

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Norac-Kevo

**UPALNI MARKERI I UČESTALOST DRUGIH AUTOIMUNIH
BOLESTI U OBOLJELIH OD ORALNOGA LIHENA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

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

Split, srpanj 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Norac-Kevo

**UPALNI MARKERI I UČESTALOST DRUGIH AUTOIMUNIH
BOLESTI U OBOLJELIH OD ORALNOGA LIHENA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

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

Split, srpanj 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.....	5
1.1.5. Diferencijalna dijagnoza.....	6
1.1.6. Liječenje.....	6
1.2. Autoimune bolesti (AIB).....	7
1.2.1. Podjela.....	8
1.2.2. Etiologija.....	8
1.2.3. Patogeneza.....	8
1.2.4. Dijagnoza.....	9
1.2.5. Liječenje.....	9
1.3. OLP i autoimune bolesti.....	9
1.4. Upalni markeri.....	10
1.4.1. Sastavnice upalne reakcije.....	10
1.4.2. Promjene u broju cirkulirajućih leukocita.....	11
1.4.3. Biokemijske promjene u krvi.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	12
2.1. Hipoteze.....	13
3. MATERIJAL I METODE.....	14
3.1. Ispitanici.....	15
3.2. Anamneza i dijagnoza OLP-a.....	15
3.3. Serološke pretrage.....	15

3.4. Statistički postupci.....	16
4. REZULTATI.....	17
4.1. Spol i dob.....	18
4.2. Upalni markeri (SE, CRP, L).....	20
4.3. Druge autoimune bolesti.....	20
4.4. Navike ispitanika.....	21
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČCI.....	25
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	27
8. SAŽETAK.....	31
9. SUMMARY.....	33
10. ŽIVOTOPIS.....	35

Zahvaljujem se mojoj mentorici doc. dr. sc. Liviji Cigić, dr. med. dent. na bezuvjetnoj potpori, razumijevanju, strpljenju, te srdačnoj angažiranosti i uspješnoj suradnji tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Dolores Biočina Lukenda koja mi je omogućila pristup podacima za ovo istraživanje.

1. UVOD

1.1. Oralni lihen planus

Oralni lihen planus (OLP) je kronična imunološka, upalna bolest sluznice usne šupljine koju je prvi put kao zaseban medicinski entitet opisao E. Wilson 1869. godine u članku "On Lichen planus" (1).

Izgledom varira od keratotične (retikularni ili nalik plaku) do eritematozne i ulcerozne lezije (2). Javlja se u svim rasama i na svim kontinentima, s prevalencijom od 0,1 do 2,2 % (3). Bolest se može pojavljivati udruženo s kožnim promjenama te se u tom slučaju govori o kožnom lihen planusu (LP). Oralne promjene mogu se pojavljivati istodobno s kožnim lezijama, ali se u čak 30 – 70 % slučajeva pojavljuju zasebno (4).

Naziva se i plurimukoznim lihenom jer se patološke promjene mogu javiti na sluznici usta, jednjaka, želuca i vrata maternice bez promjena na koži (5). 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 (6).

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1978. godine OLP se ubraja u prekancerozne lezije usne šupljine (7).

1.1.1. Etiologija

OLP je bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije u kojoj je ključno međusobno djelovanje brojnih čimbenika. Stanično posredovana imunost potaknuta endogenim i egzogenim utjecajima zauzima posebno mjesto u patogenezi OLP-a, i to osobito u osoba s genetskom predispozicijom za nastanak bolesti.

Ispitivanja antigena tkivne snošljivosti (HLA) i eventualne genetske predispozicije za nastanak OLP-a u hrvatskoj populaciji pokazala su kako antigeni HLA: Aw19, A28, B15, B18, DR3 i DR4 mogu biti u pozadini bolesti (8).

LP se dovodi u vezu s nizom autoimunih poremećaja, ali i dalje je upitno jesu li bolesnici s LP-om podložniji razvoju drugih autoimunih bolesti ili su one povezane etiološki (9).

Pojedine sastavnice dentalnih materijala također mogu biti etiološki čimbenik koji izaziva alergijsku ili toksičnu reakciju. Diferencijalno dijagnostički lihenoidna reakcija, primjerice na amalgam, ne migrira i pojavljuje se na sluznici koja je u izravnom dodiru s ispunom te nestaje kada se isti ukloni (10).

Mnogobrojni lijekovi, kao što su tiazidi, diuretici, penicilin, streptomycin, salicilna kiselina i beta blokatori, mogu izazvati pojavu lihenoidne reakcije koju je klinički i patohistološki teško razlikovati od OLP-a (2).

LP se može javljati i u sklopu nekih autoimunih bolesti, kao što su Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, sarkoidoza, autoimuni hepatitis i vitiligo (7).

