 (6,80)	0,431
ALT (U/L)	20,90 (6,96)	20,19 (6,50)	0,552
GGT (U/L)	23,97 (18,11)	23,70 (24,04)	0,943
Ukupni bilirubin (µmol/L)	13,10 (6,53)	11,19 (6,12)	0,042*
Kolesterol (mmol/L)	5,61 (0,87)	5,61 (0,94)	0,992
HDL (mmol/L)	1,56 (0,41)	1,61 (0,43)	0,461
LDL (mmol/L)	3,38 (0,94)	3,26 (0,82)	0,429
Trigliceridi (mmol/L)	1,41 (1,06)	1,33 (0,52)	0,590
Castelli indeks 1	3,80 (1,29)	3,63 (0,89)	0,403
Castelli indeks 2	2,31 (0,92)	2,14 (0,77)	0,252
KVR (%)	3,67 (2,60)	4,08 (2,74)	0,592

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina i (standardna devijacija).

OLP – oralni lihen planus, BMI – indeks tjelesne mase, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama glutamiltransferaza, HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL - lipoproteini niske gustoće, KVR – kardiovaskularni rizik.

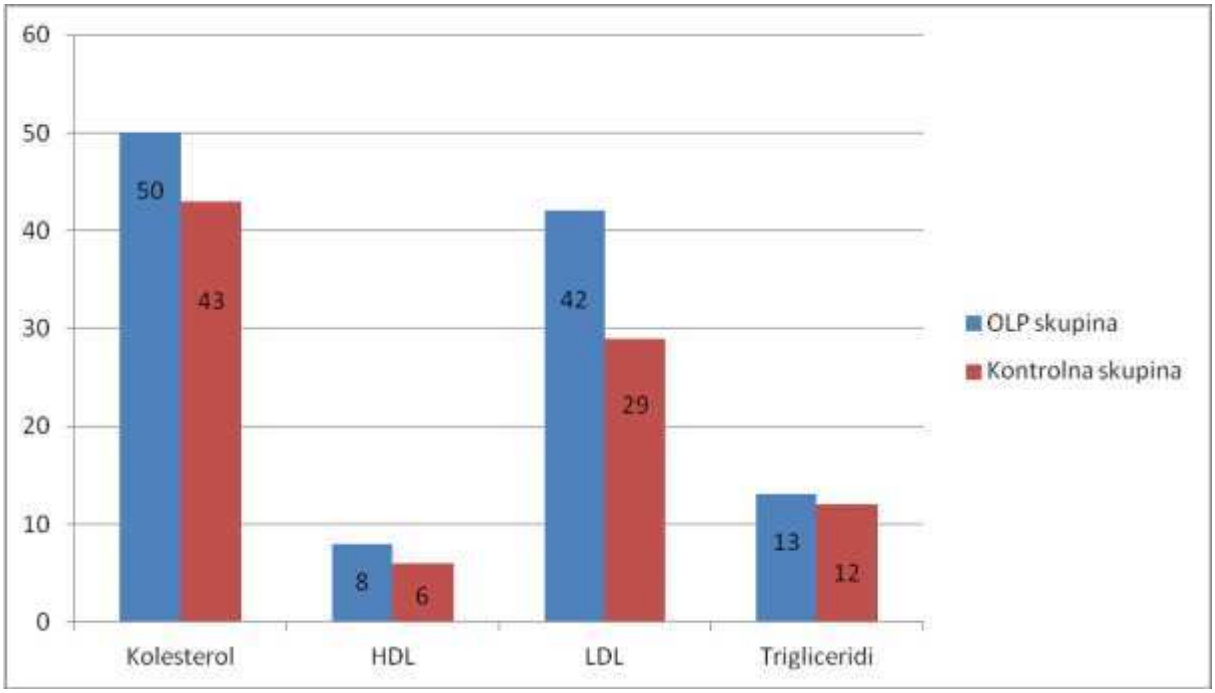
* statistički značajna razlika.

Broj ispitanika čije su vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina bile povišene (iznad granice referentnog intervala) prikazan je na Slici 5., a udio onih s povišenim vrijednostima lipidnog profila (kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi) na Slici 6.



Slika 5. Usporedba broja ispitanika s povišenim vrijednostima jetrenih enzima i bilirubina ispitne (OLP) i kontrolne skupine.

OLP – oralni lihen planus, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama glutamiltransferaza.



