

# Učestalost bolesti štitnjače u oboljelih od oralnog lichen rubera

---

Žalac, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:923424>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Žalac**

**UČESTALOST BOLESTI ŠTITNJAČE U  
OBOLJELIH OD ORALNOG LICHEN RUBERA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./23.**

**Mentor:**

**prof.prim.dr.sc. Dolores Biočina Lukenda, dr. med. dent.**

**Split, Srpanj 2023.**

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija .....	2
1.1.2. Etiologija.....	2
1.1.3. Klinička slika .....	3
1.1.4. Dijagnoza.....	4
1.1.5. Diferencijalna dijagnoza .....	5
1.1.6. Terapija .....	5
<b>1.2. Štitnjača</b> .....	7
1.2.1. Građa štitnjače .....	7
1.2.2. Uloga štitnjače .....	7
1.2.3. Bolesti štitnjače .....	8
1.2.4. Oralni lichen ruber i bolesti štitnjače .....	11
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	12
<b>2.1. Hipoteza</b> .....	13
<b>3. MATERIJALI, METODE I USTROJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	14
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	15
<b>3.2. Prikupljanje podataka</b> .....	15
<b>3.3. Serološke pretrage</b> .....	16
<b>3.4. Statistička obrada podataka</b> .....	16
<b>4. REZULTATI</b> .....	17
<b>4.1. Spol i dob</b> .....	18
<b>4.2. Oblik oralnog lichen rubera</b> .....	18
<b>4.3. Vrijednosti TSH, T3 i T4</b> .....	20
<b>4.4. Vrijednosti antiTPO i antiTg</b> .....	21
<b>4.5. Učestalost bolesti štitnjače</b> .....	22
<b>5. RASPRAVA</b> .....	24
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	27
<b>7. LITERATURA</b> .....	29
<b>8. SAŽETAK</b> .....	31
<b>9. SUMMARY</b> .....	33
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	35

## ZAHVALA

*Dragoj mentorici, prof.prim.dr.sc. Dolores Biočina Lukenda zahvaljujem na strpljenju, izdvojenom vremenu i stručnim savjetima za vrijeme izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima. Hvala Vam što ste mi bili neizmjerena podrška i potpora tijekom svih mojih godina školovanja.*

*Hvala mom Josipu na strpljenju i podršci na mom akademskom putu.*

Popis kratica korištenih u diplomskom radu:

OLR – oralni lichen ruber

HLA – humani leukocitni antigen

GVHD – bolest presatka protiv primatelja

PUVA – psoralen plus UVA

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

TRH – tireotropni otpuštajući hormon

antiTg – antitijela na tireoglobulin

antiTPO – antitijela na tireoidnu peroksidazu

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin



## **1. UVOD**

## **1.1. Oralni lichen ruber**

### **1.1.1. Definicija i epidemiologija**

Oralni lichen ruber (OLR) kronična je mukokutana autoimuna bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije. Bolest se može očitovati kožnim i/ili oralnim promjenama koje izgledom variraju od keratotičnih do eritematoznih i ulceroznih lezija. Učestalost OLR-a kreće se između 0,1 i 2,2%. Prevalencija pojavljivanja bolesti isključivo s kožnim promjenama kreće se od 0,9 do 1,2% dok se pojavljivanje isključivo oralnih lezija primjećuje u 0,1 do 2,2%. Kožne i oralne promjene mogu se pojavljivati i istodobno.

OLR je rasprostranjen po cijelom svijetu te jednako pogađa pripadnike svih rasa. Ona zahvaća prije svega osobe srednje i starije životne dobi. Češće obolijevaju žene te je omjer dijagnoza 3:1 u korist žena nasuprot muškarcima. (1, 2)

### **1.1.2. Etiologija**

Pravi uzrok OLR još uvijek je nejasan. (2) Navode se brojni mogući etiološki čimbenici no najvjerojatnije je riječ o više njih čija interakcija može potaknuti slijed zbivanja koja kao posljedicu ima nastanak te bolesti. (1)

Povezanost lichen s autoimunskim bolestima, poput primarne bilijarne ciroze, kroničnog agresivnog hepatitisa, infekcije virusom hepatitisa C, ulceroznog kolitisa, mijastenije gravis i timoma, podržava mišljenje o autoimunosnoj patogenezi. (3) OLR se također može pojaviti i u sklopu reumatoidnog artritisa, Sjögrenova sindroma, sarkoidoze, skleroderme, vitiliga i hipogamaglobulinemija.

Ispitivanja HLA i genetske predispozicije upućuju na njihovu moguću pozadinu u nastanku OLR-a. Ispitivanjem na hrvatskoj populaciji utvrđeno je kako se uz pojavi oralnog lichen rubera najčešće povezuju HLA antigeni: Aw19, A28, B15, B18, HLA-DR3 i HLA-DR4.

Također epidemiološkim istraživanjima na hrvatskoj populaciji potvrđena je i diabetes melitus kao bitan čimbenik u nastanku OLR-a.



Pojava ORL-a povezuje se i s brojnim drugim stanjima kao što su ulcerozni kolitis, Chronova bolest, glomerulonefritis, dok se ne smiju zanemariti niti psihogeni čimbenici.

Provokaciju nastanka OLR-a mogu izazvati neki od lijekova (tiazidi, diuretici, penicilamini, salicilna kiselina, fenotiazini, litij, lorazepam, ketokonazol, streptomicini, levamizol), kao i kombinacija pojedinih, iako se danas smatra kako takve pojave zapravo samo lihenoidne reakcije koje je klinički i patohistološki teško razlikovati od klasične slike OLR-a. Slične lihenoidne reakcije moguće su i na pojedine komponente dentalnih materijala. (1)

### 1.1.3. Klinička slika

#### 1.1.3.1. Oralne promjene

OLR se može pojaviti na bilo kojem dijelu sluznice usne šupljine te je najčešće mjesto pojave sluznica obraza. Može biti udružen s bolom ili nelagodnom, posebno kod buloznih, atrofičnih i erozivnih oblika, što pak remeti funkciju usta i kakvoću života. (2)

Klinički je opisano šest oblika oralnog lichenusa:

- a) **Retikularni oblik** koji je najčešći i najprepoznatljiviji oblik OLR-a. Pojavljuje se u obliku Wickhamovih strija, bijelim papulama koje stapanjem stvaraju crte, ili prstenaste lezije. Najčešće zahvaća sluznicu obraza obostrano i jezik.
- b) **Erozivni ili ulcerozni oblik**, drugi po redu najučestaliji, obilježen manjim ili većim erozijama s pojedinim papulama ili crtama na rubovima.
- c) **Atrofični oblik**, manje učestao i obično posljedica erozivnog oblika, obilježen atrofijom epitela. Najčešće se pojavljuje na dorzumu jezika te je za njega karakteristično da nakon smirivanja akutne faze bolesti nema regeneracije papila jezika, nego on i dalje ostaje atrofičan.
- d) **Plakozni oblik**, također rijedak, ima izgled dobro ograničenog plaka, a posljedica je stapanja hiperkeratotičnih papula.
- e) **Papularni oblik**, karakteriziran pojavom sitnih bijelih uzdignutih lezija na dobro keratiniziranoj sluznici, dimenzija 0,5 do 1 cm

- f) **Bulozni oblik** koji je rijedak, a obilježen je stvaranjem bula različite veličine, koje pucaju ostavljajući bolne vrijedove. Iz istog se razloga susreću samo kod 2% oboljelih. (1, 2, 3)

### 1.1.3.2. Ostale promjene

Kožni oblik OLR pojavljuje se u obliku ljubičastih i poligonalnih papula koje svrbe, a pojavljuju se na fleksornim stranama podlaktice, koljena, bedra i sakralnog područja.

Pronalaženje ovakvih promjena na vlasištu naziva se planopilaris.

Vulvovaginalno – gingivalni sindrom smatra se podvrstom OLR. Karakterizirana je erozijama i deskvamacijama gingive, vagine i vulve.

Nokti zahvaćeni oralnim lichen ruberom pokazivali su ožiljke na matrici nokta, uz naknadno uništavanje ploče nokta.

Osim navedenog oralni lichen ruber zajedno s diabetesom melitusom i hipertenzijom naziva se Grispanov sindrom. (9)

### 1.1.4. Dijagnoza

Nezaobilazna je detaljna obrada pacijenata s dijagnozom OLR-a usmjerena na dijagnostički trijas: anamnezu, kliničke i patohistološke parametre.

Iz anamneze dobivamo podatke o načinu života, sistemskim bolestima i utjecaju ostalih antigena koji bi mogli imati ulogu etiološkog čimbenika u patogenetskom mehanizmu OLR-a.

Postavljanju kliničke dijagnoze uz utvrđivanje pojedinih oblika lichen doprinosi poznavanje parametara kao što su stupanj upale, hiperkeratoze i veličina lezije. Postavljena klinička dijagnoza potvrđuje se isključivo na temelju patohistološke dijagnoze. (1)

Patohistološke osobitosti oralnog lichen rubera su:

- područja hiperparakeratoze / hiperortoparakeratoze, uz koje se često pronalaze zadebljali sloj stratuma granulozuma i izdanci lamine proprije prema epitelu („zupci pile“)
- likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja stanica te koloidna tjelešca nastala od tih istih propalih stanica, a koja s vremenom prelaze u filamentozna tjelešca Civatte bodies

- guste nakupine limfocita ispod bazalne membrane u obliku vrpce infiltrane pretežito limfocitima T

Uz patohistološku obradu ponekad je uputno učiniti i imunofluorescentne pretrage jer se njima uočuju brojna obilježja koja se ne vide histološkom obradom bojenjem tkiva hemtoksilin-eozinom. Direktnom imunofluorescencijom prikazuje se u 90 do 100% slučajeva nepravilna vrpčasta nakupina fibriogen u zoni bazalne membrane. Također se mogu uočiti citoidna tjelešca u papili epitela ili peribazalnom području sluznice. Njihova grupiranost u grozdove upućuje na OLR. (1,2)

### **1.1.5. Diferencijalna dijagnoza**

Prilikom postavljanja dijagnoze oralnog lichen rubera potrebno je isključiti niz drugih lezija sličnih lezija.

Lihenoidne reakcije uzrokovane lijekovima (također njihovim kombinacijama) i dentalnim materijalima klinički i histološki slične OLR-u no prije svega su alergijske ili toksične reakcije na pojedine komponente. U ovim slučajevima simptomi se povlače uklanjanjem istih.

Također u diferencijalnu dijagnozu lupus erytheratosus, kronični ulcerosi stomatitis, eritroplakiju, erythemu multiforme, pemfigoid, pemfigus, leukoplakiju, reakciju GVHD, kandidijazu, karcinom pločastih stanica itd.(2,3)

### **1.1.6. Terapija**

Kod liječenja oralnog lichen rubera ne postoji specifična terapija. Ona, zapravo, u početnim oblicima (poput retikularnog), ako nema pojave simptoma, nije niti potrebna. (9,10)

Pri pojavljivanju simptoma poput boli i žarenja prva linija terapije je primjena kortikosteroida. Kortikosteroidi djeluju na način da suprimiraju upalu i tijekom potaknute autodestruktivne reakcije. (1, 10) Lokalno se najčešće primjenjuju 0,05%-tni fluocinolon i 0,05%-tni klobetazol u obliku masti ili gela za lokalnu upotrebu. Nanose se svakodnevno na lezije štapićima s vatom, u obliku zavoja gaze (najčešće kod obraza) ili okluzivne udlage (na gingivu). (2)

Kod opsežnih oblika OLR - a mogu se koristiti i vodice za ispiranje usta na bazi betametazon natrij fosfata ili klobetazol propionata. Njihova rijetka negativna strana kod ove vrste primjene je moguća sistemska apsorpcija i supresija rada osi hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Ipak, česta nuspojava lokalne upotrebe kortikosteroida je infekcija gljivicama roda *Candida* i pojava akutne pseudomembranozne kandidijaze koja se prevenira antifungikom (mikonatol gel) ili vodicama za ispiranje na bazi klorheksidina. (2, 10)

