

Učinkovitost primjene PRGF-a u liječenju erozivnog oralnog lichen planusa: split - mouth, kontrolirana randomizirana studija

Bego, Margareta

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:171:895808>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Margareta Bego

**UČINKOVITOST PRIMJENE PRGF-A U LIJEČENJU EROZIVNOG ORALNOG
LICHEN PLANUSA: SPLIT – MOUTH, KONTROLIRANA RANDOMIZIRANA
STUDIJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent.

Split, srpanj 2023.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1.UVOD | 1 |
| 1.1. Oralni lichen planus | 2 |
| 1.1.1. Definicija i epidemiologija | 2 |
| 1.1.2. Klinička obilježja OLP-a | 2 |
| 1.1.3. Patohistološki nalaz | 4 |
| 1.1.4. Etiologija | 4 |
| 1.1.5. Dijagnoza | 5 |
| 1.2. PRGF metoda | 6 |
| 1.2.1. Definicija | 6 |
| 1.2.2. Mehanizam djelovanja | 6 |
| 1.2.3. Sigurnost metode | 7 |
| 1.2.4. Primjena | 7 |
| 2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 8 |
| 3.MATERIJALI I METODE | 10 |
| 3.1. Metodologija | 11 |
| 3.2. Odabir pacijenata | 11 |
| 3.3. Priprema PRGF-a | 12 |
| 3.4. Aplikacija | 12 |
| 3.5. Veličina lezije, OHIP-14, simptomi, klinička fotografija | 13 |
| 3.6. Statistički postupci | 13 |
| 4. REZULTATI | 14 |
| 4.1. Spol i dob | 15 |
| 4.2. Svakodnevne navike | 15 |
| 4.3. VAS skala za bol | 15 |
| 4.4. VAS skala za pečenje | 18 |
| 4.5. Usporedba veličine lezija | 20 |
| 4.6. OHIP | 22 |
| 5. RASPRAVA | 24 |
| 6.ZAKLJUČCI | 28 |
| 7. LITERATURA | 30 |
| 8.SAŽETAK | 33 |
| 9.SUMMARY | 35 |

| | |
|---------------------|----|
| 10. ŽIVOTOPIS | 37 |
|---------------------|----|

Zahvala

Najiskrenije zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Liviji Cigić, dr. med. dent. na pruženoj prilici, susretljivosti, savjetima, pomoći i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom ovog akademskog putovanja. Hvala Vam na bezuvjetnoj ljubavi, beskonačnom strpljenju, neizmjerne podršci i razumijevanju.

Od srca hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su uljepšali ove dane i stvorili nezaboravne trenutke zbog kojih će ovih šest godina zauvijek biti u lijepom sjećanju.

Popis kratica

| | |
|--------------|---|
| OLP | oralni lichen planus |
| HLA | ljudski leukocitni antigeni (Human Leukocyte Antigens) |
| HIV | virus humane imunodeficijencije |
| PHD | patohistološka dijagnoza |
| CRP | C reaktivni protein |
| AST | aspartat aminotransferaza |
| ALT | alanin aminotransferaza |
| GGT | gama – glutamiltransferaza |
| AP | alkalna fosfataza |
| PRGF | plazma bogata faktorima rasta |
| PDGF | čimbenici podrijetlom iz trombocita |
| TGF- β | transformirajući čimbenik rasta |
| PD-EGF | epidermalni čimbenik rasta iz trombocita |
| VEGF | vaskularni endotelni čimbenik rasta |
| IGF – 1 | inzulinu sličan čimbenik rasta |
| BRONJ | bisfosfonatima uzrokovana osteonekroza |
| EOLP | erozivni oralni lichen planus |
| VAS | vizualno analogna skala |
| KBC | klinički bolnički centar |
| WHO | Svjetska zdravstvena organizacija (World health organization) |
| g | gram |
| mg | milligram |

ml mililitar

PRF plazma obogaćena fibrinom

1.UVOD

1.1. Oralni lichen planus

1.1.1. Definicija i epidemiologija

Oralni lichen planus (OLP) je kronična mukokutana autoimuna bolest nerazjašnjene etiologije. Najčešće zahvaća osobe srednje i starije životne dobi, a češće obolijevaju žene u omjeru 3:1 prema muškarcima. Bolest se može očitovati s promjenama na koži i sluznicama. Naziva se i plurimukoznim lihenom jer promjene mogu zahvatiti sluznicu usta, jednjaka, želuca i cerviks uterusa. Prevalencija pojavljivanja bolesti s isključivo kožnim lezijama iznosi od 0,9 do 1,2 %, a s oralnima od 0,1 do 2,2 %. U 30-70 % slučajeva oralne se lezije pojavljuju samostalno (1).

1.1.2. Klinička obilježja OLP-a

Kožne lezije imaju jedinstvenu kliničku sliku koja uključuje pojavu lividnih papula na fleksornim stranama podlaktice i šake, dok oralne promjene karakterizira pojava različitih kliničkih slika što otežava postavljanje dijagnoze. U dostupnoj literaturi pronalaze se razne klasifikacije tih promjena, a jednu od njih je postavio Jensen Andreasen, koji oralne lezije svrstava u skupine definirane prema razini sluznice. Tako imamo lichen planus (promjene u razini sluznice), lichen bulosus (promjene iznad razine sluznice) i lichen erosivus (promjene ispod razine sluznice). Zbog raznolike kliničke slike daljnjom podjelom razlikujemo:

- papularni oblik: karakteriziran je pojavom hiperkeratotičnih papula na bukalnoj sluznici;
- retikularni oblik: karakteriziran je hiperkeratotičnim strijama i prugama (Wickhamove strije) koje tvore nježnu mrežicu na obraznoj sluznici i jeziku;
- plakozni oblik: karakteriziran je pojavom hiperkeratotičnih plakova koji se najčešće pojavljuju na dorzumu jezika i gingivi;
- anularni oblik: karakteriziran je pojavom lezije s erozivnim dnom i uzdignutim hiperkeratotičnim rubovima;
- atrofični oblik: karakteriziran je pojavom atrofične, upaljene sluznice, a najčešće zahvaća dorzum jezika;

- bulozni oblik: karakteriziran je pojavom bula (Slika 1);
- ulcerozno-erozivni oblik: karakteriziran je pucanjem bula (Slika 2).

U erozivne forme bolesti ubrajaju se bulozni, ulcerozni, erozivni i atrofični OLP (1).



Slika 1. Bulozni oblik oralnog lichen planusa.

(preuzeto iz Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2005.)



Slika 2. Erozivni oblik oralnog lichen planusa.

(preuzeto iz Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2005.)

1.1.3. Patohistološki nalaz

Svim navedenim kliničkim slikama zajednička je patohistološka dijagnoza. U patohistološkoj slici uočavaju se hiperkeratoza, ortokeratoza i odebljanje granularnog sloja epitela što se klinički očituje pojavom Wickhamovih strija. Također, nalaze se akantoza, intercelularni edemi, epitelni produljci zvani "zupci pile", vakuolarna degeneracija bazalnog sloja epitela i vrpčasti subepitelni upalni infiltrat u lamini propriji. Karakterističan nalaz u patohistološkoj slici je formiranje subepitelnog upalnog infiltrata u kojem dominiraju limfociti i koji nalikuju na vrpču. U samom početku formiranja upalnog infiltrata uočava se povećani broj Langerhansovih stanica, a slijedi nakupljanje limfocita koji dominiraju. Posljedica toga je likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja stanica te nalaz koloidnih tjelešaca. To su propale stanice bazalnog sloja u procesu apoptoze koje s vremenom prelaze u nitasta, filamentozna tjelešca zvana "*Civatte bodies*". Također, ispod bazalne membrane formira se eozinofilni upalni materijal. Lokalizacija upalnog infiltrata razlikuje se s obzirom na klinički oblik OLP-a. Postoje dvije osnovne hipoteze o patogenetskim i imunološkim zbivanjima. Prva govori da do alteracije keratinocita dolazi kao posljedica djelovanja nepoznatog antigena, što stimulira početak imunološke reakcije, dok druga smatra da je primarna imunološka reakcija uzrok promjene i degeneracije keratinocita. Smatra se da su autoimune reakcije bitan patogenetski mehanizam svih zbivanja. Mononuklearni stanični upalni infiltrat sastavljen je od limfocita CD3, Langerhansovih stanica te manjeg broja makrofaga, B stanica i mastocita. Langerhansove stanice prezentiraju antigen limfocitima T koji potiču primarni i sekundarni imunološki odgovor (1).