Navode se i drugi mogući uzroci kao što su bakterijske, virusne i gljivične infekcije (11). Također, OLP-u mogu pogodovati psihičke smetnje, stres i anksioznost (12).

1.1.2. Patogeneza

Patogenetski mehanizmi podrazumijevaju autoimunu reakciju u kojoj T-limfociti napadaju antigenu promijenjenu bazalnu keratinocitu (ili bazalnu membranu). 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 (2).

Upalni infiltrat u OLP-u sastavljen je od limfocita i manjeg broja makrofaga. T-limfociti dominiraju u odnosu na B-limfocite, a CD4+ T-stanice (pomoćničke) su češće nego CD8+ T-stanice (citotoksično / supresorske) (13).

Rabinovich i suradnici (14) pronašli su povećanu količinu imunoglobulina G (IgG) i IgA u serumu bolesnika s OLP-om. Povećana količina IgG i IgA u serumu može odražavati lokanu mikrobiološku antigenu stimulaciju u OLP-u (15).

1.1.3. Klinička obilježja

OLP se može pojaviti na bilo kojem dijelu usne šupljine, ali najčešće mjesto pojave je sluznica obraza. Srednja životna dob pojave bolesti je peto desetljeće života, a bolest je češća u žena (2).

Najjednostavnija podjela, koju je postavio Andreasen (16), dijeli OLP prema mjestu nastanka patološke lezije u odnosu prema razini oralne sluznice na:

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

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

- papularni oblik: sitne hiperkeratotične papule na bukalnoj sluznici;
- retikularni oblik: Wickhamove strije na oralnoj sluznici, a predstavljaju papule koje konfluiraju (Slika 1);
- plakozni oblik: hiperkeratotični plakovi, najčešće na gingivi i dorzumu jezika;

- anularni oblik: lezije s erozivnim dnom i uzdignutim hiperkeratotičnim rubom;
- bulozni oblik: bule ili vezikule ispunjene bistrim sadržajem; 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 (2, 16).



Slika 1. Retikularni oblik OLP-a na obraznoj sluznici. Preuzeto iz (17).

1.1.4. Patohistološka obilježja

Za patohistološku dijagnozu OLP-a važne su 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 (2).

1.1.5. Diferencijalna dijagnoza

Pri postavljanu dijagnoze OLP-a treba isključiti niz drugih liheni sličnih lezija npr. lezije uzrokovane lijekovima, kontaktnu preosjetljivost na živu, multiformni eritem, *lupus erythematosus*, leukoplakiju, rak pločastih stanica, pemfigoid sluznice i kandidijazu.

Asimptomatski retikularni oblik OLP-a često se ne liječi pa se ne provodi ni biopsija. Biopsija se provodi u slučaju nalaza papularnog i pločastog OLP-a radi isključenja displastičnih promjena i leukoplakije te u dijagnostici erozivnoga i buloznoga oblika, kako bi ih se razlikovalo od drugih vezikulobuloznih bolesti (2).

1.1.6. Liječenje

Liječenje OLP-a svodi se na suzbijanje simptoma. U tom smislu najbolji su kortikosteroidni lijekovi u obliku masti ili gela. Sustavna primjena kortikosteroida indicirana je za kratko liječenje teških pogoršanja ili za kratkotrajno liječenje tvrdokornih slučajeva (2).

Liječenje, odnosno vrijeme i način doziranja te završetak liječenja, propisuju se pojedinačno za svakog bolesnika s obzirom na kliničku sliku OLP-a i opće stanje bolesnika (18).

U liječenju se koriste i retinoidi, obično u kombinaciji s lokalno primijenjenim kortikosteroidima. Retinoidi se češće primjenjuju lokalno, jer sustavna primjena može uzrokovati niz nuspojava u obliku heilitisa, oštećenja jetara i teratogenog učinka (19).

U kliničkim studijama pokazana je visoka djelotvornost lokalne primjene ciklosporina i takrolimusa. Ipak, cijena lijeka, neugodan okus i nejasnoće u vezi s poticanjem zloćudne preobrazbe u stanicama epitela, ograničavaju njihovu primjenu (20).

1.2. Autoimune bolesti (AIB)

Autoimunost je stanje u kojem organizam zatajuje u razlikovanju vlastitog i tuđeg; pritom vlastito zamjenjuje tuđim i na njega imunosno reagira (21).

Potencijalno je reverzibilna pojava koja se u patološkim okolnostima očituje gubitkom kontrole imunosnog sustava nad autoreaktivnim klonovima limfocita odnosno nekontroliranim lučenjem autoantitijela (22).

Valja razlikovati autoimunost i autoimunu bolest; pod autoimunošću razumijevamo znakove imunosnog prepoznavanja i reagiranja na vlastite antigene (npr. postojanje autoantitijela), a autoimuna bolest je patološko stanje pokrenuto autoimunim procesom (21).