Sustavna primjena kortikosteroida indicirana je kod kratkoročnog liječenja pogoršanja OLP – a te kod slučajeva koji ne odgovaraju na lokalno liječenje. Provodi se terapija prednizonom u dozi od 40 do 80 mg na dan kroz manje od 10 dana. Vrijeme, način doziranja i završetak liječenja određuje se pojedinačno za svakog pacijenta na temelju općeg stanja, težine bolesti te prethodnog odgovora na terapiju. (2)

U kombinaciji s kortikosteroidima koriste se i retinoidi, lokalno i sistemski. To su najčešće  $\beta$ -all-trans retinoična kiselina, vitamin a, etretinat i izotretionin. Lokalna primjena retinoida u obliku kreme ili gela dovodi do smanjenja retikularnih i pločastih lezija, no njihovim ukidanjem lezije se vraćaju već nakon 2 do 5 tjedana. Sustavna primjena ne preporučuje zbog brojnih nuspojava koje mogu izazvati (heilitis, oštećenje jetre, teratogeni učinak). Novi lijek za sustavnu primjenu, temaroten, učinkovit je u liječenju OLR – a i nema većih nuspojava osim blagog porasta enzima jetre. (2, 10)

Od novijih vrsta liječenja testirani su PUVA i terapija laserom. PUVA ili fotokemoterapija koja koristi 8-metoksipsoralen i dugovalno UV zračenje koristi se kod kožnih oblika OLR – a. Zbog brojnih nuspojava, pa i mogućeg onkogenog potencijala, potrebna su daljnja istraživanja. Za razliku od PUVA terapije, terapija laserom pokazuje bolje rezultate. U istraživanjima se koristio CO2 laser. Nakon njegova korištenja nisu postojale poteškoće pri zarastanju rana koje bi potpuno epitelizirale kroz 3 tjedna. CO2 laser se može smatrati izborom kada terapija kortikosteroidima ne pokazuje napredovanje. Prema nekim istraživačima može se uzeti u obzir i kao prva linija terapije. (10)

## 1.2. Štitnjača

### 1.2.1. Građa štitnjače

Štitnjača je endokrina žlijezda, smještena neposredno ispod grkljana te ispred i obostrano od dušnika, koja u odrasloj dobi postiže masu od 15 do 20 grama. Dva najvažnija hormona koje ona izlučuje su trijodtironin i tiroksin. Žlijezda je folikularne građe. Unutrašnjost svakog od mnogobrojnih folikula obložena je kubičnim epitelnim stanicama koje izlučuju koloid, sekret kojim su ispunjeni folikuli. Glavi sastojak koloida je veliki glikoprotein tireoglobulin koji sadržava hormone štitnjače. Stvoreni sekret mora se kroz folikularni epitel apsorbirati u krv prije nego što počne djelovati u organizmu. Također štitnjača sadrži i stanice C kojima se izlučuje još jedan od hormona štitnjače, kalcitonin. Štitnjača je dobro prokrvljena žlijezda budući da u jednoj minuti kroz nju protječe pet puta veći volumen od same mase žlijezde. (4)

### 1.2.2. Uloga štitnjače

Opći je učinak hormona štitnjače poticanje prepisivanja velikog broja gena u jezgri. Receptori za hormone štitnjače pričvršćeni su za lance DNA ili su smješteni u njihovoj neposrednoj blizini. Vezanjem hormona štitnjače za receptore oni se aktiviraju te započinju proces prepisivanja. Potom nastaje veliki broj različitih vrsta glasničke RNA, a kroz nekoliko minuta ili sati uslijedi prevođenje RNA na citoplazmatskim ribosomima te sinteza stotine vrsta unutarstaničnih bjelančevina. Ipak, čini se kako u stanicama hormoni štitnjače djeluju i bez posredovanja gena. Neki učinci hormona štitnjače nastaju unutar nekoliko minuta, što je prebrzo da bi se moglo objasniti promjenama u sintezi bjelančevina. Takva djelovanja opisana su u različitim tkivima kao što su srce, hipofiza i masno tkivo.

Bitna je uloga hormona štitnjače u metaboličkoj aktivnosti i rastu. Oni povećavaju metaboličke aktivnosti gotovo svih tkiva u tijelu. Lučenjem velike količine hormona bazalni se metabolizam može povećati i 60 do 100% iznad normalne vrijednosti. Pritom se znatno povećava iskorištavanje hranjivih tvari za dobivanje energije. Pospješuju se gotovo svi oblici metabolizma ugljikohidrata i masti, potiče se sinteza ali i razgradnja proteina. Uz navedeni povećani intenzitet

bazalnog metabolizma dolazi do smanjenja tjelesne mase, no ne nužno. Hormoni štitnjače povećavaju apetit koji može nadvladati promjenu intenziteta metabolizma. Također, intenzitet metabolizma utječe na potrošnju kisika u stanicama te tako ima utjecaj na kardiovaskularni sustav. Unutar istog dolazi do vazodilatacije krvnih žila, povećanog protoka krvi, srčanog minutnog volumena, srčane frekvencije i same srčane kontrakcije. Potrošnja kisika utječe i na disanje, povećavajući njegovu frekvenciju i dubinu.

U djece i mladih ljudi veliki je utjecaj hormona štitnjače na tjelesni rast, pritom je bitno istaknuti poremećaj izlučivanja istih. Uslijed hipotireoze rast će biti usporen. Nasuprot toga, u hipertireozu rast će biti ubrzan no zbog brzog sazrijevanja i zatvaranja epifiza rast kraće traje pa je i konačna visina u odrasloj dobi manja. Uz tjelesni rast hormoni štitnjače imaju veliki utjecaj na rast i razvoj mozga za vrijeme fetalnog razvoja i u prvih nekoliko godina poslije rođenja. Ako fetus ne luči dostatne količine hormona štitnjače, znatno je usporen rast i razvoj mozga, prije i nakon rođenja. Ne primijeni li sespecifično liječenje hormonima štitnjače unutar nekoliko dana ili tjedana po rođenju, dijete će ostati mentalni zaostalo cijelog života.