1.1.4. Etiologija

OLP je bolest nepoznate etiologije, a najvjerojatnije postoji više čimbenika čija interakcija može potaknuti slijed koji za posljedicu ima razvoj kronične bolesti. U pozadini mogu biti određeni HLA antigeni, kronična jetrena bolest, poremećaj metabolizma glukoze, ulcerozni kolitis i psihogeni čimbenici. Također, može se pojavljivati i u sklopu drugih autoimunih bolesti i imunodeficientnih stanja poput HIV-a. Dentalni materijali navode se kao mogući etiološki čimbenici, iako oni najvjerojatnije uzrokuju alergijsku ili toksičnu reakciju stvarajući lezije koje

klinički i histološki slične OLP-u, a sama reakcija naziva se lihenoidnom. OLP se smatra prekanceroznom lezijom, a uočena je češća maligna alteracija atrofičnih, erozivnih i ulceroznih oblika kao i lezija smještenih na ventralnoj strani jezika i sublingvalno (1).

1.1.5. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda i obavljenih pretraga. Klinički postavljena dijagnoza potvrđuje se na temelju patohistološkog nalaza (PHD). Laboratorijskim pretragama mogu se odrediti brzina sedimentacije i CRP, hematološkim leukocitoza, limfocitoza i hipokromna anemija, a biokemijskim pretragama se ispituju jetreni enzimi (AST, ALT, GGT, AP) i određuje se razina glukoze u krvi. S obzirom na imunološki karakter bolesti mogu se ispitati ukupni udjeli limfocita T i B te serumskih Ig protutijela (1).

1.1.5. Liječenje

Bolest je kroničnog karaktera s fazama remisije i recidiva, neizvjesne prognoze. S obzirom na maligni potencijal nužno je redovito praćenje i liječenje. OLP je bolest nepoznate etiologije, stoga se provodi simptomatsko liječenje koje najčešće podrazumijeva upotrebu topikalnih kortikosteroida, dok je kod težih oblika bolesti potrebno koristiti sistemske (1). Kortikosteroidi mogu izazvati ozbiljne nuspojave čija se težina povećava s porastom doze i duljinom liječenja. U novije vrijeme istražuju se druge terapijske mogućnosti pa se primjenjuju i brojni drugi lijekovi poput retinoida, imunosupresiva, dapsona, interferona i antimalarika. Primjena ovih lijekova također može izazvati razne nuspojave uz ograničenu primjenu i učinkovitost (2).

Terapijske mogućnosti liječenja ove bolesti nisu idealne te ima prostora za napredak. U potrazi za boljim rješenjima istraživači su isprobali primjenu plazme bogate faktorima rasta (od *engl. plasma rich in growth factors*, PRGF). To je u potpunosti autologna metoda te kao takva dosad nije imala zabilježenih nuspojava, što bi bio značajan napredak u odnosu na dosadašnji najčešći odabir liječenja kortikosteroidima. Anitua i suradnici te Piñas i suradnici u svojim su

dosadašnjim istraživanjima dokazali učinkovitost ove vrste terapije i postigli remisiju bolesti kod svih ispitanika, što nam dokazuje njezin potencijal koji je vrijedan daljnjih istraživanja (3,4).

1.2. PRGF metoda

1.2.1. Definicija

Plazma bogata faktorima rasta (PRGF-Endoret) je najnapredniji autologni i biokompatibilni tehnološki sustav koji omogućuje dobivanje plazme bogate čimbenicima rasta iz vlastite krvi pacijenta. Temelji se na formulaciji i korištenju pacijentovih vlastitih stanica s biološkom aktivnošću, faktorima rasta i fibrinskim biomaterijalom za stimulaciju, ubrzanje cijeljenja i regeneraciju tkiva. Tehnologija podrazumijeva izdvajanje eritrocita, leukocita i plazme bogate čimbenicima rasta iz venske krvi pacijenta. U terapiji se primjenjuje plazma bogata čimbenicima rasta kako bi se poboljšalo i ubrzalo cijeljenje mekog i koštanog tkiva (5).

1.2.2. Mehanizam djelovanja

Fibrin je vlaknasti protein, izravno uključen u zgrušavanje krvi. Djeluje zajedno s trombocitima stvarajući ugrušak na mjestu ozljede, a ova tehnologija je omogućila dobivanje fibrinske membrane iz venske krvi pacijenta. PRGF zbog koncentracije čimbenika rasta koja je veća od koncentracije istih čimbenika u krvi stimulira regeneraciju tkiva. Trombociti su male krvne stanice čija je glavna funkcija zaustavljanje krvarenja, a njihova druga važna uloga je primjena u svrhu proliferacije stanica i cijeljenja tkiva. α -granule koje se nalaze u trombocitima sadržavaju velik broj čimbenika rasta, od kojih svaki ima svoju zadaću. To su: PDGF-čimbenici rasta podrijetlom iz trombocita, transformirajući čimbenik rasta β (TGF- β , kao i izomeri TGF- β 1 i TGF- β 2), epidermalni čimbenik rasta iz trombocita (PD-EGF), vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) te inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF-1). Upravo oni imaju zadaću poticati rast stanica, sintezu kolagena, rast krvnih žila, diferencijaciju i kemotaksiju te urastanje novih krvnih žila odnosno sve procese koji su ključni za regeneraciju mekih i koštanih tkiva (5).

1.2.3. Sigurnost metode

Leukociti su separirani u ovom postupku čime je uklonjen rizik od lokalne upalne reakcije, a sama tehnologija je 100 % autologna jer se koriste isključivo autologni proteini. Postupak je jednostavan, odvija se brzo i u dosadašnjim istraživanjima nisu prijavljene nikakve nuspojave. To su iznimne prednosti koje su omogućile sve širu primjenu ovog sustava u raznim područjima medicine, a posebno u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji, dermatologiji, ortopediji i sportskoj medicini te oftalmologiji (5).

1.2.4. Primjena

PRGF- Endoret u dentalnoj medicini se sve više koristi u implantologiji, ali i oralnoj kirurgiji i parodontologiji. Primjenom u liječenju postekstrakcijske alveole smanjuje upalu i bol, ubrzava epitelizaciju mekog tkiva te pospješuje regeneraciju kosti, a stopa preživljenja implantata koji se ugrađuje imedijatno u tako pripremljenu alveolu je 98 %. Primjenom PRGF-a u različitim situacijama može se smanjiti rizik nastanka osteonekroze. Liječenjem nakon resecciranja nekrotične kosti povećava se aktivnost osteoklasta i dolazi do angiogeneze. Rezultati različitih istraživanja sugeriraju da može smanjiti rizik razvoja bisfosfonatima uzrokovane osteonekroze (BRONJ) nakon ekstrakcije zuba kod visokorizičnih pacijenata koji su u terapiji bisfosfonatima. Također, dokazano je da je bio učinkovit u kirurškom liječenju osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima. Može se primijeniti za aglutinaciju koštanih biomaterijala, omogućujući lakše rukovanje i poboljšavajući njegova biološka i oseoinduktivna svojstva kod heterolognih i autolognih transplantata. PRGF se koristi i u parodontologiji kao alternativa dentalnim materijalima koji se primjenjuju na području mukogingivalne kirurgije ostvarujući dobre rezultate u prekrivanju površine korijena, povećavajući širinu keratinizirane sluznice i prekrivanjem recesija (5). Primjena PRGF-a mogla bi biti učinkovita i u području oralne medicine. Dosadašnja istraživanja pokazala su uspjeh u liječenju erozivnog oralnog lichen planusa rezistentnog na terapiju kortikosteroidima, koja se trenutno smatra zlatnim standardom u liječenju ove bolesti (3,4).