Mehanizmi nastanka autoimunosti:

1. Izostanak imunotolerancije – unos tuđeg nosača koji se veže s vlastitim haptenom, izlaganje križno-reaktivnim antigenima, podraživanje limfocita B poliklonskim mitogenicima, nespecifično podraživanje limfocita T adjuvantima;
2. Promjena autoantigena – vezanje lijeka za autoantigene, promjena autoantigena virusima ili bakterijama, otpuštanje odijeljenih autoantigena, mutacija;
3. Poremećaji imunoregulacije – oštećenje fiziološke supresije imunoreakcije, pojačanje pomoćničke aktivnosti, poremećaji idiopatske mreže (21).

1.2.1. Podjela

Iz širokog spektra AIB izdvajaju se organospecifične bolesti nasuprot organonespecifičnim odnosno multisustavnim bolestima (prema Roittu) (22).

1.2.2. Etiologija

Etiologija AIB je višečimbenična; nastaju zbog poremećene neuroendokrinohumoralne regulacije imunosti u genetički predisponiranih osoba izloženih provokacijskom djelovanju vanjskih čimbenika.

Epidemiološke studije su pokazale da genetički čimbenici determiniraju sklonost AIB, na što upućuje obiteljska povezanost i učestalije obolijevanje jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca.

Infektivni agensi također mogu inicirati autoreaktivnost molekularnom mimikrijom, poliklonskom aktivacijom ili otpuštanjem ranije sekvestriranih antigena.

Mnoge AIB češće su u žena nego muškaraca, što upućuje na utjecaj hormonske regulacije. Lijekovi mogu također promijeniti imunosne reakcije. Promjena broja i funkcije regulatornih stanica može pridonijeti autoimunizaciji (22).

1.2.3. Patogeneza

AIB obilježava obilnije lučenje citokina, prirodnih inhibitora citokina, topljivih receptora i njihovih antagonista. U oštećenju tkiva sudjeluju autoreaktivne stanice i autoantitijela. Autoantitijela izazivaju oštećenje mehanizmima koji uključuju stvaranje imunokompleksa, citolizu ili fagocitozu ciljnih stanica te interferencijom s fiziološkim funkcijama stanice (22).

1.2.4. Dijagnoza

Pristup bolesniku s kliničkim sindromom autoimunosti obuhvaća analizu genetičke predispozicije, izloženosti vanjskim čimbenicima, određivanje imunosnog statusa (autoantitijela, funkcionalnih i fenotipskih obilježja limfocita T i B, citokina), te niz kliničkih pretraga za procjenu morfologije i funkcije pojedinih organa zahvaćenih autoimunim poremećajem, kao i aktivnost bolesti. Dijagnoza se postavlja temeljem u svijetu prihvaćenih kriterija koji uključuju relevantne kliničke i laboratorijske podatke za procjenu dinamike patogenetičkih zbivanja (22).

1.2.5. Liječenje

U liječenju AIB važno je procijeniti terapijski pristup s obzirom na aktivnost, stadij i proširenost bolesti. Danas se primjenjuju četiri osnovna terapijska pristupa odnosno lijekovi koji djeluju na aktivaciju imunosnog sustava, modulaciju antigen-specifičnih stanica, rekonstrukciju imunosnog sustava i terapijski postupci koji poštedno djeluju na ciljni organ (22).

1.3. OLP i autoimune bolesti

Važnost autoimune reakcije u etiopatogenezi OLP-a temelji se na istraživanjima u kojima su se opazile promjene u populaciji limfocita T u perifernoj krvi oboljelih, uključujući smanjeni broj limfocita CD4+ i CD45RA+. Takav nalaz, kao i nalaz suprimirane spontane proliferacije limfocita u perifernoj krvi posredovan stanicama CD4+ i CD45RA+, upućuje na njihovu važnost u nastanku te bolesti (7).

Na taj način se OLP može povezati s mnogim AIB i s poremećajima kod kojih je uočena redukcija stanica CD4+ i CD45RA+, a to moguće uvjetuje nastanak autoimunih

reakcija uzrokovanih poremećenim staničnim imunoreakcijama (7). Također, HLA tipovi: B8, DR3 i DR4 koji postoje kod većine autoimunih poremećaja, utvrđeni su i u oboljelih od OLP-a (8).

Prema nekim autorima OLP se može svrstati i u popratne bolesti nekih drugih autoimunih poremećaja koji se temelje na zajedničkoj patogenezi (23).

Uočena je povezanost kroničnih bolesti jetara s pojavom OLP-a, posebno autoimunih jetrenih bolesti, primarne bilijarne ciroze i kroničnog aktivnog hepatitisa (24, 25). Diabetes mellitus često se opisuje kao važan etiološki čimbenik u nastanku OLP-a (26). Opisana je i moguća etiološka pozadina ulceroznoga kolitisa u nastanku OLP-a (23, 27). Od ostalih crijevnih bolesti, u vezu s OLP-om dovodi se celijakija (28) i Chronova bolest (29).