Slika 6. Usporedba broja ispitanika s povišenim vrijednostima lipidnog profila ispitne (OLP) i kontrolne skupine.

OLP – oralni lihen planus, HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL - lipoproteini niske gustoće.

4.3. Hipertenzija, šećerna bolest, bolesti jetre i navike ispitanika

Hipertenziju je imalo 26 ispitanika (41,3 %) u ispitnoj i 24 ispitanika (38,1 %) u kontrolnoj te među skupinama nije bilo statistički značajne razlike (P = 0,718).

Statistički značajne razlike među skupinama (P = 0,470) nije bilo ni u slučaju šećerne bolesti koju je imalo pet ispitanika (7,9 %) s OLP-om i troje (4,8 %) ispitanika kontrolne skupine.

Razlika je pak bila statistički značajna među skupinama (P = 0,049) s obzirom na prisutnost jetrene bolesti. Anamnestički je takav podatak dalo šest ispitanika (9,5 %) s OLP-om i jedan (1,6 %) iz kontrolne skupine. Dvoje ispitanika navelo je prisutnost cista na jetri, dvoje boluje od Gilbertove bolesti, a po jedan ispitanik od hepatitisa A, odnosno hepatitisa C.

Razlika u prosječnoj vrijednosti jetrenog enzima GGT između ispitanika s i bez bolesti jetre (39,86 vs. 22,89) pokazala se statistički značajna (P = 0,043), kao i razlika u prosječnoj vrijednosti ukupnog bilirubina u krvi (21,60 vs. 11,59; P = 0,0003).

Što se tiče navika ispitanika, u ispitnoj skupini 7 ispitanika (11,11 %) svakodnevno puši, dok ih 11 (17,46 %) svakodnevno konzumira alkoholna pića. U kontrolnoj skupini 11 ispitanika (17,46 %) je navelo kako svakodnevno puši cigarete, a 7 (11,11 %) konzumira alkohol. Između ispitivanih skupina nije bilo statistički značajne razlike po pitanju navika pušenja i konzumiranja alkoholnih pića (P = 0,312).

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako su prosječne vrijednosti ispitivanih jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina bile veće u ispitanika s OLP-om u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine, iako je statistički značajna razlika među skupinama postojala samo za vrijednosti ukupnog bilirubina.

U laboratorijskoj dijagnostici bolesti jetre najčešće se koriste testovi probira - određivanje katalitičke aktivnosti enzima AST, ALT i GGT te određivanje koncentracije bilirubina u serumu. Akutne i kronične bolesti jetre i žučnih vodova obično dovode do oslobađanja staničnih enzima u cirkulaciju te je njihova koncentracija u serumu povećana (23, 27).

Iako su do sada objavljena brojna istraživanja o povezanosti kroničnih bolesti jetre i OLP-a (44 – 47), ona do danas ostaje nepotpuno razjašnjena (48). Konidena i Pavani, kao i Chung i sur. u svojim su istraživanjima ukazali na povišene vrijednosti jetrenih transaminaza u oboljelih od OLP-a te na moguću povezanost OLP-a i kronične hepatitis C (HCV) virusne infekcije (49, 50). Ali i Suresh su također pokazali kako povišene transaminaze mogu biti povezane s razvojem OLP-a, iako zaključuju kako se povezanost OLP i HCV infekcije ne može dokazati (51). Bagan i sur. su objavili rezultate svog istraživanja u kojima navode povišene vrijednosti jetrenih transaminaza u 21,4 % ispitanika s OLP-om (52). Suprotno tome, Patil i sur. nisu dokazali postojanje značajne razlike u serumskim razinama ukupnog bilirubina i jetrenih enzima između ispitanika s i bez OLP-a te zaključuju kako u ispitanika s OLP-om nisu pronašli povećanu učestalost kronične bolesti jetre (53).

U našem su istraživanju četiri ispitanika (6,3 %) s OLP-om i jedan (1,6 %) ispitanik kontrolne skupine imali povišene vrijednosti AST-a. Jedan ispitanik (1,6 %) iz svake skupine imao je povišene vrijednosti ALT-a, a njih šest, također iz svake skupine, povišene vrijednosti GGT-a. Ukupni bilirubin bio je povišen u sedam ispitanika (11,1 %) s OLP-om i troje (4,8 %) ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

Anamnestički podatak o dijagnosticiranoj bolesti jetre dalo je šest ispitanika (9,5 %) s OLP-om; dvoje je navelo Gilbertovu bolest, dvoje ciste na jetri, te po jedan ispitanik hepatitis A, odnosno hepatitis C. Samo jedan ispitanik (1,6 %) iz kontrolne skupine naveo je prisutnost nealkoholne masne bolesti jetre.