2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja bio je:

1. Usporediti učinkovitost primjene plazme bogate faktorima rasta (PRGF) kao potencijalne metode liječenja erozivnog oralnog lichen planusa (EOLP) s topikalnom primjenom kortikosteroida koja predstavlja trenutni zlatni standard u liječenju ove bolesti.

Sporedni ciljevi bili su:

1. Utvrditi učinkovitost primjene PRGF-a u liječenju EOLP-a i utjecaju na smanjenje subjektivnih simptoma, odnosno razine boli i pečenja određenih prema vizualno – analognoj skali (VAS) te na veličinu lezije i promjenu kvalitete života ocijenjene OHIP-14 upitnikom;
2. Utvrditi učinkovitost primjene topikalnih kortikosteroida u liječenju EOLP-a i utjecaju na smanjenje subjektivnih simptoma, odnosno razine boli i pečenja određenih prema vizualno – analognoj skali (VAS) te na veličinu lezije i promjenu kvalitete života ocijenjene OHIP-14 upitnikom.
3. Utvrditi postoji li razlika u učinkovitosti liječenja EOLP-a i utjecaju na smanjenje subjektivnih simptoma, odnosno razine boli i pečenja određenih prema vizualno – analognoj skali (VAS) te na veličinu lezije i promjenu kvalitete života ocijenjene OHIP-14 upitnikom između PRGF-a i kortikosteroida.

Hipoteze:

1. Neće biti razlike u učinkovitosti liječenja EOLP-a između PRGF-a i kortikosteroida.
2. Primjena PRGF-a kao i topikalnih kortikosteroida dovodi do smanjenja razine subjektivnih simptoma i veličine lezije te dovodi do poboljšanja kvalitete života.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje provedeno u sklopu izrade ovoga diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split (br.2181-147/01/06/LJ.Z.-22-02) nakon uvida u potrebnu dokumentaciju, ocijenivši da je ono u skladu s odredbama Etičkog kodeksa koje reguliraju istraživanja na ljudima u znanstvenom, istraživačkom i stručnom radu te etičkim načelima Helsinške deklaracije. Istraživanje se provodilo sukladno svim primjenjivim smjernicama, s ciljem osiguranja pravilnog provođenja i sigurnosti osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju.

Istraživanje je provedeno na Katedri za oralnu medicinu i parodontologiju i u specijalističkoj ambulanti za oralnu medicinu Odjela dentalne medicine Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split.

U ispitivanju je sudjelovalo 15 ispitanika, a istraživanje se provodilo tijekom šest mjeseci, od listopada 2022. do travnja 2023.

3.1. Metodologija

Istraživanje se provelo kao split- mouth kontrolirana, randomizirana studija, što znači da su pacijenti ujedno i ispitanici i kontrola. U jednoj polovici usne šupljine primijenili smo perilezijsku instilaciju PRGF-a, a u drugoj perilezijsku instilaciju depo preparata kortikosteroida, kao zlatnog standarda u terapiji ove bolesti. Randomizaciju smo proveli metodom slučajnog odabira.

3.2. Odabir pacijenata

Pacijentima je na prvom pregledu uzeta detaljna anamneza te je nakon postavljanja kliničke dijagnoze erozivnog oralnog lichen planusa napravljena biopsija kako bi se patohistološki potvrdila dijagnoza. Klinička dijagnoza se postavlja na temelju Andreasenove klasifikacije i kriterija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (6,7). U erozivne forme oralnog lichen planusa ubrajaju se bulozni, ulcerozni, erozivni i atrofični oralni lichen planus (OLP).

Kriteriji uključivanja bili su patohistološka potvrda dijagnoze, obostrana prisutnost lezija, odsutstvo drugih patoloških promjena i infekcija u usnoj šupljini te izostanak liječenja tijekom posljednja tri mjeseca prije uključivanja u istraživanje.

Kriteriji isključivanja bili su maloljetne osobe, trudnice i dojilje, pacijenti koji boluju od drugih sustavnih, zaraznih ili psihičkih bolesti, poremećaja zgrušavanja, pacijenti na antikoagulantnoj terapiji te pacijenti kojima je patohistološki nalaz biopsije lezije oralne sluznice pokazao znakove displazije.

Pacijente koji su zadovoljili sve kriterije upoznali smo s detaljima samog istraživanja te im dali na uvid obavijest za ispitanike te suglasnost za sudjelovanje koju su potpisali svi oni koji su odlučili sudjelovati.

3.3. Priprema PRGF-a

Sam postupak sastoji se od vađenja venske krvi u jednu PRGF epruvetu zapremnine devet mililitara, koja se zatim stavlja u centrifugu (PRGF Endoret) na osam minuta. Posebna pozornost bila je dana održavanju balansa epruveta na način da su se po potrebi dodavale epruvete napunjene vodom u svrhu održavanja ravnoteže same centrifuge, a sukladno uputama proizvođača. Nakon centrifugiranja razdvajale su se frakcije plazme, frakcija F1 s koncentracijom trombocita od 1 do 1,5 i frakcija F2 s koncentracijom 2,5 puta većom od one u krvi koja se aktivirala s CaCl₂. Protokolom se dobije dva mililitra plazme za infiltraciju, i to frakcije 2 (F2).

3.4. Aplikacija

Prije same infiltracije lijeka bilo je potrebno anestetizirati područje uboda. Primjenjivao se topikalni anestetik Lidokain Belupo 100 g/ml u spreju. Infiltracija PRGF-a vršila se perilezijski hipodermalnim iglama u četiri točke. Na kontralateralnoj strani aplicirao se pripravak metilprednizolonacetata (Depo- Medrol 40 mg/ml; Pfizer) kao zlatni standard u liječenju erozivnih formi OLP-a, također u četiri točke perilezijski. Radile su se četiri aplikacije svakih sedam dana

kroz četiri tjedna zaredom te potom kontrolni pregledi u četiri vremenske točke (7, 30, 60 i 90 dana nakon zadnje aplikacije).

3.5. Veličina lezije, OHIP-14, simptomi, klinička fotografija

Prilikom svakog posjeta određivala se veličina lezija, radile su se kliničke fotografije prije svake primjene te su pacijenti zatraženi da ocijene subjektivne simptome boli i pečenja za svaku stranu usne šupljine prema vizualno analognoj skali (VAS) (8, 9). Veličina se određivala metodom po Thongprasomu, gdje se lezija kategorizira u tri stupnja ovisno o površini koju zauzima na oralnoj sluznici. Stupanj 1 označava leziju veličine 0-5 mm², stupanj 2 označava leziju veličine 5-10 mm² i stupanj 3 leziju veličine >10 mm² (10). Također, pacijenti su ispunili upitnik o kvaliteti života (OHIP-14) prije prve aplikacije te na prvoj i posljednjoj kontrolnoj posjeti nakon aplikacija (11).

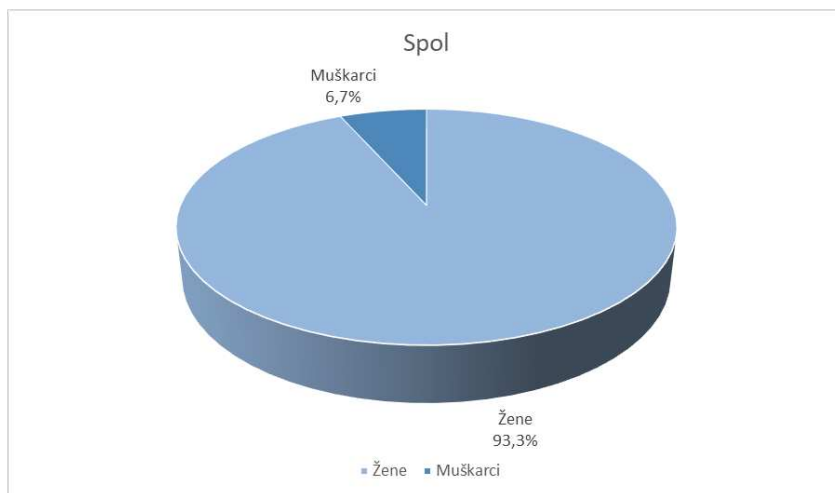
3.6. Statistički postupci

Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog računalnog programa MedCalc® (verzija 22.009, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Normalnost distribucije procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Sve kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli broj (postotak). Sve normalno distribuirane kontinuirane kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, dok su sve nenormalno distribuirane kontinuirane kvantitativne varijable i sve nekontinuirane kvantitativne varijable prikazane kao medijan (interkvartilni raspon). Usporedba između kategorijskih varijabli je izvršena koristeći hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test. Usporedba normalno distribuiranih kontinuiranih varijabli između dvije skupine je izvršena koristeći Mann-Whitney U test. Usporedba nekontinuiranih i nenormalno distribuiranih zavisnih varijabli, između triju i više skupina, provedena je pomoću Friedmanova testa s *post hoc* Nemenyi testom. Razina statističke značajnosti u ovom istraživanju je bila postavljena na *P* vrijednost < 0,05.