Češća pojava OLP-a opisana je i u oboljelih od nekih kožnih bolesti kao što su psorijaza ili lihen sklerosus (7).

1.4. Upalni markeri

1.4.1. Sastavnice upalne reakcije

U upalnom procesu sudjeluju tri osnovne sastavnice: stanice u upalnoj reakciji, kemijski posrednici i reakcija krvnih žila i okolnoga tkiva.

Stanice koje sudjeluju u upalnoj reakciji mogu se razvrstati u dvije skupine: stanice koje se nalaze u krvi i stanice unutar tkiva. Prvu skupinu čine leukociti i trombociti (krvne pločice). Leukociti (L) se dijele na neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite i limfocite. U skupinu tkivnih upalnih stanica ubrajamo pokretne stanice (makrofagi, mastociti, plazma stanice, limfociti) te stanice reaktivnih tkiva (30, 31).

1.4.2. Promjene u broju cirkulirajućih leukocita

Leukocitoza je uobičajena reakcija tijela na bakterijske upale. Upala najčešće uzrokuje mobilizaciju neutrofila iz koštane srži. Najprije se oslobađaju zreli neutrofil, pri čemu se broj cirkulirajućih neutrofila povećava (neutrofilija).

Virusna upala ne očituje se neutrofilijom nego povećanim brojem limfocita u krvi. Limfocitoza je tipičan znak virusnih bolesti.

Eozinofilija je karakteristična reakcija na parazitne infekcije.

Leukopenija se može pojaviti u iscrpljenih bolesnika bez upalnog supstrata (30).

1.4.3. Biokemijske promjene u krvi

Promjena koncentracije plazmatskih bjelančevina najlakše se dokazuje mjerenjem sedimentacije krvi (SE). Ta pretraga rutinski se izvodi u mnogim laboratorijima. Krv se pohrani u pipetu obloženu antikoagulansima, u kojoj se eritrociti pod utjecajem sile teže postupno talože. Promjene u sastavu plazme uzrokujuće ubrzanu sedimentaciju eritrocita. Eritrociti plivaju u plazmi jer ih održavaju pozitivno ili negativno nabijeni proteini. Ako se taj normalni odnos proteina poremeti, dolazi do ubrzane sedimentacije.

Kao odgovor na upalu u jetrenim se stanicama ubrzava sinteza bjelančevina. Najvažniji od njih jest reaktivni C-protein (CRP) koji se može mjeriti u krvi umjesto određivanja sedimentacije krvi.

Koncentracija CRP-a u plazmi najbolje korelira s vrijednošću sedimentacije eritrocita (30).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Ispitati postoji li razlika u vrijednostima ispitivanih upalnih markera (SE, CRP, L) između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.
2. Ispitati postoji li razlika u učestalosti drugih autoimunih bolesti između ispitanika s OLP-om i zdravih ispitanika kontrolne skupine.

2.1. Hipoteze

1. Postoji razlika u vrijednostima upalnih markera (SE, CRP, L) između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.
2. Druge autoimune bolesti češće se javljaju u oboljelih od OLP-a.

3. MATERI JAL 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 i patohistološkim nalazom potvrđena dijagnoza OLP-a, dok su kontrolnu skupinu činila 63 ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

3.2. Anamneza i dijagnoza OLP-a

Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza prilikom prvog pregleda temeljem koje su dobiveni podatci o: dobi (u godinama), spolu (muški/ženski), navici svakodnevnog pušenja cigareta (da/ne), navici svakodnevnog konzumiranja alkoholnih pića (da/ne), te drugoj autoimunoj bolesti (da/ne; koja). Anamnestički podatci o prisutnosti druge autoimune bolesti u svih su ispitanika potkrijepljeni medicinskom dokumentacijom.

Svim bolesnicima 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 bolesnika koji su uključeni u ispitnu skupinu.

3.3. Serološke pretrage

Sve serološke pretrage provedene su u istom laboratoriju Zavoda za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split. Svakom bolesniku je izvađen uzorak venske krvi za određivanje brzine SE i broja L standardnim laboratorijskim postupcima. Određivanje vrijednosti koncentracije C-reaktivnog proteina u serumu (CRP) vršilo se nakon uzimanja uzorka krvi u Vacutainer tubu bez antikoagulansa (Becton Dickinson, Plymouth, Velika Britanija). Za određivanje CRP-a koristio se reagens Multigent CRP Vario na uređaju

ARCHITECT ci8200 (Abbot, Wiesbaden, Njemačka), a prema priloženim uputama proizvođača.

Serološki nalazi SE, CRP-a i L izraženi su metrički, u definiranim jedinicama i s definiranim referentnim vrijednostima: SE (5-28 mm/h), CRP ($< 5,0$ mg/L) i L ($3,4-9,7 \times 10^9/L$).