Kronična upala može dovesti do promjena u profilu lipida. Hiperlipidemija kao najčešći oblik dislipidemije, očituje se povišenim vrijednostima kolesterola i triglicerida u krvi. U dva novija znanstvena istraživanja objavljeni su rezultati o prisutnosti dislipidemije u velikom

postotku ispitanika s kožnim lihen planusom (41, 42). Lopez-Jornet i sur. su također ukazali na učestalost dislipidemije u 58 % svojih ispitanika s OLP-om te statistički značajnu razliku u vrijednostima HDL-a između ispitanika s OLP-om i kontrolne skupine bez OLP-a (54). Krishnamoorthy i sur. su objavili rezultate istraživanja u kojima su razine ukupnog kolesterola i LDL-a bile značajno veće u oboljelih od OLP-a u odnosu na zdrave ispitanike (55). Ipak, Baykal i sur. nisu dokazali značajnu razliku u prisutnosti dislipidemije između osoba s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine (43). U našem istraživanju prosječne vrijednosti ukupnog kolesterola bile su jednake u obje ispitivane skupine, vrijednosti LDL-a i triglicerida bile su veće u ispitnoj nego u kontrolnoj skupini, dok su vrijednosti HDL-a bile manje u oboljelih od OLP-a. Za sva četiri ispitivana parametra lipidnog profila nije bilo statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima između ispitivanih skupina. Ipak, ako promatramo broj ispitanika u kojih su vrijednosti odstupale od referentnih intervala, on je bio veći u skupini ispitanika s OLP-om za sva četiri parametra lipidnog profila.

Narušeni profil lipida ubrzava proces ateroskleroze te u kombinaciji s ostalim čimbenicima rizika, kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje i pretilost, povećava KVR (55). Lopez-Jornet i sur. objavili su istraživanje u kojem su oboljeli od OLP-a imali povećan Castelli indeks (54). Prosječne vrijednosti Castelli indeksa 1 (omjer ukupnog kolesterola i HDL – kolesterola) i Castelli indeksa 2 (omjer LDL – kolesterola i HDL – kolesterola) bile su nešto veće u ispitanika s OLP-om, ali bez statistički značajne razlike među ispitivanim skupinama. Prosječna vrijednost Castelli indeksa 1 u zdravih osoba iznosi oko 3,5 ili manje (56), a Castelli indeksa 2 oko 3 i manje (57, 58). Povišen Castelli indeks 1 u ovom su istraživanju imala 34 ispitanika (53,9 %) s OLP-om i 31 ispitanik (49,2 %) kontrolne skupine, dok je Castelli indeks 2 bio povišen u 12 oboljelih (19,0 %) od OLP-a i 7 ispitanika (11,1 %) bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

Ukupni KVR određen je za svakog pojedinog ispitanika prema SCORE tablici koju preporučuje Europsko kardiološko društvo, uzimajući u obzir šest različitih čimbenika rizika (dob, spol, pušenje, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola).

Prosječna vrijednost dobi ispitanika bila je jednaka u obje ispitivane skupine (62 godine), a u obje skupine prevladavale su žene (85,7 % odn. 77,8 %), što je u skladu sa spoznajama kako je OLP bolest koja najčešće zahvaća žene srednje i starije životne dobi (59). Pušenje je važan

rizičan čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (60). Nešto manje pušača u ovom je istraživanju bilo među oboljelima od OLP-a (11,1 % vs. 17,5 %), ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Razlika nije bila značajna među skupinama ni u slučaju hipertenzije, koju je imalo 26 ispitanika (41,3 %) s OLP-om i 24 (38,1 %) ispitanika kontrolne skupine.

Više vrijednosti BMI također se povezuju s povećanim KVR-om (61). Prosječne vrijednosti BMI nisu se značajno razlikovale među ispitivanim skupinama u našem istraživanju.

Sumarno, izračunate vrijednosti KVR-a bile su slične u ispitanika obje skupine (4,08 vs. 3,67), bez statistički značajne razlike između oboljelih od OLP-a i osoba bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine. Ovi podatci o KVR-u u oboljelih od OLP-a su vrijedni s obzirom da pretraživanjem znanstvene literature nismo našli objavljene podatke o tome.