4. REZULTATI

4.1. Spol i dob

U istraživanju je sudjelovalo 15 ispitanika oboljelih od EOLP-a, od čega je bilo 14 žena (93,3 %) i jedan muškarac (6,7 %) (Slika 3.).



Slika 3. Prikaz raspodjele ispitivane skupine s obzirom na spol.

Što se tiče dobi ispitanika, aritmetička sredina iznosila je 60,1, a standardna devijacija 13,1. Najmlađi ispitanik je imao 35 godina, a najstariji 77 godina.

4.2. Svakodnevne navike

Od 15 ispitanika, nitko nije svakodnevno konzumirao alkohol, a dva ispitanika bila su pušači, što čini 13,3 % ispitivanog uzorka.

4.3. VAS skala za bol

Razina boli prema VAS skali određivana je u sve četiri terapijske i kontrolne točke, a Tablica 1. prikazuje usporedbu boli određene prema VAS skali između kortikosteroidne i PRGF

grupe. Medijan boli u PRGF grupi prije početka terapije iznosi četiri, a interkvartilni raspon 1,25-7,75, dok u kortikosteroidnoj grupi medijan iznosi pet, a interkvartilni raspon 1,00- 7,75. Nakon sedam dana, neposredno prije druge aplikacije terapije, medijan za PRGF grupu iznosi nula, a interkvartilni raspon 0,00 – 3,50. Za kortikosteroidnu grupu medijan iznosi jedan, a interkvartilni raspon 0,00 – 2,00 dok se 14. dana medijan i interkvartilni raspon za obe grupe izjednačavaju i iznose nula odnosno 0,00 – 0,75 te u svim sljedećim mjerenjima iznose nula. Obje grupe bilježile su poboljšanje u smanjenju boli, a Mann- Whitney U testom dokazano je da nema statistički značajne razlike među grupama ($P > 0,05$).

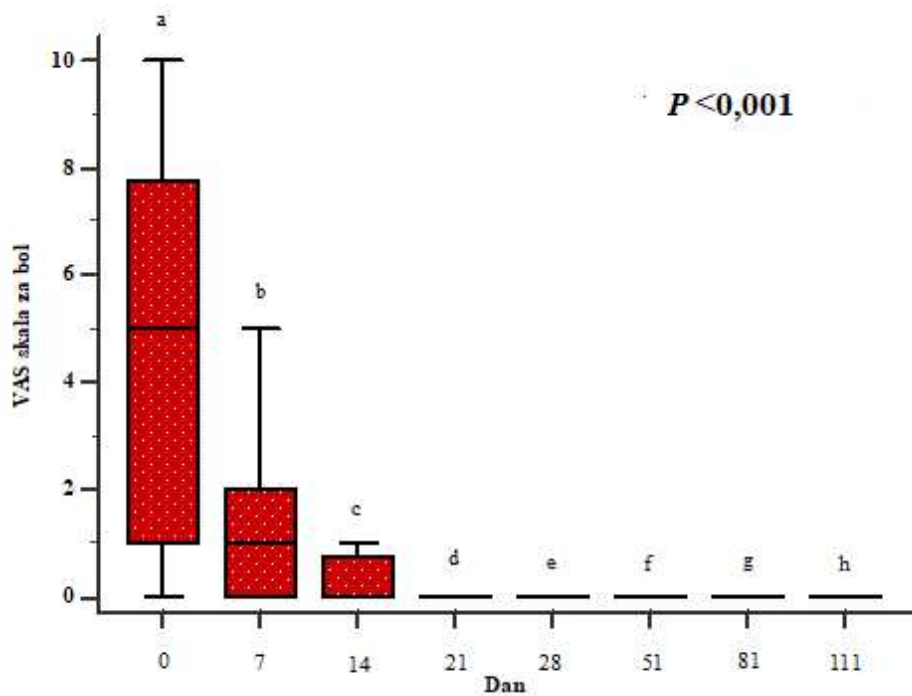
Tablica 1. Usporedba VAS skale za bol između kortikosteroidne grupe i PRGF grupe

| VAS dan (bol) | PRGF N=15 | KORTIKOSTEROID N=15 | P* |
|------------------|---------------|------------------------|-------|
| 0. dan | 4 (1,25-7,75) | 5 (1,00-7,75) | 0,818 |
| 7. dan | 0 (0,00-3,50) | 1 (0,00-2,00) | 0,775 |
| 14. dan | 0 (0,00-0,75) | 0 (0,00-0,75) | 1,000 |
| 21. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,699 |
| 28. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,000 |
| 51. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,000 |
| 81. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,000 |
| 111. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,000 |

Svi podaci prikazani su kao medijan (interkvartilni raspon).

* Mann-Whitney U test

Slika 4. prikazuje dinamiku VAS skale za bol u kortikosteroidnoj grupi prema danima mjerenja. Prije početka terapije najveća bolnost iznosila je osam. Neposredno prije aplikacije druge doze, sedmog dana od početka istraživanja iznosila je dva, a 14. dana jedan. Kontinuirano se smanjuje te od 21. dana do kraja ispitivanja ona iznosi nula za sve ispitanike. Friedmanovim testom *s post hoc* Nemenyi testom dokazana je statistički značajna razlika između različitih dana mjerenja ($P < 0,001$).

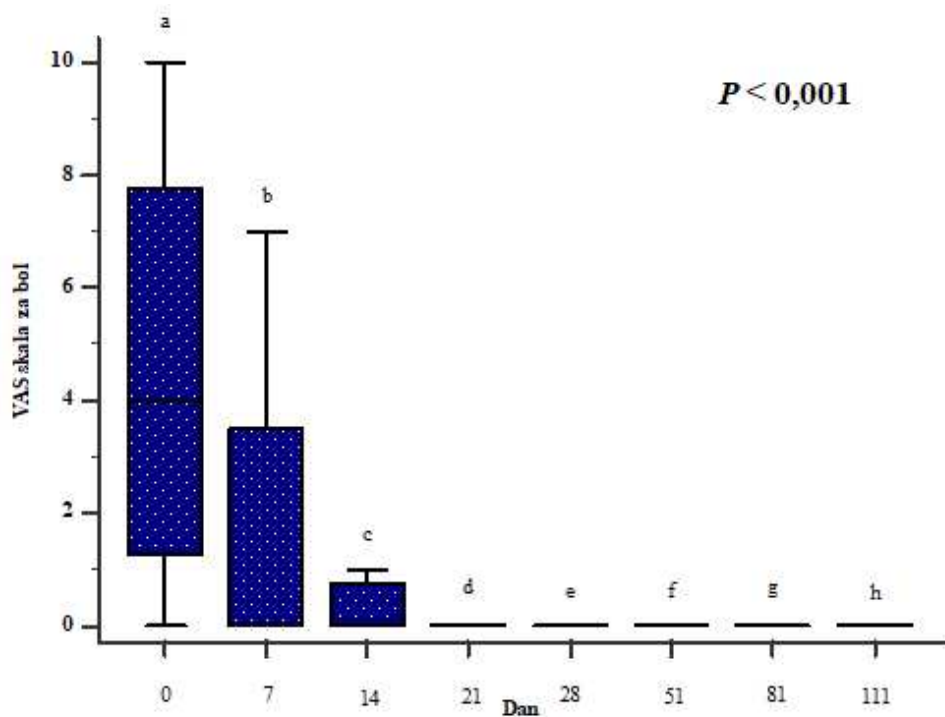


Slika 4. Dinamika VAS skale za bol u kortikosteroidnoj grupi prema danima mjerenja.

* Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom.

a vs b, c, d, e, f, g, h ; b vs c, d, e, f, g, h ; c vs d, e, f, g, h, // $P < 0,05$

Dinamika VAS skale za bol prema danima mjerenja u PRGF grupi prikazana je na Slici 5. Prije prve aplikacije terapije najveća bolnost iznosila je osam, sedmog dana četiri i 14. dana jedan. Statistički značajna razlika između dana mjerenja ispitana je i dokazna Friedman testom s *post hoc* Nemenyi testom ($P < 0,001$).



Slika 5. Dinamika VAS skale za bol u PRGF grupi prema danima mjerenja.

* Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom.

a vs b, c, d, e, f, g, h ; b vs c, d, e, f, g, h ; c vs d, e, f, g, h, // $P < 0,05$

4.4. VAS skala za pečenje

Tablica 2. prikazuje usporedbu VAS skale za pečenje između kortikosteroidne i PRGF grupe. Razina pečenja određena je u svih osam točaka. Prije početka terapije medijan je u obje grupe iznosio pet, a interkvartilni raspon 3,00 – 6,75. Sedmog dana, medijan u PRGF grupi iznosi nula, a u kortikosteroidnoj jedan dok su interkvartilni rasponi 0,00 - 3,5 te 0,00 – 2,75. Prilikom sljedeće aplikacije, 14. dana, medijan i interkvartilni raspon se u obe grupe izjednačavaju te iznose nula i 0,00 – 1,75. Tijekom ostatka istraživanja, u svim mjerenjima, iznose nula i 0-0. Obje grupe bilježe poboljšanje u smislu smanjenja simptoma pečenja, a mogućnost statistički značajnih razlika među grupama ispitana je Mann-Whitney U testom čime je dokazano da nema razlike ($P > 0,05$).

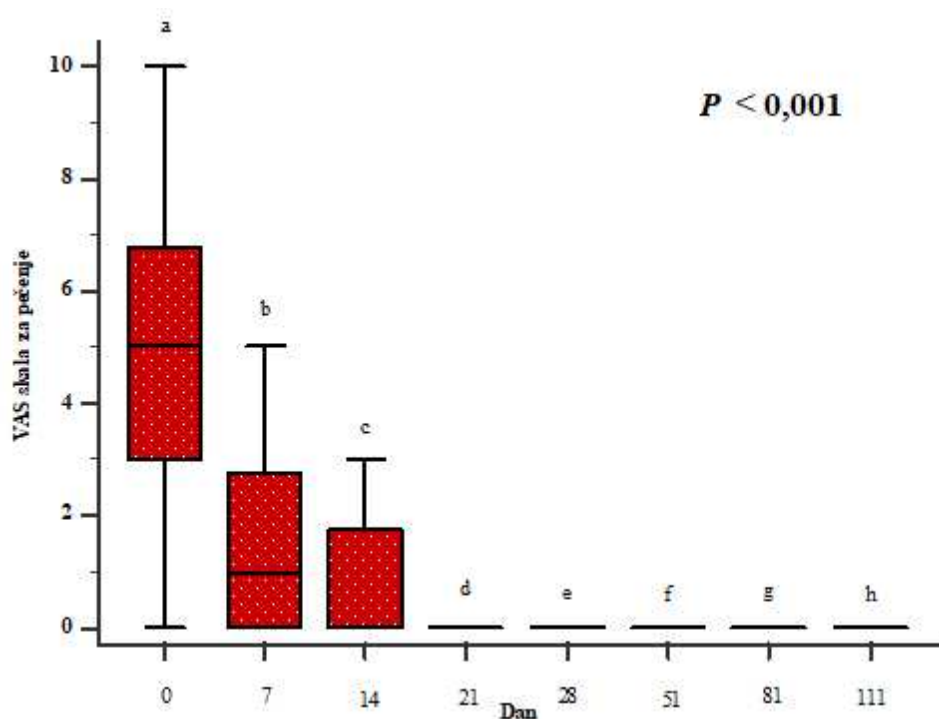
Tablica 2. Usporedba VAS skale za pečenje između kortikosteroidne grupe i PRGF grupe

| VAS dan (pečenje) | PRGF N=15 | KORTIKOSTEROID N=15 | P* |
|-------------------|---------------|------------------------|-------|
| 0. dan | 5 (3,00-6,75) | 5 (3,00-6,75) | 0,933 |
| 7. dan | 0 (0,00-3,5) | 1 (0,00-2,75) | 0,761 |
| 14. dan | 0 (0,00-1,75) | 0 (0,00-1,75) | 0,851 |
| 21. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,677 |
| 28. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,974 |
| 51. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,721 |
| 81. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,00 |
| 111. dan | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 1,00 |

Svi podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

* Mann-Whitney U test

U kortikosterodinoj grupi, najveće pečenje je na početku istraživanja iznosilo sedam, nakon čega se kontinuirano smanjivalo, sedmog dana iznoseći tri, a 14. dana dva. Nakon 21. dana iznosilo je nula. Dinamika VAS skale prikazana je na Slici 6., a Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom dokazao je statistički značajnu razliku između različitih dana mjerenja ($P < 0,001$).

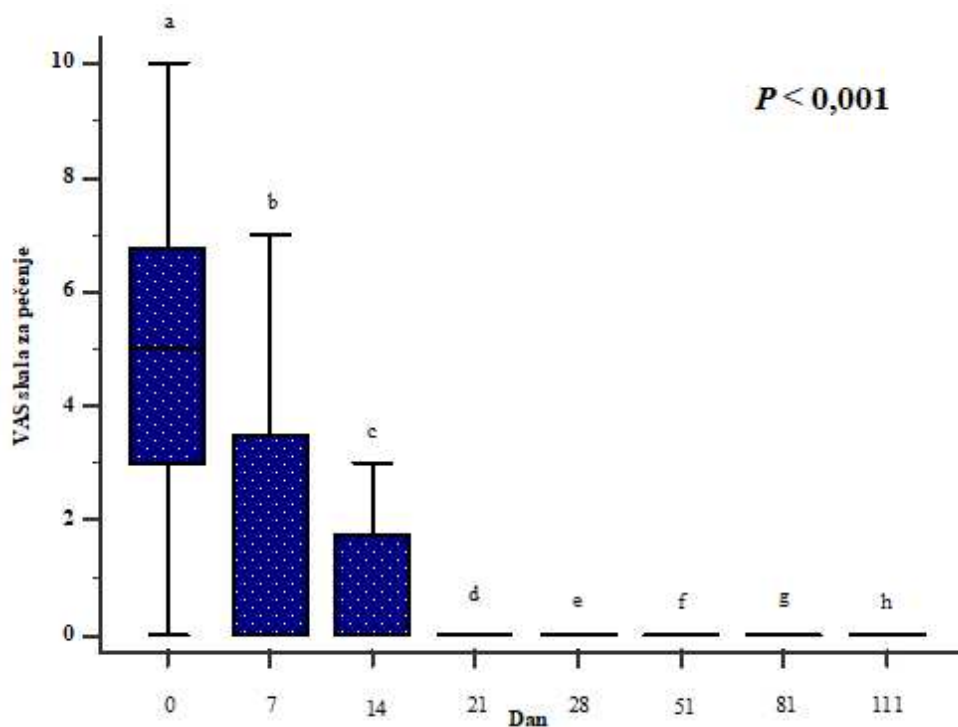


Slika 6. Dinamika VAS skale za pečenje u kortikosteroidnoj grupi prema danima mjerenja.

* Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom.

a vs b, c, d, e, f, g, h ; b vs c, d, e, f, g, h ; c vs d, e, f, g, h, // $P < 0,05$

Slika 7. prikazuje dinamiku VAS skale za pečenje u PRGF grupi prema danima mjerenja. Prije početka terapije najveći iznos pečenja je bio sedam, sedmog dana tri, a 14. dva. Zatim se nastavlja smanjivati i do kraja istraživanja iznosi nula. Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom potvrđena je statistički značajna razlika između različitih dana mjerenja ($P < 0,001$).



Slika 7. Dinamika VAS skale za pečenje u PRGF grupi prema danima mjerenja.

* Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom.

a vs b, c, d, e, f, g, h ; b vs c, d, e, f, g, h ; c vs d, e, f, g, h, // $P < 0.05$

4.5. Usporedba veličine lezija

Tijekom istraživanja pratili smo promjene veličine lezija u obje grupe, a njihova usporedba prikazana je u Tablici 3. Veličinu lezija podijelili smo u tri kategorije: 0-5 mm², 5-10 mm² i >10 mm². Prije početka terapije, u PRGF grupi nije bilo sudionika koji bi pripadali prvoj kategoriji, dok je drugoj pripadalo sedam ispitanika, a trećoj osam. U kortikosteroidnoj grupi raspodjela je bila jedan pripadnik prve, osam pripadnika druge i šest treće kategorije. Neposredno prije četvrte aplikacije, tj. 21. dana od početka istraživanja, raspodjela je iznosila 10, 5, 0 za PRGF grupu i 10,

3, 2 za kortikosteroidnu grupu. U svim kontrolnim točkama raspodjela lezija po kategorijama bila je jednaka. Mogućnost statistički značajne razlike među grupama ispitana je hi - kvadrant testom te je dokazano kako nema značajne razlike ($P > 0,05$), a obje grupe su bilježile poboljšanje. Slike 8. i 9. prikazuju primjer smanjenja veličine lezije nakon četvrte aplikacije PRGF-a u odnosu na veličinu neposredno prije prve aplikacije.

Tablica 3. Usporedba veličine lezije između kortikosteroidne grupe i PRGF grupe u različitim danima

| dan | PRGF N=15 | | | KORTIKOSTEROID N=15 | | | P* |
|----------|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| | 0-5 mm ² | 5-10 mm ² | >10 mm ² | 0-5 mm ² | 5-10 mm ² | >10 mm ² | |
| 0. dan | 0 | 7 (46,7) | 8 (53,3) | 1 (6,7) | 8 (53,3) | 6 (40,0) | 0,508 |
| 7. dan | 3 (20,0) | 11 (73,3) | 1 (6,7) | 2 (13,3) | 12 (80,0) | 1 (6,7) | 0,885 |
| 14. dan | 7 (46,7) | 7 (46,7) | 1 (6,7) | 6 (40,0) | 8 (53,3) | 1 (6,7) | 0,930 |
| 21. dan | 10 (66,7) | 5 (33,3) | 0 (0) | 10 (66,6) | 3 (20,0) | 2 (13,4) | 0,480 |
| 28. dan | 11 (73,3) | 4 (26,7) | 0 (0) | 11 (73,3) | 4 (26,7) | 0 (0) | 0,989 |
| 51. dan | 12 (80,0) | 2 (13,3) | 1 (6,7) | 12 (80,0) | 2 (13,4) | 1 (6,7) | 0,989 |
| 81. dan | 13 (86,7) | 2 (13,3) | 0 (0) | 13 (86,7) | 2 (13,3) | 0 (0) | 0,989 |
| 111. dan | 12 (80,0) | 3 (20,0) | 0 (0) | 12 (80,0) | 3 (20,0) | 0 (0) | 0,989 |

Svi podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak)

* hi-kvadrat test



Slika 8. Primjer lezije OLP- a prije aplikacije PRGF-a.

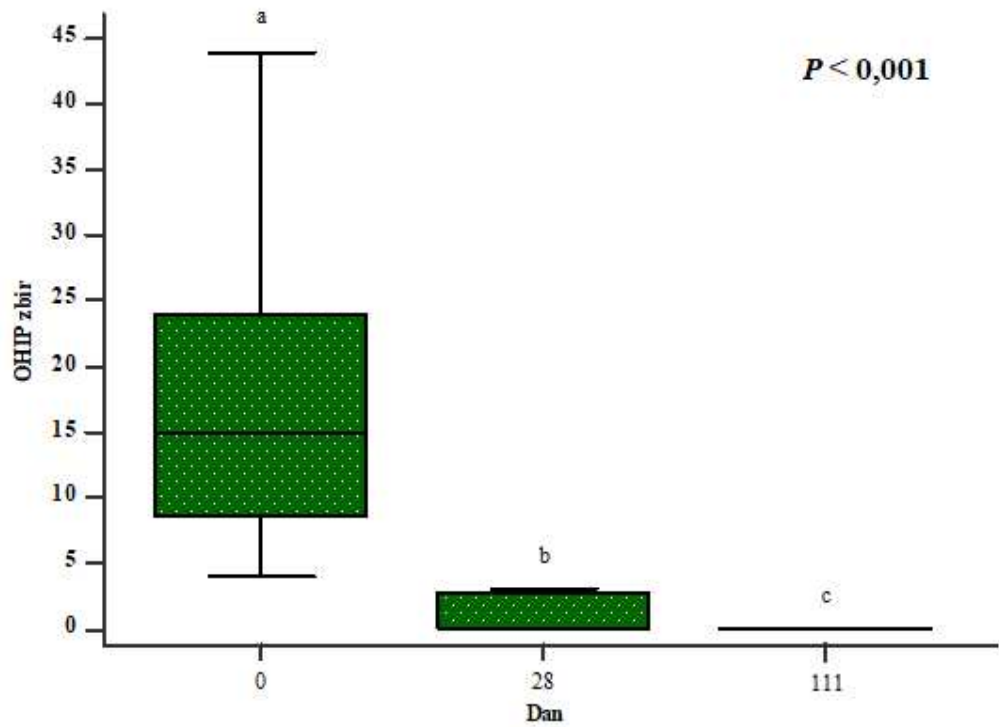
(preuzeto iz osobne arhive izv. prof. dr. sc. Livie Cigić)



Slika 9. Primjer lezije OLP-a nakon 4. aplikacije PRGF-a.
(preuzeto iz osobne arhive izv. prof. dr. sc.Livie Cigić)

4.6. OHIP

Slika 9. prikazuje dinamiku OHIP zbira u cijelom ispitivanom uzorku u tri točke mjerenja (0., 28. i 111. dan). Najveći OHIP zbir u prvoj točki mjerenja iznosio je 25 te se nakon toga smanjuje. Friedmanovim testom s *post hoc* Nemenyi testom dokazana je statistički značajna razlika između ovih triju točki mjerenja ($P < 0,001$).



Slika 9. Dinamika OHIP zbira u cijelom ispitivanom uzorku u tri točke mjerenja.

* Friedmanov test s *post hoc* Nemenyi testom.

a vs b; a vs c; b vs c // $P < 0.05$

5. RASPRAVA

OLP je kronična mukokutana autoimuna bolest koja se smatra prekanceroznom lezijom s mogućnošću maligne alteracije. S obzirom na maligni potencijal nužno je redovito praćenje i liječenje (1). Postoje različite metode liječenja, a najčešće se koristi lokalna ili sistemska primjena kortikosteroida što se smatra zlatnim standardom. Ova terapijska mogućnost ima brojna ograničenja kao i nuspojave koje nosi sa sobom stoga su nova terapijska rješenja uvijek dobrodošla (1,2).

U ovom istraživanju cilj je bio ispitati učinkovitost primjene PRGF-a u liječenju EOLP-a te ju usporediti s učinkovitošću kortikosteroida. Istraživanje je provedeno u specijalističkoj ambulanti za oralnu medicinu Odjela dentalne medicine Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split na uzorku od 15 ispitanika tijekom šest mjeseci. Od toga je bilo 14 žena i jedan muškarac što je bilo očekivano s obzirom da je oralni lichen bolest od koje češće obolijevaju žene u omjeru 3:1 prema muškarcima (1).