Naknadno, ovisno o vrijednostima, prikazane su i kvalitativno; kao vrijednosti unutar referentnog intervala (negativne) ili vrijednosti više od gornje granice referentnog intervala (povišene).

3.4. Statistički postupci

Prikupljeni podatci uneseni su u proračunske tablice te je urađena analiza upotrebom statističkog paketa Statistica 12.

U statističkoj obradi rezultata korištene su metode deskriptivne statistike, χ^2 -test, Fisherov egzaktni test, te Studentov t-test.

Vrijednosti kontinuiranih varijabli prikazane su srednjom vrijednošću i medijanom, a kategorijske varijable prikazane su kao cijeli broj i postotak.

Za usporedbu kategorijskih varijabli između ispitne i kontrolne skupine korišten je χ^2 -test. Zbog ograničenja koja ima χ^2 -test kod primjene u situacijama male zastupljenosti modaliteta obilježja koristio se Fisherov egzaktni test.

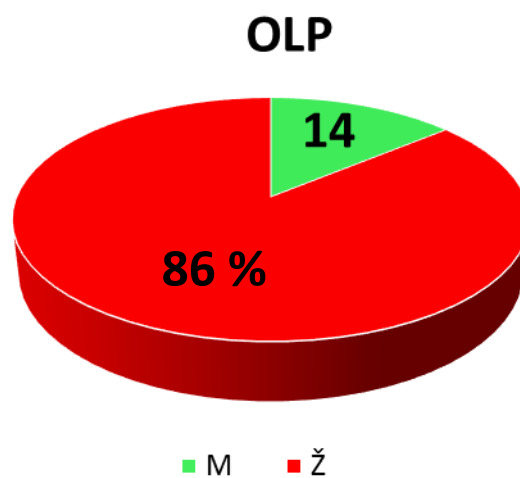
T-testom testirala se razlika u numeričkim vrijednostima među promatranim skupinama.

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

4. REZULTATI

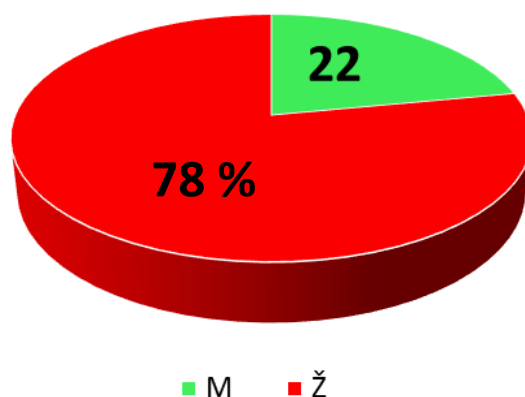
4.1. Spol i dob

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 126 ispitanika, od čega 23 muškaraca 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 %). Među ispitivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na spol ispitanika ($P = 0,248$).



Slika 2. Spolna struktura ispitanika s oralnim lihen planusom (OLP).

KONTROLNI ISPITANICI



Slika 3. Spolna struktura ispitanika kontrolne skupine.

U Tablici 1 prikazane su srednje vrijednosti, medijan te minimalna i maksimalna dob ispitanika za ispitnu i kontrolnu skupinu.

Tablica 1. 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. Upalni markeri (SE, CRP, L)

Prosječna vrijednost SE u ispitanika s OLP-om bila je 12,17 mm/h, dok je u kontrolnoj skupini ona iznosila 12,36 mm/h. Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjoj vrijednosti SE između ispitivanih skupina ($P = 0,902$).

Prosječna vrijednost CRP-a u ispitanika s OLP-om bila je 3,56 mg/L, a u kontrolnoj skupini iznosila je 2,45 mg/L ($P = 0,270$).

Što se tiče prosječne vrijednosti L, ona je iznosila $5,84 \times 10^9/L$ u ispitnoj te $6,01 \times 10^9/L$ u kontrolnoj skupini ($P = 0,575$).

U Tablici 2 prikazan je udio ispitanika čije su vrijednosti ispitivanih upalnih markera (SE, CRP, L) bile povišene (iznad gornje granice referentnog intervala).

Tablica 2. Udio ispitanika čije su vrijednosti upalnih markera bile povišene

	SE n (%)	CRP n (%)	L n (%)
OLP	14 (22,22 %)	7 (11,11 %)	8 (12,70 %)
Kontrolna	10 (15,87 %)	7 (11,11 %)	2 (3,17 %)

OLP – oralni lihen planus, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, L-leukociti.
Vrijednosti su izražene kao cijeli broj i postotak.

Za sva tri mjerena upalna markera nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika s povišenim vrijednostima između ispitne i kontrolne skupine ($P = 0,364$ za SE; $P = 1,000$ za CRP i $P = 0,219$ za L).

4.3. Druge autoimune bolesti

U Tablici 3 prikazan je udio ispitanika koji imaju dijagnosticiranu neku drugu autoimunu bolest u obje ispitivane skupine.