Uzimajući u obzir činjenicu da se šećerna bolest povezuje s razvojem OLP-a te također činjenicu kako šećerna bolest povećava rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti za dva do četiri puta (62), sve smo ispitanike pitali o eventualnom postojanju te bolesti prilikom uzimanja anamneze. Pet ispitanika (7,9 %) s OLP-om i troje (4,8 %) iz kontrolne skupine navelo je kako boluje od šećerne bolesti, što nije bila značajna razlika između tih skupina.

Svakako su potrebna daljnja istraživanja na većem uzorku kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje upotpunilo je dosadašnje spoznaje o vrijednostima jetrenih enzima, lipidnog profila i kardiovaskularnog rizika te o učestalosti bolesti jetre u oboljelih od OLP-a u usporedbi s ispitanicima bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.

Rezultati su pokazali kako:

1. Nije bilo značajne razlike u prosječnim vrijednostima ispitivanih jetrenih enzima u krvi (AST, ALT i GGT), parametara lipidnog profila (ukupni kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi), kao ni u prosječnim vrijednostima izračunatog KVR-a između oboljelih od OLP-a i ispitanika kontrolne skupine;
2. Prosječna vrijednost ukupnog bilirubina u krvi bila je značajno veća u ispitanika s OLP-om;
3. Postojala je značajno veća učestalost bolesti jetre u oboljelih od OLP-a;
4. Nije bilo značajne razlike među ispitivanim skupinama u učestalosti hipertenzije i šećerne bolesti, kao ni u navikama svakodnevnog uživanja cigareta i alkoholnih pića.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Scully C, e1-Kom M. Lichen planus: review update on pathogenesis. J Oral Pathol 1985;14:413-58.
2. Bermejo A, Bermejo MD, Roman P, Botella R, Bagan VJ. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;69:209-16.
3. Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:593-619.
4. Silverman S Jr. Lichen planus. Curr Opin Dent 1991;1:769-72.
5. Tyldeska WR. Oral lichen planus. Br J Oral Surg 1974;187-206.
6. Mignogna MD, LoMuzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamos cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5 – year experience. Oral Oncol 2001;37:262-7.
7. Biočina – Lukenda D. Oralni lihen ruber I. Etiologija i patogeneza. Acta Stomatol Croat 2002;36:451-73.
8. Ognjenović M, Karelović D, Cekić – Arambašin A, Tadin I, Vrebalov – Cindro V. Oral lichen planus and HLA DR. Coll Antropol 1998;22:97-101.
9. Ostan PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral lichen planus in connect with amalgam fillings: a clinical, histologic and immunohistocemical study. Scand J Dent Res 1994;102:172-9.
10. Damm DD, Fantasia JE. Radiating white lesion of ventral surface of the tongue. Gen Dent 1993;41:26.
11. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
12. Scully C, Epstein J, Porter S, Cox M. Viruses and chronic disorders involving the human oral mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:537-44.
13. Jontell M, Watts S, Wallstrom M, Levin L, Stoberg K. Human papilloma virus in erossive oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1990;19:273-7.
14. Andreasen JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;25:31-42.
15. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus: a prospective follow up study of 611 patients. J Oral Pathol 1988;17:213-8.
16. Zegarelli DJ, Sabbagh E. Relative incidence of intraoral pemphigus vulgaris, mucous membrane pemphigoid and lichen planus. Ann Dent 1989;48:5-7.

17. McClatchy KD, Silverman S Jr, Hansen LS. Studies on oral lichen planus III: clinical and histologic correlations in 213 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975;39:122-7.
18. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Rosing K, Pedersen AML. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. BMC Oral Health 2017;17:103.
19. Boisnic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Charpentier Y. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: Diagnostic and pathophysiologic aspects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:462-5.
20. Castellanos JL. Gingival disorders of immune origin. Medicina Oral 2002;7:271-83.
21. Gorsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:52-5.
22. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986;62:393-6.
23. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis and Monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-68.
24. Dufour DR. Gender related differences in liver function and integrity tests. Clin Chem 1998;44:37.
25. Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajin J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. Hepatology 1999;28:1724-5.
26. Lothar T. Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assesment of Clinical Laboratory Results. 1st ed. Frankfurt/Main, Germany: TH – Books; 1998.
27. Berk PD, Noyer C. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. Sem Liver Dis 1994;14:346-55.
28. Tani-ichi S, Maruyama K, Kondo N, Nagafuku M, Kabayama K, Inokuchi J, et al. Structure and function of lipid rafts in human activated T cells. Int Immunol 2005;17:749-58.
29. Garg D, Sunil MK, Singh PP, Singla N, Rani SR, Kaur B. Serum lipid profile in oral precancer and cancer: a diagnostic or prognostic marker? JIOH 2014;6:33-9.
30. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. Clin Nutr 2005;24:16-31.