Slična razdioba ispitanika po spolu zabilježena je i u ostalim istraživanjima, pa su tako Anitua i sur. također usporedili djelovanje PRGF-a i kortikosteroida u liječenju EOLP-a na uzorku od 15 pacijenata koji je uključivao 13 žena i dva muškarca (3). Saglam i sur. ispitivali su učinkovitost primjene plazme obogaćene fibrinom (PRF) u usporedbi s kortikosteroidima i u svoje istraživanje su uključili 24 pacijenta, od čega je bilo 14 žena i 10 muškaraca. Istraživanje je provedeno kao split- mouth studija, na Odjelu za parodontologiju Fakulteta dentalne medicine Sveučilišta Bezmialem Vakif (12). Al-Hallak i sur., u razdoblju između rujna 2019. i kolovoza 2021., također su proveli split- mouth studiju s istim ciljem na odjelu oralne medicine Fakulteta Dentalne medicine Sveučilišta u Damasku. Istraživanje je uključivalo 12 pacijenata s raspodjelom žena i muškaraca 3:1 (devet žena i troje muškaraca) (13).

Najstariji sudionik ovog istraživanja imao je 77 godina, a najmlađi 35 godina. Srednja dob iznosila je 60,1 godinu što je u korelaciji s činjenicom da je OLP bolest koja najčešće zahvaća osobe srednje i starije životne dobi (1). Sličnu dobnu strukturu imali su Saglam i sur. u svom istraživanju gdje se dob pacijenata kretala između 34 i 76 godina sa srednjom dobi od 52, 25 godina (12).

Što se tiče svakodnevnih navika ispitanika, štetnu naviku pušenja imala su dva sudionika ovog istraživanja odnosno 13,3% ispitanog uzorka. Svi sudionici su negirali svakodnevnu konzumaciju alkohola. Pušenje se ne dovodi direktno u svezu s razvojem ove bolesti, ali ponekad

moгу nastati promjene sličnog kliničkog i patohistološkog izgleda uzrokovane toksičnim učinkom cigareta na oralnu sluznicu. Barbosa i suradnici proveli su istraživanje u kojem su proučavali utjecaj lokalnih čimbenika na razvoj i kliničku sliku OLP-a- te nisu pronašli povezanost između ove bolesti i navedenih navika. Većina bolesnika s OLP-om uključenih u njihovo istraživanje bili su nepušači (97,3 %) te nisu konzumirali alkohol (14). Ruokonen i sur. pratili su navike pacijenata s OLP-om te nisu pronašli poveznicu između pušenja i konzumacije alkohola s oboljenjem od OLP-a (15).

U našem istraživanju, terapija je aplicirana tijekom četiri tjedna te su nakon toga provedena četiri kontrolna posjeta. Pacijenti su bili zamoljeni da odrede razinu boli i pečenja prema VAS skali pri svakom dolasku. Usporedili smo promjene razine i boli i pečenja između grupa te njihovu dinamiku unutar svake grupe posebno. Mann Whitney U testom ($P>0,05$) je dokazano da nema statistički značajne razlike između PRGF i kortikosteroidne grupe, a Friedman testom s *post hoc* Nemenyi testom je dokazano da obe grupe bilježe kontinuirano poboljšanje između dolazaka u smislu evidentnog smanjenja subjektivnih simptoma boli i pečenja ($P<0,001$). Saglam i suradnici su također određivali razinu boli prema VAS skali u pet točaka, neposredno prije početka terapije, nakon zadnje aplikacije te jedan, dva i šest mjeseci nakon završetka liječenja. Oni su također dokazali kako nema statistički značajne razlike između PRF i kortikosteroidne grupe. To su i potvrdili Mann Whitney U testom ($P>0,05$), a Friedman testom su dokazali značajnu razliku u razini boli unutar grupa ($P<0,05$). Također, usporedili su *post hoc* i medijane određenih razina boli prije početka te nakon jednog, dva i šest mjeseci od završetka terapije te su Wilcoxon testom s Bonferroni korekcijom dokazali statistički značajno smanjenje ($P<0,005$) (12). Poboljšanje u obje grupe kao i nepostojanje razlika među grupama dokazao je i Hallak s kolegama t- testom ($P = 0,06$) (13). Anitua i suradnici su također određivali razinu boli te su zabilježili poboljšanje s 8,27 na 1,27 u PRGF grupi nakon prvog tretmana te su t- testom statistički to i dokazali ($P= 0,006$) (3).

Promjene u kvaliteti života pratili smo kroz OHIP-14 upitnik koji su pacijenti ispunili prije prve aplikacije te na prvoj i posljednjoj kontrolnoj posjeti, tj. sedam i 90 dana nakon zadnje aplikacije (9). Pratili smo dinamiku OHIP-14 zbira u cijelom ispitivanom uzorku i grafički ju prikazali. Uočeno je da se ukupni broj bodova drastično smanjio između prvog i drugog mjerenja, a statistički značajna razlika između svih triju točaka mjerenja je dokazana Friedmanovim testom s *post hoc* Nemenyi testom ($P<0,001$). Saglam i kolege također su ocjenjivali kvalitetu života

putem OHIP-14 upitnika koji su pacijenti ispunjavali prije prve aplikacije te jedan, dva i šest mjeseci nakon. Uočili su smanjenje medijana broja bodova između svih mjerenja u usporedbi s početnim vrijednostima kao i značajno smanjenje između mjerenja nakon dva mjeseca u odnosu na ono provedeno nakon jednog ($P < 0,008$ Wilcoxon test s Bonferroni korekcijom) (12).

Prilikom svakog posjeta određivala se veličina lezije u obje grupe. Veličinu lezija smo podijelili u tri kategorije: 0-5 mm², 5-10 mm² i >10 mm². Veličina lezija se kontinuirano smanjivala unutar obje grupe, a hi – kvadrat testom je dokazano kako nema statistički značajne razlike između dviju grupa ($P > 0,05$) u odnosu na smanjivanje veličine lezije. Saglam i kolege su također promatrali veličine lezija metodom po Thongprasomu (10). Mann – Whitney U testom su dokazali kako nema statistički značajne razlike između grupa ($P > 0,05$), a poboljšanje unutar grupe su dokazali Friedmanovim testom ($P < 0,05$) te *post- hoc* usporedbom Wilcoxonovim testom s Bonferroni korekcijom ($P < 0,008$) (12). Smanjenje veličine lezija uočili su i Bennardo i suradnici u istraživanju u kojem su uspoređivali učinkovitost intralezijske primjene PRF-a i injekcije triamkinolon acetona. Četiri tjedna nakon primjene terapije, u PRF grupi došlo je do smanjenja veličine lezija od 59,8 %, a u kortikosteroidnoj grupi je smanjenje iznosilo 59,2%. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa (16). Ahuja i sur. također su uspoređivali učinkovitost ovih dviju terapijskih mogućnosti te su bilježili smanjenje lezija bez statistički značajne razlike između grupa (17).

6. ZAKLJUČCI

1. Istraživanje je pokazalo kako nema razlike u učinkovitosti primjene PRGF-a u odnosu na topikalne kortikosteroide u liječenju EOLP- a.

2. Primjenom PRGF-a došlo je do značajnog smanjenja razine boli i pečenja određenih prema VAS skali između posjeta kao i do smanjenja veličine lezije te poboljšanja kvalitete života ocijenjene OHIP- 14 upitnikom.

3. Primjena topikalnih kortikosteroida također je dovela do značajnog smanjenja razine boli i pečenja određenih prema VAS skali između posjeta kao i do smanjenja veličine lezije te poboljšanja kvalitete života ocijenjene OHIP- 14 upitnikom.

4. Nisu zabilježene nikakve nuspojave kao ni komplikacije tijekom cijelog razdoblja trajanja ispitivanja.

5. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika i duljim razdobljem praćenja kako bi se potvrdili dobiveni rezultati.

