

# Serumska koncentracija vitamina D u oboljelih od oralnog lichen planusa

---

**Draganja, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:171:781213>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**MIRNA DRAGANJA**

**SERUMSKA KONCENTRACIJA VITAMINA D U  
OBOLJELIH OD ORALNOG LICHEN PLANUSA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent.**

**Split, srpanj 2021.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	8
1.1. Oralni lichen planus .....	9
1.1.1. Definicija.....	9
1.1.2. Etiologija.....	9
1.1.3. Epidemiologija.....	9
1.1.4. Klinička slika .....	10
1.1.5. Dijagnoza .....	11
1.1.6. Diferencijalna dijagnoza .....	12
1.1.7. Terapija .....	12
1.2. Vitamin D.....	13
1.2.1. O vitaminu D.....	13
1.2.2. Metabolizam vitamina D.....	14
1.2.3. Uloga vitamina D u organizmu .....	15
1.2.4. Nedostatak vitamina D.....	15
1.2.5. Optimalne razine vitamina D.....	16
1.2.6. Nadomjestak vitamina D.....	16
1.3. Vitamin D i oralna sluznica .....	17
1.3.1. Oralni lichen planus i vitamin D .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
2.1. Hipoteza .....	20
3. MATERIJALI I METODE .....	21
3.1. Ispitanici.....	22
3.2. Anamneza i prvi klinički pregled.....	22
3.3. Serološke pretrage.....	23
3.4. Statistički podaci.....	23
4. REZULTATI.....	25
4.1. Spol i dob .....	26
4.2. Koncentracija vitamina D .....	27
4.3. Oblik OLP-a i razvoj karcinoma usne šupljine .....	29
4.4. Navike ispitanika .....	30
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. LITERATURA .....	37
8. SAŽETAK .....	40

9. SUMMARY .....	42
10. ŽIVOTOPIS .....	44

## **ZAHVALA**

*Dragoj mentorici doc.dr.sc. Livii Cigić, dr.med.dent. zahvaljujem na nesebičnoj pomoći i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala Vam na strpljenju, vremenu koje ste mi posvetili i toplim prijateljskim i stručnim savjetima.*

*Zahvaljujem svojim prijateljima i rodbini, pogotovo pojedincima koji su se odvažili i bili jedni od mojih prvih pacijenata.*

*Posebno hvala Ani i Ivanu jer su mi najteže dane na ovom putu ispunjavali smijehom. Hvala na razumijevanju, motiviranju i ljubavi.*

*Najveću zahvalnost dugujem svojim dragim roditeljima koji su mi bili najveća podrška tijekom ovoga akademskog putovanja. Hvala Vam na neizmjernej potpori, savjetima, motivaciji i bezuvjetnoj ljubavi. Ove godine su bile znatno lakše uz roditelje kao što ste Vi.*

*Veliko HVALA !*

Popis kratica korištenih u diplomskom radu:

LP – Lichen planus

OLP - Oralni lichen planus

PUVA - Fotokemoterapija psoralenom i ultraljubičastim A zrakama (engl. psoralen and ultraviolet A)

UVA ultravioletne A sunčeve zrake - Zrake valne duljine 400–315 nm

D2 - Ergokalciferol

D3 - Kolekalciferol

25(OH)D3 25 - Hidroksikolekalciferol

1,25(OH)2D3 1,25 - Dihidroksikolekalciferol

UVB ultravioletne B sunčeve zrake - Zrake valne duljine 290-315 nm

DBP - Protein koji veže D vitamin (engl. vitamin D binding protein)

Kalcidiol-25 - Hidroksivitamin D (25(OH)D)

Kalcitriol-1,25 - Dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D)

PTH - Paratiroidni hormon

VDR - Receptor za D vitamin (engl. vitamin D receptor)

RA - Reumatoidni artritis

SLE - Sistemski lupus eritematosus

IBD - Upalne bolesti crijeva (engl. Inflammatory bowel disease)

RAS - Ponavljajući aftozni stomatitis (engl. Recurrent aphthous stomatitis)

PFAPA sindrom - Periodična groznica, aftozni stomatitis, faringitis i cervikalni adenitis (engl. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis)



## **1. UVOD**



## **1.1. Oralni lichen planus**

### **1.1.1. Definicija**

Lichen planus (LP) česta je kronična imunološka, upalna bolest sluznice i kože. Kožne lezije imaju jedinstvenu kliničku sliku, obično su samoograničavajuće i traju do godinu dana ili kraće. Oralne promjene manifestiraju se različitim kliničkim slikama, traju duže i imaju kroničan tijek. U prosjeku oralne lezije traju četiri i pol godine duže od kožnih (1, 2, 3).

### **1.1.2. Etiologija**

Uzrok LP nije poznat, u podlozi se nalazi imunološki proces, stanično posredovan koji podsjeća na reakciju preosjetljivosti na nepoznati antigen, a dovodi do degeneracije stanica bazalnog sloja epitela (4). Brojni etiološki čimbenici mogu biti u pozadini te bolesti, najvjerojatnije je riječ o više čimbenika koji su u interakciji.