Uz sve navedeno, štitnjača svojim hormonima regulira mnoge tjelesne funkcije. Pokretljivost probavnog sustava, utjecaj na mišiće (uz izazivanje mišićnog tremora), središnji živčani sustav, ostale endokrine žlijezde pa čak i spavanje. (4)

### **1.2.3. Bolesti štitnjače**

#### **1.2.3.1. Hipotireoza**

Hipotireoza je stanje hipometabolizma izazvano smanjenim stvaranjem, izlučivanjem i djelovanjem hormona štitnjače na stanice. Najčešći je poremećaj funkcije štitnjače s nešto većom prevalencijom u žena od 1 do 2% te oko 0,2% u muškaraca. (7,8)

S obzirom na vrijeme nastanka, hipotireoza može biti prirođena ili stečena. S obzirom na razinu endokrine funkcije, može biti primarna ili sekundarna, dok uzimajući u obzir težinu poremećaja, može biti supklinička ili klinički izražena. (8)

Prirođena (konatalna) hipotireoza može biti uzrokovana poremećajima embriogeneze štitnjače (85%), nasljednim poremećajima metabolizma hormona štitnjače (10 – 15%) te u iznimno

rijetkim slučajevima poremećajima razvoja na razini hipofize/ hipotalamusa ili biosinteze TSH. Probir na konatalnu hipotireozu provodi se već u rodilištu određivanjem TSH-a iz kapi krvi novorođenčeta. Ranim otkrivanjem i liječenjem izbjegavaju se negativne posljedice hipotireoze na rast i razvoj djeteta. (7) Tijekom prošlosti u pojedinim dijelovima Europe, Azije i Afrike postojao je teški nedostatak joda koji je bio vodeći uzrok hipotireoze. Takva situacija nije strana niti našem području. Nakon uvedene profilakse jodiranja soli 1953. i 1966. područje Hrvatske uspjelo je riješiti ovaj javnozdravstveni problem. (8)

Stečena hipotireoza nastaje nakon primjene antitireoidnih lijekova od kojih je danas najistaknutiji antiaritmik amiodaron. Navode se još karbimazol, matimazol, propiltiouracil koji rezultiraju ijtrogenom hipotireozom te perklorat i tiocijanat koji onemogućuju unos joda u štitnjaču. Stečena hipotireoza također se pronalazi i nakon oštećenja štitnjače operacijom, kao posljedica vanjskog zračenja malignih bolesti vrata i postablacijski nakon primjene radioaktivnog joda u liječenju hipertireoze, toksičnog adenoma ili višečvoraste toksične guše. (7)

S obzirom na razinu endokrine funkcije postoje razni uzroci primarne i sekundarne hipotireoze. Primarna hipotireoza autoimune je prirode, posljedica promjena u štitnjači koju prati povišen TSH. Sekundarna hipotireoza javlja se kad hipotalamus luči premalo TRH ili kad hipofiza luči premalo TSH. (8)

### **1.2.3.2. Hipertireoza**

Hipertireoza označava povećanu sintezu, izlučivanje i sjelovaje hormona štitnjače. Kao širi pojam, koji se često izjednačuje s hipotireozom, ističe se tireotoksikoza koja obuhvaća i druge razloge povišene razine hormona štitnjače u krvi. Razlog tome može biti posljedica upalno-destruktivnih bolesti štitnjače ili unošenje egzogenog tiroksina.

Najčešća je autoimunosna etiologija hipotireoidizma. Kao najčešća autoimunosna bolest navodi se Gravesova (Basedovljeva) bolest. Karakterizira je hipertofija i hiperplazija štitnjače, poseban oblik oftalmopatije i dermatopatije. Druga česta autoimunosna bolest štitnjače je Hashimotov tireoiditis kod koje je češća hipotireoza, no može biti praćena i hipertireozom.

Bolesti autonomije štitnjače koje izazivaju hipertireozu su difuzna autonomna hipertireoza, toksični adenom, toksična višečvorasta guša.

Među ostalim rjeđim uzrocima navode se karcinom štitnjače, subakutni tireoiditis i medikamentozna hipertireoza. (7)

### **1.2.3.3. Idiopatska guša (struma)**

Povećanje štitne žlijezde, slično endemskoj guši uzokovanoj nedostatnim unosom joda, može se razviti i kod osoba koje unose dostatne količine joda u organizam. Točan uzrok ovog povećanja nije poznat. Pronalaze se simptomi blage upale žlijezde za koju se pretpostavlja da uzrokuje blagu hipotireozu, zbog koje se povećava lučenje TSH, a zbog toga pak sve više rastu dijelovi štitnjače koji nisu zahvaćeni upalnim procesom. Time se objašnjava čvorasti izgled žlijezde: neki dijelovi žlijezde rastu dok druge dijelove razara upala. U nekih bolesnika s navedenom bolesti poremećeni su enzimski sustavi u štitnjači potrebni za sintezu hormona, a to su: manjkavost mehanizma hvatanja jodida, manjkavost sustava peroksidaze, manjkavost udruživanja jodiranih tirozina u molekuli tireoglobulina ta manjkavost enzima dejodaze.

Strumogene tvari (koje uzrokuju gušavost) pronađene su i u nekim vrstama hrane, npr. repi i kupusu. One djeluju antitireoidno te uzrokuju povećanje štitnjače povećanom stimulacijom TSH-om. (4)

### **1.2.3.4. Karcinom štitnjače**

Karcinom štitnjače je malignitet parenhimalnih stanica štitnjače koji bilježi porast incidencija na svjetskoj razini. Klinički prikaz ovog maligniteta je visoko varijabilan, od sporo progredirajućeg do agresivnog oblika s visokom stopom mortaliteta. Karcinom štitnjače čini 1 do 4% svih maligniteta u svijetu te je češći u žena, u omjeru 3:1 za žene u odnosu na muškarce.

Prema stanicama od kojih su nastali, karcinome štitnjače dijelimo na papilarni karcinom, folikularni karcinom i karcinom Hurthle stanica, nastale od folikularnih stanica, te medularni karcinom nastao od parafolikularnih stanica. Porast incidencije papilarnog karcinoma štitnjače pripisuje se sve ranijoj detekciji.