6. Primjena PRGF-a ne može se smatrati prvim izborom u liječenju EOLP – a, ali bi ju trebalo razmotriti kao alternativnu opciju kod pacijenata rezistentnih na kortikosteroide, a s obzirom na činjenicu da ovim istraživanjem nismo dokazali postojanje značajne razlike između primjene PRGF-a i kortikosteroida.

7. LITERATURA

1. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević-Boras V, Biočina Lukenda D, i sur.: Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 180. – 187.
2. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
3. Anitua E, Eguia A, Alkhraisat MH, Piñas L. Oral lichen planus treated with plasma rich in growth factors. *Cutis*. 2022;109(3):163-166.
4. Piñas L, Alkhraisat MH, Suárez-Fernández R, Anitua E. Biomolecules in the treatment of lichen planus refractory to corticosteroid therapy: Clinical and histopathological assessment. *Ann Anat*. 2018; 216:159-163.
5. Matulić N, Tafra Đ., Barić J., Gabrić D. Regeneracija koštanog i mekog tkiva primjenom PRGF-Endoret tehnologije – prikaz slučaja. *Medix*. 2016; 119:310-313.
6. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1968;25(1):31-42.
7. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(6):796-800.
8. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-184.
9. Jensen JT, Bird M, Leclair CM. Patient satisfaction after the treatment of vulvovaginal erosive lichen planus with topical clobetasol and tacrolimus: a survey study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1759-1765.
10. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(6):315-322.
11. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-290.
12. Saglam E, Ozsagir ZB, Unver T, Alinca SB, Toprak A, Tunali M. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin in the erosive oral lichen planus: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2021; 29: e20210180.
13. Al-Hallak N, Hamadah O, Mouhamad M, Kujan O. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis*. 2023;29(5):2256-2264.

14. Barbosa NG, Silveira ÉJ, Lima EN, Oliveira PT, Soares MS, de Medeiros AM. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):e1-e6.
15. Ruukonen HMA, Juurikivi A, Kauppila T, Heikkinen AM, Seppänen-Kaijansinkko R. High percentage of oral lichen planus and lichenoid lesion in oral squamous cell carcinomas. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(6):442-445.
16. Bennardo F, Liborio F, Barone S, et al. Efficacy of platelet-rich fibrin compared with triamcinolone acetonide as injective therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot study. *Clin Oral Investig.* 2021;25(6):3747-3755.
17. Sethi Ahuja U, Puri N, More CB, Gupta R, Gupta D. Comparative evaluation of effectiveness of autologous platelet rich plasma and intralesional corticosteroids in the management of erosive oral Lichen planus- a clinical study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):714-718.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Usporediti učinkovitost primjene plazme bogate faktorima rasta (PRGF) kao potencijalne metode liječenja erozivnog oralnog lichen planusa (EOLP) s topikalnom primjenom kortikosteroida koja predstavlja trenutni zlatni standard u liječenju ove bolesti.

Materijali i metode: U studiju su bili uključeni pacijenti kojima je biopsijom potvrđena dijagnoza EOLP-a. Pacijenti koji su zadovoljili sve kriterije i odlučili sudjelovati, potpisali su suglasnost. Istraživanje smo proveli kao split- mouth kontroliranu studiju. U jednoj polovici usne šupljine primijenili smo PRGF, a u drugoj kortikosteroid kao zlatni stanard u terapiji. Randomizaciju smo proveli metodom slučajnog odabira. Radili smo četiri aplikacije svakih sedam dana kroz četiri tjedna zaredom te potom kontrolne preglede u četiri vremenske točke (7, 30, 60 i 90 dana nakon zadnje aplikacije). Prilikom svakog posjeta određivali smo veličinu lezija, radili kliničke fotografije prije svake primjene te zatražili pacijenta da ocijeni subjektivne simptome boli i pečenja za svaku stranu usne šupljine prema VAS-i. Također, pacijenti su ispunili OHIP-14 upitnik pri prvoj aplikaciji te prvoj i četvrtoj kontrolnoj posjeti.

Rezultati: Ova split-mouth studija je provedena na 15 ispitanika. Uspoređivane su razine boli i pečenja za svaku grupu pojedinačno te između grupa. Dokazano je kako između grupa nema statistički značajne razlike dok je unutar grupa dokazana statistički značajna razlika između dolazaka. Veličina lezija se u obje grupe kontinuirano smanjivala te je također dokazano kako nema statistički značajne razlike između grupa. Dinamika OHIP-14 zbira kontinuirano se smanjivala između triju točaka mjerenja.

Zaključci: Primjena PRGF- a kao i kortikosteroida dovela je do značajnog smanjenja boli, pečenja i veličine lezija kao i do poboljšanja kvalitete života. Dokazano je kako nema statistički značajne razlike između grupa te nisu zabilježene nikakve nuspojave nakon terapijske aplikacije PRGF-a. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili dobiveni rezultati, ali PRGF se može razmatrati kao alternativna metoda u liječenju EOLP- a.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Efficacy of injectable PRGF in the treatment of the erosive oral lichen planus: a split – mouth, randomized, controlled clinical trial

Research objective: Comparing the efficacy of using growth factor rich plasma (PRGF) as a potential method for treating erosive oral lichen planus (EOLP) to the topical use of corticosteroids, which is the current gold standard when it comes to treating this disease.

Materials and methods: This study included patients with biopsy- confirmed EOLP diagnosis. Patients that fit all of the criteria and decided to participate in the study signed the consent forms. The research was conducted as a split-mouth control study. One half of the oral cavity was treated using PRGF, and the other used corticosteroids which is the golden standard in therapy. Randomization was conducted by the random selection method. The therapy was applied four times, every seven days over the course of four weeks, with control examinations at four different points in time (7, 30, 60 and 90 days after the last application). During each of the visits, we determined the size of the lesions, made clinical photographs before each application, and asked the patients to grade their subjective pain symptoms and burning sensation using the VAS (visual analog scale) for each side of the oral cavity. Patients also filled out the OHIP-14 questionnaire before the first application and during the first and fourth control visit.

Results: This split-mouth study has been conducted on 15 patients by comparing different levels of pain and the burning sensation for each group individually and among different groups. It has been proven that there are no statistically significant differences between the groups but there are statistically significant differences between different sessions inside the same group. In both groups, lesion size had been continuously decreasing and it was proven that there were no statistically significant differences between the groups. The dynamics of OHIP-14 sum had been continuously decreasing between the three measurement points.

Conclusion: Using the PRGF method, as well as the use of corticosteroids brought a significant decrease of pain levels and the burning sensation, decrease in lesion size and an improved quality of life. It was proven that there are no statistically significant difference between the groups and there was no noted side effects after the therapeutic application of PRGF. Additional research is needed to confirm the results, but the PRGF can be considered as an alternative method in treating EOLP.

10. ŽIVOTOPIS



OBRAZOVANJE

- 2005. - 2013. Osnovna škola “*Skalice*”, Split
- 2013. – 2017. Prirodoslovno- matematička gimnazija (III. Gimnazija), Split
- 2017. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Dentalna medicina

STRANI JEZICI

- Engleski jezik, talijanski jezik (osnovno)

AKTIVNOSTI

- Dobitnica Dekanove nagrade za ak.g. 2019. / 2020. u znak priznanja za izvanredne rezultate postignute tijekom studija
- Dobitnica Rektorove nagrade za posebna postignuća u ak.g. 2022. /2023.
- Sudjelovanje u provedbi projekta “Mobile Access Dental Clinic” (MADE) u razdoblju od ožujka do studenog 2022. godine
- Članica Udruge studenta dentalne medicine Split - Preventist
- Volonter na „Danima oralnog zdravlja” 2022. i 2023.g. u organizaciji studija Dentalne medicine u Splitu
- Sudjelovanje u organizaciji 1. Kongresa studenata dentalne medicine u Splitu (30. rujna – 1. listopada 2022.)
- Sudjelovanje na Prvom proljetnom kongresu studenata dentalne medicine “DentOs” u Osijeku (travanj 2022.) i 9. međunarodnom kongresu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Dubrovnik, 24. i 25. ožujka 2023.)