Tablica 3. Udio ispitanika s drugom autoimunom bolešću

DRUGA AUTOIMUNA BOLEST			
	DA	NE	<i>P</i>
OLP n =	25 (39,68 %)	38 (60,32 %)	< 0,001
KONTROLA n =	4 (6,35 %)	59 (93,65 %)	

OLP – oralni lihen planus.

Vrijednosti su izražene kao cijeli broj i postotak.

Devet ispitanika (14,29 %) s OLP-om navelo je postojanje kožnog lihena, 7 (11,11 %) celijakije, 5 (7,94 %) diabetesa mellitusa, 3 ispitanika (4,76 %) Sjögrenovog sindroma te po jedan ispitanik (1,59 %) postojanje Hashimotovog tireoiditisa, reumatoidnog artritisa i vitiliga. U kontrolnoj skupini od autoimunih bolesti navode se Sjögrenov sindrom u 2 ispitanika (3,17 %), te diabetes mellitus i Raynaudov sindrom u jednog ispitanika (1,59 %).

4.4. Navike ispitanika

Anamnestički su uzeti podatci o navici svakodnevnog konzumiranja cigareta i alkohola. 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 ($P = 0,308$) i konzumiranja alkoholnih pića ($P = 0,308$).

5. RASPRAVA

OLP je definiran kao upalna bolest sluznice usne šupljine (1) stoga je cilj ovog istraživanja bio ispitati postoji li razlika u vrijednosti upalnih markera (SE, CRP-a i L) između oboljelih od OLP-a i ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

Određivanje brzine SE je laboratorijski test kojim se utvrđuje postojanje upalne reakcije u organizmu. Mjerenjem se dokazuje promjena koncentracije plazmatskih bjelančevina, a promjene u sastavu plazme uzrokovat će ubrzanu SE (30). Prosječna vrijednost SE u ispitanika s OLP-om iznosila je 12,17 mm/h, a u kontrolnoj skupini 12,36 mm/h što nije bilo statistički značajno različito ($P = 0,902$). Povišenu sedimentaciju (> 28 mm/h) imalo je 14 ispitanika s OLP-om i 10 ispitanika iz kontrolne skupine.

Kao odgovor na upalu u jetrenim se stanicama ubrzava sinteza bjelančevina, a najvažniji od njih jest CRP. Koncentracija CRP-a u plazmi najbolje korelira s vrijednošću sedimentacije eritrocita (30). Shahidi i suradnici u svom su istraživanju dokazali značajan porast razine CRP-a u ispitanika s displastičnim lezijama OLP-a i oralnim karcinomom pločastih stanica (32).

Ovim istraživanjem nismo dokazali postojanje značajne razlike u vrijednostima upalnih markera (SE, CRP-a i L) u krvi između ispitanika s OLP-om i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine. U obje ispitivane skupine po 56 ispitanika (88,89 %) imalo je vrijednosti CRP-a manje od 5 mg/L, odnosno unutar referentnog intervala. Prosječna vrijednost CRP-a u ispitanika s OLP-om iznosila je 3,56 mg/L, a u kontrolnoj skupini 2,45 mg/L što nije bilo statistički značajno ($P = 0,270$).

Neutrofilni leukociti su najbrojniji i najpokretniji leukociti u krvotoku. To su prve stanice koje dolaze na mjesto upale. Leukocitoza je uobičajena reakcija tijela na bakterijske upale (30). Prosječna vrijednost leukocita u ispitnoj skupini iznosila je $5,84 \times 10^9/L$ te $6,01 \times 10^9/L$ u kontrolnoj skupini što također nije bilo statistički značajno različito ($P = 0,575$). Povišenu vrijednost leukocita ($> 9,7 \times 10^9/L$) imalo je 5 ispitanika (7,94 %) s OLP-om i 2 ispitanika (3,17 %) iz kontrolne skupine.

Važnost autoimune reakcije u etiopatogenezi OLP-a temelji se na istraživanjima u kojima su opažene promjene u populaciji limfocita T u perifernoj krvi oboljelih (34). OLP se može javljati u sklopu drugih autoimunih bolesti, kao što su Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, sarkoidoza, autoimuni hepatitis i vitiligo (7). Prema nekim se autorima OLP može svrstati i u popratne bolesti nekih drugih autoimunih poremećaja koji se temelje na

zajedničkoj patogenezi (23). Opisana je moguća veza OLP-a s pojedinim bolestima jetara, posebno kroničnim hepatitisom i primarnom bilijarnom cirozom (24, 25). Diabetes mellitus se vrlo često opisuje kao etiološki čimbenik u nastajanju OLP-a (26). Opisana je i moguća etiološka pozadina ulceroznoga kolitisa (23, 27) i Chronove bolesti u nastanku OLP-a (29). Istraživanje Cigić i suradnika pokazalo je veću učestalost celijakije u oboljelih od OLP-a u odnosu na osobe sa zdravom sluznicom usne šupljine i u odnosu na opću populaciju (50). Češća pojava OLP-a opisana je i u oboljelih od nekih kožnih bolesti kao što su psorijaza ili lihen sklerosus (7). U ovom istraživanju 25 ispitanika (39,68 %) s OLP-om anamnestički navodi postojanje druge autoimune bolesti, dok u kontrolnoj skupini njih samo 4 (6,35 %) ima dijagnosticiranu neku autoimunu bolest.