31. Grundy SM. Atlas of lipid disorders. 1st ed. New York: Gower Medical Publishing; 1990.
32. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathways for cholesterol homeostasis. Science 1986;232:34-47.
33. Lee RS, Hatch RT. Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. J Lab Clin Med 1963;61:518-28.
34. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low-density lipoprotein production. Curr opin Lipidol 1997;8:146-53.
35. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Naprijed; 1991.
36. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D i sur. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. Trends Cardiovasc Med 2001;11:155-61.
37. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1988;8:737-41.
38. Vergeer M, Holenboom AG, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? J Lipid Res 2010;51:2058-73.
39. World Health Organisation. Prevention of Cardiovascular Disease Programme. Geneva: World Health Organization; 2006.
40. Conroy RM, Pyöräläb K, Fitzgerald AP, Sansc S, Menottid A, De Backere G et al. and on behalf of the SCORE project group 1. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
41. Dreiher J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. Br J Dermatol 2009;161:626-9.
42. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. Am J Med 2011;124:543-8.
43. Baykal L, Arica DA, Yayli S, Orem A, Bahadir S, Altun E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. Am J Clin Dermatol 2015;16:439-45.
44. Bokor-Bratic M. Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia. Oral Dis 2004;10:283-6.

45. van der Meij EH, van der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from The Netherlands. J Oral Pathol Med 2000;29:255-8.
46. Song J, Zhang Z, Ji X, Su S, Liu X, Xu S, et al. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016;21:161-8.
47. Remmerbach TW, Liese J, Krause S, Schiefke I, Schiefke F, Maier M, et al. No association of oral lichen planus and hepatitis C virus infection in central Germany. Clin Oral Investig 2016;20:193-7.
48. Figueiredo LC, Carrilho FJ, de Andrage HF, Migliari DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. Oral Dis 2002;8:42-6.
49. Konidena A, Pavani BV. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus. Niger J Clin Pract 2011;14:228-31.
50. Chung CH, Yang YH, Chang TT, Shieh DB, Liu SY, Shieh TY. Relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in southern Taiwan. Kaohsiung J Med 2004;20:151-9.
51. Ali AA, Suresh CS. Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus. J Oral Pathol Med 2007;36:604-8.
52. Bagan JV, Aguirre JM, del Olmo JA, Milian A, Penarrocha M, Rodrigo JM, et al. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:337-42.
53. Patil S, Khandelwal S, Rahman F, Kaswan S, Tipu S. Epidemiological relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in an Indian population. Oral Health Dent Manag 2012;11:199-205.
54. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodriguez-Martines MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. Am J Clin Dermatol 2012;13:399-404.
55. Krishnamoorthy B, Gn S, N SM, M BS, Garlapati K. Lipid profile and metabolic syndrome status in patients with oral lichen planus, oral lichenoid reaction and healthy individuals attending a dental college in northern India - a descriptive study. JCDR 2014;8:92-5.
56. Reddy Kilim S, Chandala SR. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. JCDR 2013;7:1596-8.

57. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation 1983;67:730-4.
58. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986;256:2835-8.
59. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med 2002;13:350-65.
60. Ghannem H, Harrabi I, Ben Abdelaziz A, Gaha R, Mrizak N. Clustering of cardiovascular risk factors among obese urban schoolchildren in Sousse, Tunisia. East Mediterr Health 2003;9:70-7.
61. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD, Backer GD, Ducimetiere P, Jousilahti P, et al. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:731-42.
62. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA 2004;292:2495-9.

8. SAŽETAK

Ciljevi:

Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati postoji li razlika u vrijednostima jetrenih enzima i ukupnog bilirubina, lipidnog profila te izračunatog kardiovaskularnog rizika između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.