#### **1.2.4. Oralni lichen ruber i bolesti štitnjače**

Prva poveznica između bolesti štitnjače i oralnog lichen rubera pronađena je tijekom prikaza slučaja 1994. godine te je provedeno više istraživanja tražeći ovu korelaciju. Jedno od istraživanja pokazalo je kod pacijenata s OLR - om povećanu prevalenciju bolesti štitnjače, pogotovo hipotireoidizma, u odnosu na kontrolnu skupinu. Prijašnja istraživanja pokazala su također prisutnost antitijela na tireoglobulin (antiTg) i tireoidna mikrosomalna antitijela (još zvana i antiTPO ili antitijela na tireoidnu peroksidazu) u serumu pacijenata s oralnim lichen ruberom. Može se pretpostaviti kako bolesti štitnjače imaju ulogu u patogenezi OLR – a, ili da je OLR klinička manifestacija bolesti štitnjače. Kako bi se potvrdila ova pretpostavka potrebno je provesti više istraživanja. (11, 12, 13)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovoga istraživanja bio je:

Utvrđiti učestalost bolesti štitnjače kod oboljelih od oralnog lichen rubera.

Specifični ciljevi bili su utvrditi učestalost povišenih vrijednosti TSH, T3 i T4 te učestalost pozitivnog nalaza antiTPO i antiTg kod osoba s oralnim lichen ruberom.

## **2.1. Hipoteza**

1. Kod osoba s oralnim lichen ruberom mogu se pronaći povišene vrijednosti TSH, T3 i T4.
2. Osobe s oralnim lichen ruberom imaju pozitivan antiTPO i antiTG.
3. Kod osoba s oralnim lichen ruberom velika je učestalost bolesti štitnjače.

### **3. MATERIJALI, METODE I USTROJ ISTRAŽIVANJA**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u ambulanti za oralnu medicinu na Stomatološkoj poliklinici Split te na Katedri za Oralnu medicinu i parodontologiju Medicinskog Fakulteta u Splitu između siječnja i ožujka 2023. godine. Za ovo istraživanje dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog Fakulteta u Splitu Klasa : 500-01/22-01 /01 Ur. br. : 2181-149A-01/22-1.

Prigodni uzorak činili su ispitanici koji su došli u ambulantu oralne medicine Odjela za oralnu medicinu i patologiju Stomatološke poliklinike Split od siječnja do ožujka 2023. godine, a kojima je u prethodnom vremenu kliničkim pregledom specijaliste oralne medicine i patohistološkom analizom dokazan oralni lichen planus. Ispitanici su dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju potpisavši informativni pristanak.

### **3.2. Prikupljanje podataka**

Prilikom posjete ispitanika u ambulantu za oralnu medicinu na Stomatološkoj poliklinici Split ispitanicima je prvo uzet informirani pristanak kako bi bili upućeni u prikupljanje njihovih podataka u svrhu izrade diplomskog rada te im je zatim pregledana prethodno uzeta anamneza, po potrebi nadopunjena novim podacima. Podaci koji su se pritom prikupljali su: dob (u godinama), spol (muški/ ženski) i postojanje bolesti štitnjače (hipotireoza/ hipertireoza/ struma/ karcinom). Pacijentima je napravljen temeljiti klinički pregled od strane specijalistice oralne patologije s višegodišnjim kliničkim iskustvom u svom području (mentorica diplomskog rada – prof.prim.dr.sc. Dolores Biočina Lukenda) kako bi se potvrdila ranije utvrđena klinička dijagnoza OLR – a. Također su pregledani prijašnji nalazi uloženi u kartone pacijenata, a ako nisu bili priloženi svi potrebni parametri ispitanike se upućivalo na laboratorijsku dijagnostiku radi kontrole istih. Parametri koji su gledani u istraživanju su: TSH, T3, T4 te antitijela antiTPO i antiTG.

### **3.3. Serološke pretrage**

Serološke pretrage provedene su u laboratoriju Zavoda za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split. Pretrage su se provodile ujutro natašte uzimanjem uzorka venske krvi za određivanje serumske koncentracije TSH, T3, T4, antiTPO i antiTG.

Serumska razina TSH, T3 i T4 izmjerena je komercijalno dostupnim Elecsys® (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland), koji koristi pouzdanu imunokemijsku metodu preciznog mjerenja elektrokemiluminiscenije (ECLIA) uzorka.

Serumska razina antiTPO i antiTg izmjerena je Beckman Coulter analizatorom koristeći pouzdanu metodu CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay).

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Podaci su upisani i obrađeni u programu Microsoft Excel 2016. Izračunata je učestalost i postotni udio pacijenata s OLR – om prema dobi, zatim minimum, maksimum te medijan za raspodjelu istih pacijenata prema dobi. Izračunata je učestalost i postotak ispitanika s pojedinim oblikom OLR – a.

Kod vrijednosti TSH, T3 i T4 te antigena antiTPO i antiTg prikazana je učestalost i postotak osoba s OLR – om kod kojih su navedeni parametri odstupali od gornjih vrijednosti, njihovo prosječno, minimalno i maksimalno odstupanje.

Izračunat je postotak osoba s OLR – om koji imaju neku od bolesti štitnjače te prikazana postotna raspodjela zapaženih bolesti.

## **4. REZULTATI**

## 4.1. Spol i dob

U istraživanju je sudjelovalo 22 ispitanika s dijagnozom oralnog lichen rubera, od toga su većinu činile žene. U nastavku je prikazana raspodjela ispitanika po spolu (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Učestalost (N) i postotak (%) ispitanika s OLR - om po dobi

<b>SPOL</b>	<b>BROJ ISPITANIKA (N)</b>	<b>POSTOTAK ISPITANIKA (%)</b>
<b>Muški</b>	3	9,1
<b>Ženski</b>	19	90,9

U Tablici 2. prikazana je raspodjela ispitanika po dobi uključujući minimum, maksimum te medijan raspodjele po dobi.