Što se tiče navika svakodnevnog pušenja cigareta i konzumiranja alkoholnih pića, nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim skupinama. Iako se spomenute navike ne dovode direktno u vezu s razvojem OLP-a, promjene sličnog kliničkog i patohistološkog izgleda ponekad mogu biti uzrokovane toksičnim učinkom alkohola i cigareta na oralnu sluznicu. Barbosa i suradnici u svom istraživanju ne povezuju OLP i navedene navike. Većina bolesnika s OLP-om bili su nepušači (97,3 %) te nisu konzumirali alkohol (51).

Iako su opisani slučajevi bolesti u djece i mladih osoba, oralni je lihen prvenstveno bolest srednje i starije životne dobi, te se češće javlja u žena (6, 7) što potvrđuje i ovo istraživanje.

6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje upotpunilo je dosadašnje spoznaje o vrijednostima upalnih markera i učestalosti drugih autoimunih bolesti u oboljelih od OLP-a u usporedbi s ispitanicima bez patoloških promjena oralne sluznice.

Rezultati su pokazali kako:

1. Nije bilo značajne razlike u prosječnim vrijednostima ispitivanih upalnih markera u krvi (SE, CRP-a i L) između oboljelih od OLP-a i ispitanika kontrolne skupine.

2. Postojala je značajno veća učestalost drugih autoimunih bolesti u oboljelih od OLP-a, od kojih je najučestaliji bio kožni lihen (n = 9) i celijakija (n = 7).

3. Nije bilo značajne razlike među ispitivanim skupinama u navikama svakodnevnog uživanja cigareta i alkoholnih pića.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14:431-58.
2. Greenberg MS, Glick M. *Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje*. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
3. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
4. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up study of lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1991;71:242-4.
5. 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.
6. Silverman S Jr. Lichen planus. *Curr Opin Dent* 1991;1:769-72.
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. Shuttleworth D, Graham-Brown RAC, Campbell AC. The autoimmune background in lichen planus. *Br J Dermatol* 1986;115:199-203.
10. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings: A clinical histological and immunohistochemical study. *Scand J Dent Res* 1994;102:172-9.
11. 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.
12. Gavic L, Cigic L, Biocina-Lukenda D, Gruden V, Gruden Pokupec JS. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014;43:410-7.
13. Rodríguez-Núñez I, Blanco-Carrión A, García AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic – erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:180-8.
14. Rabinović OF, Khanukova LM, Khamidulina KF. The characteristics of the immune status of patients with lichen ruber planus. *Stomatologija* 1999;78:20-3.
15. Sistig S, Vučićević-Boras V, Lukač J, Kusić Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* 2002;8:282-6.

16. Andreassen JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:31-42.
17. Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2005.
18. Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Migliorati C. Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative disease: a study of 55 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:360-3.
19. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:393-6.
20. Frances C, Boisnic S, Etienne S, Szpirglas H. Effect of the local application of ciclosporine A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. *Dermatologica* 1988;177:194-5.
21. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. *Patofiziologija*; 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
22. Vrhovac B i suradnici. *Interna medicina*; 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
23. GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia). Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: Alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1991;127:688-91.
24. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:540-5.
25. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2010;16:601-12.
26. Lundström J. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1983;12:147-52.
27. Dhawan SS, Fields K. Lichen planus and ulcerative colitis; is there a relationship? *Int J Dermatol* 1989;28:534.
28. Fortune F, Buchanan JA. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet* 1993;341:1154-5.
29. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Erythema nodosum, lichen planus and lichen nitidus in Chron's disease: report of case and analysis of T cell receptor V gene expression in the cutaneous and intestinal lesions. *Dermatology* 1995;190:59-63.
30. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

31. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M i sur. *Imunologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
32. Shahidi M, Jafari S, Barati M, Mahdipour M, Gholami MS. Predictive value of Salivary microRNA-320a, vascular endothelial growth factor receptor 2, CRP and IL-6 in Oral lichen planus progression. *Inflammopharmacology* 2017; doi: 10.1007/s10787-017-0352-1. [Epub ahead of print].
33. Cigic L, Gavic L, Simunic M, Ardalic Z, Biocina-Lukenda D. Increased prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus. *Clin Oral Investig* 2015;19:627-35.
34. Barbosa NG, Silveira EJ, 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;54:1-6.