Materijal i metode:

Anamnestički su od svakog ispitanika (n = 126) uzeti podatci o dobi, spolu, navici svakodnevnog pušenja cigareta i konzumiranja alkohola, prisutnosti bolesti jetre i šećerne bolesti. Izmjerene su im tjelesna težina i visina za izračun indeksa tjelesne mase te im je izmjeren krvni tlak. Uzorci krvi izvađeni su svakom od ispitanika kako bi se odredile vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL – kolesterola, LDL – kolesterola i triglicerida kao dijela lipidnog profila te vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) i ukupnog bilirubina.

Kardiovaskularni rizik ispitanika određen je prema SCORE tablici koju preporučuje Europsko kardiološko društvo, a obuhvaća šest čimbenika rizika: dob, spol, pušenje, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (mmHg), ukupnog kolesterola (mmol/L) i HDL - kolesterola (mmol/L).

Ispitnu skupinu činila su 63 ispitanika s dijagnozom OLP-a, a kontrolnu skupinu činila su 63 ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

Rezultati:

Prosječna vrijednost ukupnog bilirubina bila je statistički značajno veća (P = 0,04) u oboljelih od OLP-a, kao i učestalost bolesti jetre (P = 0,04). Svi parametri lipidnog profila bili su povišeni u većem broju ispitanika s OLP-om nego ispitanika kontrolne skupine, ali razlika nije bila statistički značajna. Prosječne vrijednosti izračunatog kardiovaskularnog rizika bile su slične u obje ispitivane skupine.

Zaključci:

Bolesti jetre spominju se kao mogući etiološki čimbenik u razvoju OLP-a, ali točan mehanizam povezanosti ove dvije bolesti i dalje ostaje nepoznanica. Svakako su potrebna buduća istraživanja na većem uzorku kako bi se utvrdila njihova povezanost. Buduća istraživanja o lipidnom profilu i kardiovaskularnom riziku u oboljelih od OLP-a također su potrebna kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja.

9. SUMMARY

Diploma thesis title:

Liver enzyme levels, lipid profiles and cardiovascular risk in patient with oral lichen planus

Objectives:

The aims of this study were to investigate the liver enzymes, bilirubin serum levels, lipid profile, and cardiovascular risk in patients with oral lichen planus (OLP) compared to control subjects.

Materials and Methods:

Patient medical data (OLP and control group) included age, gender, smoking status, alcohol consumption, the existence of liver diseases, and diabetes mellitus. Height and weight were measured using a stadiometer and a balance beam scale to calculated body mass index. Also blood pressure measurements were performed for each patient. Fasting blood samples were obtained for each study participant (n = 126) to determine total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and triglycerides serum levels as part of routine lipid profile, as well as levels aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyl transpeptidase and total bilirubin.

Cardiovascular risk was calculated for each patient according to the European society of cardiology low cardiovascular risk chart based on gender, age, smoking status, systolic blood pressure, total cholesterol, and HDL-c.

The subjects for the control group (n = 63) were recruited from a pool of healthy subjects whose clinical examinations showed no signs of any oral lesions.

Results:

We found significantly higher total bilirubin levels (P=0.04) and a higher incidence of liver disease (P=0.04) in OLP patients compared to the control subjects. All tested lipid profile parameters were elevated in more OLP patients than control subjects but without statistically significant differences. The mean values of calculated cardiovascular risk were similar in the experimental and control groups.

Conclusions:

The exact mechanism that exists between the association of chronic liver disease and OLP still remains unclear, and further studies involving a larger number of patients are required to validate this association. Further research on lipid levels and cardiovascular risk in OLP are also required to establish the findings of this study.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Tomislav Radić

Datum rođenja: 09. travnja 1992., Split

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Doverska 30, Split

E-mail: tomo_1992@yahoo.com

Obrazovanje:

- 1999. – 2007. Osnovna škola „Mertojak“, Split
- 2007. - 2011. II. gimnazija, Split
- 2011. – 2017. Studij dentalne medicine, Medicinski fakultet Split

Strani jezici:

- Engleski
- Talijanski

Aktivnosti:

- Aktivni sudionik na kongresu „Hrvatski dani dječje stomatologije 2016.“ s oralnom prezentacijom rada „Analiza utjecaja pH zubnih pasti s različitim koncentracijama fluora na prevenciju demineralizacije cakline“; Zagreb, prosinac 2016.
- Sudionik na međunarodnom kongresu „Gastro Update“ s poster prezentacijom rada „Liver enzyme levels, lipid profile and cardiovascular risk in patients with oral lichen planus“; Beč, travanj 2017.