**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika prema dobi

<b>DOB</b>	<b>ISPITANICI</b>
<b>Minimum</b>	40
<b>Maksimum</b>	89
<b>Medijan</b>	69,5

## 4.2. Oblik oralnog lichen rubera

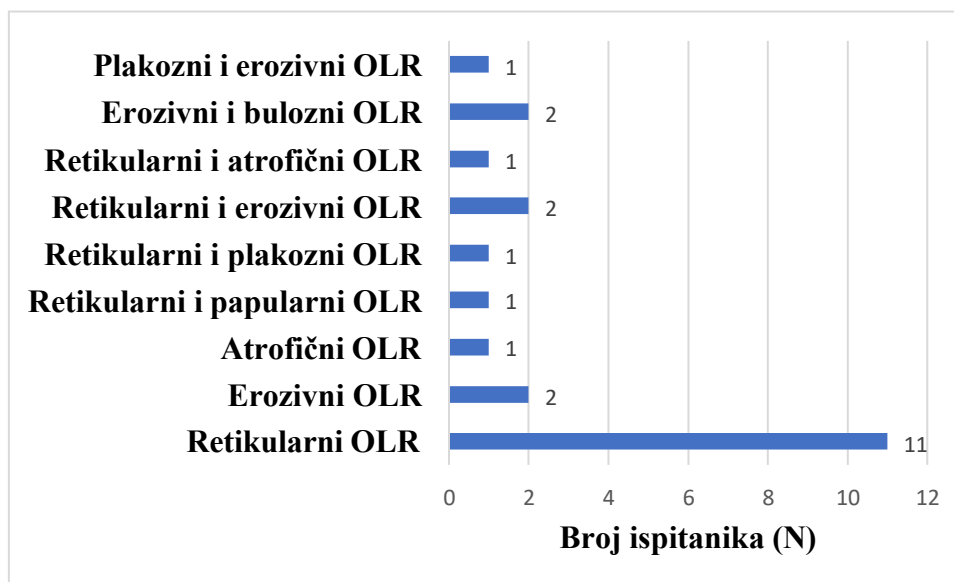
U uvodnom dijelu nabrojeno je i opisano 6 oblika oralnog lichen rubera (retikularni, erozivni, atrofični, plakozni, papularni, bulozni). U Tablici 3 je navedena raspodjela kliničkih oblika OLR – a kod ispitanika.



**Tablica 3.** Raspodjela ispitanika prema kliničkom obliku OLR – a

<b>KLINIČKI OBLIK OLR - A</b>	<b>BROJ ISPITANIKA (N)</b>	<b>POSTOTAK ISPITANIKA (%)</b>
<b>Retikularni</b>	16	72,7
<b>Erozivni</b>	7	31,8
<b>Atrofični</b>	2	9,1
<b>Plakozni</b>	2	9,1
<b>Papularni</b>	1	4,5
<b>Bulozni</b>	2	9,1

Kod jednog ispitanika uočene su i kožne promjene koje odgovaraju kliničkoj slici lichen rubera. Nadalje, neki od ispitanika pokazuju više od jednog oblika OLR – a. Detaljna raspodjela koja taj podatak uzima u obzir prikaza je na Slici 1.



**Slika 1.** Raspodjela ispitanika prema kliničkom obliku OLR – a

### 4.3. Vrijednosti TSH, T3 i T4

Jedna od hipoteza ovoga rada bila je kako se kod osoba s kliničkom slikom OLR – a mogu pronaći povišene vrijednosti TSH, T3 i T4.

U Tablici 4 su navedene referentne serumske vrijednosti TSH, T3 i T4.

**Tablica 4.** Referentne serumske vrijednosti TSH, T3 i T4

	REFERENTNA SERUMSKA VRIJEDNOST
<b>TSH</b>	0,45 – 3,67 mlU/L
<b>T3</b>	1,3 – 3,1 nmol/L
<b>T4</b>	66 – 181 nmol/L

Kod dijela ispitanika ranije je dijagnosticirana bolest štitnjače te su oni pod terapijom Euthyroxom i redovno kontrolirani serološkim testovima. Svi navedeni ispitanici s otprije dijagnosticiranom bolesti štitnjače imaju uredne nalaze TSH, T3 i T4.

U Tablici 5 naveden je broj (N) i postotak (%) ispitanika s povećanim parametrima TSH, T3 i T4 (posebno gledajući sve ispitanika i one bez dijagnosticirane bolesti štitnjače) te prosječno, minimalno i maksimalno odstupanje od gornje vrijednosti svakog parametra.

**Tablica 5.** Prikaz odstupanja parametara TSH T3 i T4 od gornjih vrijednosti

	SVI ISPITANICI (N=22)		ISPITANICI BEZ BOLESTI ŠTITNJAČE (N=10)		ODSTUPANJE OD GORNJE VRIJEDNOSTI PARAMETRA		
	N	%	N	%	PROSJEČNO	MINIMALNO	MAKSIMALNO
<b>TSH</b>	5	22,7	5	50	1,29 mlU/L	0,15 mlU/L	2,61 mlU/L
<b>T3</b>	4	18,2	4	40	1,93 nmol/L	1,5 nmol/L	2,6 nmol/L
<b>T4</b>	0	0	0	0	-	-	-

Rezultati iz Tablice 5. pokazuju kako nije dolazilo do odstupanja izvan normalnih granica kod parametra T4.

#### 4.4. Vrijednosti antiTPO i antiTg

Sljedeća u nizu hipoteza je kako osobe s OLR – om imaju pozitivna antiTPO i antiTg antitijela. U Tablici 6 prikazane su referentne serumske vrijednosti gore navedenih parametara.

**Tablica 6.** Referentne serumske vrijednosti antiTPO i antiTg

	<b>REFERENTNA SERUMSKA VRIJEDNOST</b>
<b>ANTI-TPO</b>	< 5,61 U/ml
<b>ANTI-TG</b>	< 4,11 U/ml

Kako je prethodno navedeno, kod dijela ispitanika ranije je dijagnosticirana bolest štitnjače te su oni pod terapijom Euthyroxom i redovno kontrolirani serološkim testovima. Svi navedeni ispitanici s otprije dijagnosticiranom bolesti štitnjače imaju uredne nalaze antitijela.