8. SAŽETAK

Cilj: Glavni cilj istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u vrijednostima upalnih markera (SE, CRP-a i L) te u učestalosti drugih autoimunih bolesti između oboljelih od oralnog lihen planusa (OLP) i osoba bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

Materijali i metode: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 126 ispitanika, i to 63 ispitanika s dijagnozom OLP-a (ispitna skupina) i 63 ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici (kontrolna skupina).

Anamnestički su dobiveni podaci o spolu, dobi, navikama svakodnevnog pušenja i konzumiranja alkoholnih pića te o učestalosti druge autoimune bolesti.

Svim ispitanicima izvađena je krv u svrhu određivanja vrijednosti upalnih markera (SE, CRP-a i L).

Rezultati: Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako nije bilo značajne razlike u prosječnoj vrijednosti SE (12,17 mm/h vs. 12,36 mm/h; $P = 0,902$), CRP-a (3,56 mg/L vs. 2,45 mg/L; $P = 0,270$) ni L ($5,84 \times 10^9/L$ vs. $6,01 \times 10^9/L$; $P = 0,575$) između ispitivanih skupina.

Što se tiče učestalosti druge autoimune bolesti, ona je bila značajno veća u oboljelih od OLP-a (39,68 % vs. 6,35 %; $P < 0,001$). Najčešća druga autoimuna bolest u oboljelih od OLP-a bio je kožni lihen u 9 ispitanika (14,29 %), a zatim celijakija u njih 7 (11,11 %).

Među ispitivanim skupinama nije bilo značajne razlike u navikama svakodnevnog pušenja i konzumacije alkoholnih pića ($P = 0,308$).

Zaključak: Temeljem dobivenih rezultata može se zaključiti kako nema značajne razlike u ispitivanim vrijednostima upalnih markera, kao ni u navikama između ispitanika oboljelih od OLP-a i ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici, za razliku od učestalosti drugih autoimunih bolesti koja je bila značajno veća u oboljelih od OLP-a.

9. SUMMARY

Title: Inflammatory markers and the frequency of other autoimmune diseases in patients with oral lichen planus.

Objective: The main aim of this study was to examine whether there was a difference in inflammatory markers (SE, CRP and L) serum levels and the incidence of other autoimmune diseases between patients with oral lichen planus (OLP) and those without pathological changes on the oral mucosa.

Materials and methods: A total of 126 subjects participated in this study, of which 63 were diagnosed with OLP (study group) and 63 were without pathological changes on the oral mucosa (control group). Anamnestic data included gender, age, habits of daily smoking and alcohol consumption and the frequency of other autoimmune diseases. Blood samples were obtained from each study participant to determine the values of inflammatory markers (SE, CRP, and L).

Results: The study results have shown that there was no significant difference in average value of SE (12.17 mm/h vs. 12.36 mm/h; $P = 0.902$), CRP (3.56 mg/L vs. 2.45 mg/L; $P = 0.270$) nor L ($5.84 \times 10^9/L$ vs. $6.01 \times 10^9/L$; $P = 0.575$) among tested groups. Regarding frequency of other autoimmune disease, it was significantly higher at patients with OLP (39.68 % vs, 6.35 %, $P < 0.001$). The most common other autoimmune disease in patients with OLP was cutaneous lichen (skin lichen) in 9 test respondents (14.29 %) and the celiac disease in 7 respondents (11.11 %). Among tested groups there was no significant difference in daily smoking habits and alcohol consumption ($P = 0.308$).

Conclusion: Based on provided results it can be concluded that there was no significant difference in tested values of inflammatory markers, as well as in habits, between patients with OLP and subjects without pathological changes on the oral mucosa, in contrast to the frequency of other autoimmune disease that was significantly higher in patients with OLP.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Iva Norac-Kevo

Datum rođenja: 24. listopada 1992. godine

Mjesto rođenja: Sinj, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Priblaće 84, 21238 Otok dalmatinski

Telefon: 0994164831

E-mail: norac.iva@gmail.com

Obrazovanje:

- 1999. – 2007. Osnovna škola „Kamešnica“, Otok
- 2003. – 2009. Osnovna glazbena škola Jakova Gotovca, Sinj
- 2007. - 2011. Franjevačka klasična gimnazija s pravom javnosti Sinj, Jezični smjer
- 2011. – 2017. Medicinski fakultet Split, Studij dentalne medicine

Znanja i vještine:

Poznavanje stranih jezika: engleski jezik

Rad na računalu (MS Office aplikacije)

Aktivnosti i priznanja:

- Polaznica iTOP seminara u Splitu
- Pasivni sudionik na kongresu „Stomatologija danas“ u Splitu
- Sudionica na kongresu „Hrvatski dani dječje stomatologije 2016“ s temom „Znanja, stavovi i navike roditelja i njihove djece predškolske dobi o oralnom zdravlju“