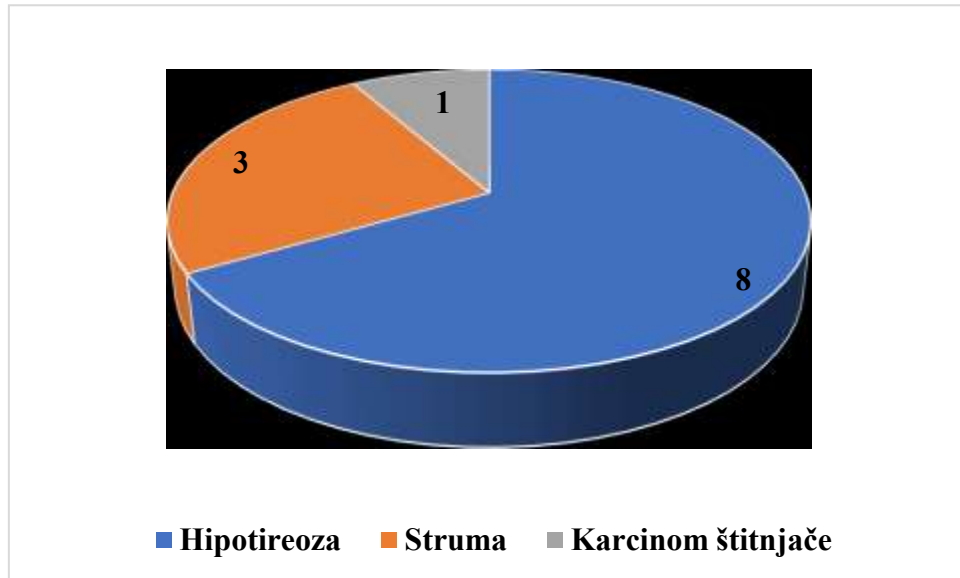
U Tablici 7 naveden je broj (N) i postotak (%) ispitanika s povećanim antitijelima antiTPO i antiTg (posebno gledajući sve ispitanika i one bez dijagnosticirane bolesti štitnjače) te prosječno, minimalno i maksimalno odstupanje antitijela od gornje vrijednosti.

**Tablica 7.** Prikaz odstupanja anitijela antiTPO i antiTg od gornjih vrijednosti

	SVI ISPITANICI (N=22)		ISPITANICI BEZ BOLESTI ŠTITNJAČE (N=10)		ODSTUPANJE ANTITIJELA OD GORNJE VRIJEDNOSTI (U/ml)		
	N	%	N	%	PROSJEČNO	MINIMALNO	MAKSIMALNO
ANTI-TPO	3	13,6	3	30	92,66	1,49	194,49
ANTI-TG	3	13,6	3	30	42,62	2,79	76,79

#### 4.5. Učestalost bolesti štitnjače

Zadnja od hipoteza u ovome istraživanju je da osobe s OLR – om imaju povećanu učestalost bolesti štitnjače. U istraživanju je kod 12 od 22 osoba (54,55%) potvrđena neka od dijagnoza bolesti štitnjače. Dijagnoze koje su uočene za vrijeme istraživanja su hipotireoza, struma i karcinom štitnjače. Na Slici 2 prikazana je raspodjela bolesti štitnjače (u postocima %) kod ispitanika s njihovom potvrđenom dijagnozom.



**Slika 2.** Raspodjela bolesti štitnjače (u postocima %) kod ispitanika s potvrđenom dijagnozom

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja potkrijepili su neke od prethodnih tvrdnji o ORL-u. Tako oralni lichen ruber zahvaća u većoj mjeri žene te populaciju srednje i starije životne dobi, što se uočava kroz rezultate i u ovom istraživanju.

Nadalje, pronalazimo kako je najučestaliji klinički oblik oralnog lichena u istraživanju retikularni, a slijedi ga erozivni oblik.

Promatranjem odstupanja od gornje granice referentnog intervala za promatrane parametre utvrđeno je sljedeće:

TSH je bio povišen kod 22,7% promatranih ispitanika s OLR – om, odnosno kod polovice ispitanika koji imaju potvrđen OLR i nemaju dijagnosticiranu bolest štitnjače koja je pod terapijom (Euthyrox).

Povišena vrijednost T3 pronađena je kod 18,2% ispitanika te 40% ispitanika bez dijagnosticirane i liječene bolesti štitnjače.

U istraživanju nisu pronađene povišene vrijednosti T4. Ovakav nalaz, normalne razine T4 uz povišene vrijednosti TSH, mogao bi upućivati na subklinički hipotireoidizam (15).

Serumske vrijednosti antiTPO i antiTG bile su pozitivne kod 13,6% ispitanika te kod 30% onih s OLR – om i nedijagnosticiranom bolesti štitnjače.

Pretpostavka da kod osoba s OLR – om postoji povećana učestalost bolesti štitnjače potvrđena je kod više od polovice ispitanika. Bolesti štitnjače koje su se pojavile kroz istraživanje su: hipotireoza, struma i karcinom štitnjače.

Samo istraživanje provedeno je na malom broju ispitanika, što je ujedno i njegova najveća mana. Daljnja istraživanja trebalo bi temeljiti na većem uzorku. Usprkos tome, provedeno istraživanje imalo je slične rezultate kao jedno od malobrojnih prijašnjih koje je provedeno na većem uzorku ispitanika (12). To istraživanje uključivalo je 215 pacijenata s oralnim lichen ruberom. Učestalost bolesti štitnjače među pacijentima je bila manja (15,35%) što ukazuje na mogućnost dobivanja drugačijih rezultata da je istraživanje u sklopu diplomskog rada provedeno na većem uzorku. Zaključci vezani uz dob i spol pacijenata s OLR-om bili su

jednaki. Istraživanje je pronašlo kako u Kineskoj populaciji s OLR-om postoji povećana učestalost pozitivnog nalaza antiTPO i antiTG protutijela.

Istraživanje je poduprlo misao s kojom je istraživanje pokrenuto, a ona je da prepoznavanje oralnog lichen rubera može utjecati na otkrivanje neprepoznate bolesti štitnjače preventivnim upućivanjem na serumske pretrage navedene u ovom istraživanju. Jedan takav slučaj upravo se i dogodio tijekom istraživanja. Kod jedne pacijentice nakon postavljanja dijagoze oralnog lichen rubera učinjene su serumske pretrage te su otkrivena odstupanja od referentnih vrijednosti. Pacijentica je potom upućena specijalisti endokrinologije zbog potvrđivanja dijagnoze bolesti štitnjače.



## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje potkrijepilo je rezultate prijašnjeg istraživanja (12) o povezanosti oralnog lichen rubera i bolesti štitnjače. Detaljniji osvrt na to napisan je u Raspravi.

Vodeći se glavnim ciljem istraživanja, zaključak je kako bolest štitnjače postoji kod više od polovice pacijenata s potvrđenim oralnim lichen ruberom.

Također, pronalaze se razine hormona iznad referentnih vrijednosti. Povišena vrijednost TSH pronađena je kod 22,7% pacijenata dok je isti parametar povišen kod polovice pacijenata bez dijagnosticirane bolesti štitnjače. T3 je bio povišen kod 18,2% pacijenata i kod nešto manje od polovice (40%) onih bez dijagnosticirane bolesti štitnjače. Istraživanje nije potvrdilo povišene vrijednosti T4 kod promatranih pacijenata. Nalaz referentnih vrijednosti T4 uz povišene vrijednosti TSH mogao bi upućivati na subklinički hipotireoidizam.

Oba promatrana protutijela, antiTPO i antiTG bila su pozitivna kod 13,6% pacijenata, odnosno 30% pacijenata bez potvrđena bolesti štitnjače.

## **7. LITERATURA**

1. Cekić-Arambašin A i sur. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 180- 186 str.
2. Greenberg M S, Glick M. Burketova oralna medicina. 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 107 – 110 str.
3. Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. 3. izdanje. Zagreb: Naklada slap; 2005. 264 – 269 str.
4. Hall J E, Hall M E. Medicinska fiziologija. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. 941 – 953 str.
5. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology: Elsevier; 2018.
6. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology E-Book : Elsevier Health Sciences; 2011.
7. Solter M. Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 1 – 186 str.
8. Kusić Z i sur. Hipotireoza. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 1 – 56 str.
9. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7 (Suppl 1):S158-S161 .
10. Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2010;4(1):3-9.
11. Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Nov 9;8:310. doi: 10.3389/fendo.2017.00310. PMID: 29170653; PMCID: PMC5684121
12. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, García-Martín JM. Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. Dermatology. 2016;232(2):214-9. doi: 10.1159/000442438. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26784745.
13. Marshall WJ, Lapsley M, Day AP, Ayling RM. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. 3. Izdanje. London: Churchill Livingstone; 2014. 19. Poglavlje.
14. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, et al. Thyroid Cancer. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
15. Gosi SKY, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-

## **8. SAŽETAK**

### **Ciljevi:**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost bolesti štitnjače kod pacijenata sa oralnim lichen ruberom. Specifični ciljevi bili su utvrditi učestalost povišenih vrijednosti TSH, T3 i T4 te učestalost pozitivnog nalaza antiTPO i antiTg kod osoba s oralnim lichen ruberom.

### **Materijali, metode i ustroj istraživanja:**

Uzete su anamneze pacijenata te su po potrebi su učinjene serološke pretrage (TSH, T3, T4, antiTPO i antiTG).

### **Rezultati:**

Bolest štitnjače pronađena je kod više od polovice pacijenata s dijagnosticiranim OLR-om.

Povišena serumska vrijednost TSH pronađena je kod 22,7% pacijenata. Parametar je bio povišen kod polovice slučajeva kad bolest štitnjače nije dijagnosticirana. Vrijednost T3 bila je povišena kod 18,2% pacijenata te manje od polovice (40%) onih bez dijagnosticirane bolesti štitnjače. Serumske razine T4 unutar referentnog intervala uz povišene vrijednosti TSH mogu upućivati na subklinički hipotireoidizam.

Serumske vrijednosti protutijela antiTPO i antiTG bile su pozitivne kod 13,6% pacijenata. Iste su iste bile pozitivne kod 30% pacijenata koji nisu imali dijagnosticiranu bolest štitnjače.

### **Zaključci:**

Bolest štitnjače pronađena je kod više od polovice pacijenata s dijagnosticiranim oralnim lichen ruberom.

Povišena serumska vrijednost hormona TSH i T3 pronađena je kod dijela pacijenata s ORL-om i oko polovice istih bez prethodne dijagnoze bolesti štitnjače.

Serumske razine T4 unutar referentnog intervala uz povišene vrijednosti TSH mogu upućivati na subklinički hipotireoidizam.

Serumske vrijednosti protutijela antiTPO i antiTG bile su pozitivne kod manjeg broja pacijenata i oko trećine pacijenata koji nisu imali dijagnosticiranu bolest štitnjače.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:**

Frequency of thyroid gland disease in patients with oral lichen ruber

**Objectives:**

The main aim of this study was to determine the frequency of thyroid gland disease in patients with oral lichen ruber. Specific aims were to determine the frequency of elevated levels TSH, T3, T4 and the frequency of positive antibody tests for TPOAb and TgAb in patients with oral lichen ruber.

**Materials, methods and organization of research:**

Patients' anamnesis were taken and serological tests were made if needed.

**Results:**

Thyroid disease was found in more than half of patients with diagnosed oral lichen ruber. Elevated TSH serum level was found in 22,7% of patients. Parameter was raised in half cases when ORL hasn't been diagnosed. T3 level was raised in 18,2% of patients and in less than half (40%) of them without diagnosed thyroid disease. Serum levels of T4 in reference interval with elevated TSH levels can refer to subclinical hypothyroidism. TPOAb and TgAb serum levels were positive in 13,6% patients. The same were positive in 30% patients without diagnosed thyroid disease.

**Conclusions:**

Thyroid disease was found in more than half of patients with diagnosed oral lichen ruber. Elevated serum levels of TSH and T3 were found in some of the patients and half of the same without previous thyroid disease diagnosis. Serum levels of T4 in reference interval with elevated TSH levels can refer to subclinical hypothyroidism. TPOAb and TgAb serum levels were positive in a smaller number of patients and about a third of patients that were not diagnosed with thyroid disease.



## **10. ŽIVOTOPIS**



**Obrazovanje:**

- 2004. – 2012. Osnovna škola Banova Jaruga
- 2012. – 2016. Srednja škola Tin Ujević Kutina
- 2016. – 2017. Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Fizioterapija
- 2017. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Dentalna medicina