Ispitivanjima koja su provedena u hrvatskoj populaciji utvrđeno je da se uz pojavu OLP najčešće povezuje nalaz određenih antigena HLA.

Dentalni materijali (pojedine komponente dentalnih materijala) i neki lijekovi (diuretici, beta blokatori, salicilna kiselina, litij, ketokonazol, kombinacije nekih lijekova i drugi lijekovi) mogu dovesti do lichenoidne reakcije čije lezije klinički i histološki slične OLP. Simptomi bolesti se povlače nakon uklanjanja štetnog agensa.

Oralni lichen se može pojaviti u sklopu drugih bolesti kao što su: kronične jetrene bolesti, druge autoimune bolesti (reumatoidni artritis, skleroderma, vitiligo, sarkoidoza, autoimuni hepatitis i drugo), šećerne bolesti, ulceroznog kolitisa, chronove bolesti (2).

### **1.1.3. Epidemiologija**

Lichen planus spada u najčešće mukokutane poremećaje (4). Bolest se pojavljuje u otprilike 1,9- 2,5% opće populacije, češće zahvaća žena u odnosu na muškarce (60-65% oboljelih su žene) (3,5). Iako su opisani slučajevi lichena u dječjoj dobi i u mladih osoba, oralni je lichen bolest u prvome redu srednje i starije životne dobi (3). Srednja dob pojave bolesti je peto desetljeće života (1). U mnogim je studijama istaknuto da se kožne lezije mogu javljati zajedno s oralnim manifestacijama, a bolest u ustima bez kožnih lezija pojavljuje se u 30-70% slučajeva (3). Lichen se javlja među svim rasama i na svim kontinentima (2).

### 1.1.4. Klinička slika

#### 1.1.4.1. Oralne promjene

Iako se OLP može pojaviti na bilo kojem dijelu sluznice usne šupljine, najčešća mjesta pojave su sluznica obraza, a zatim gingiva i jezik, u većine bilateralno. Bol i nelagoda koji prate OLP mogu remetiti funkciju usta i kvalitetu života (1,6). U literaturi se navodi šest kliničkih oblika OLP-a: retikularni, papularni, bulozni, atrofični, erozivni te plakozni lichen planus.

1. Retikularni oblik se može manifestirati kao blago uzdignute tanke bjelkaste linearne promjene (Wickhamove strije) koje su oblikovane kao čipka, mrežica ili poput prstena. Mjesta koja su najčešće zahvaćena su sluznica obraza (u pravilu obostrano) i rubovi jezika, rjeđe usnice, gingiva, dno usne šupljine i jezik. To je najčešći i najprepoznatljiviji oblik ove bolesti (1,5). Znakovito je da zahvaćena područja sluznice ne gube elastičnost, a keratotične bijele pruge ne gube se rastezanjem sluznice niti se mogu ukloniti struganjem površine sluznice (1). Ovaj oblik često ne daje nikakve simptome, ali se klinički jasno uočavaju promjene (6).
2. Papularni oblik karakterizira pojava sitnih 0,5 do 1 cm bijelih uzdignutih lezija ili papula koje se uočavaju na dobro keratiniziranoj sluznici (5).
3. Plakozni lichen planus, (pločasti) očituje se promjenama bijele boje i oblikuju ploče u razini sluznice, različite veličine (2). Ovaj oblik lichena teško se razlikuje od leukoplakije (1).
4. Bulozni lichen planus očituje se bulama u usnoj šupljini. Patološke lezije su iznad razine sluznice. Taj oblik izuzetno je rijedak, susreće se u 2% oboljelih, a razlog tome je što bule brzo pucaju te prelaze u erozivne i ulcerozne lezije (2). Ovaj oblik ponekad nalikuje jednom obliku linearne IgA bolesti (1).
5. Atrofični lichen planus karakterizira atrofična, upaljena sluznica. Upaljena sluznica prekrivena je stanjenim i crvenim epitelom (5). Najčešće se pojavljuje na dorzumu jezika koji je bez papila i gladak. Karakteristika ovog oblika lichena je da nakon faze smirivanja bolesti nema regeneracije papila jezika, on i dalje ostaje atrofičan (2). Atrofični lichen planus koji zahvaća desni naziva se deskvamativni gingivitis, stanje koje zahvaća cijelu širinu pričvrstne gingive, a karakterizira ga pojava svijetlo crvenih mrlja i edema. Osim kod lichena deskvamativni gingivitis javlja se i kod pemphigusa i pemphigoida sluznice (1).

6. Erozivni lichen planus vjerojatno nastaje kao komplikacija atrofičnog kada je epitel tanak, abradiran i ulceriran (5). Lezije se nalaze ispod razine sluznice (2).

Međutim, jasna podjela na različite oblike često je teška te pregled sluznice pojedinca može otkriti da je prisutno više oblika istovremeno. Osim toga, klinički znakovi a i simptomi se mogu mijenjati kroz određeno vrijeme (4).

#### 1.1.4.2. *Ostale promjene*

Za razliku od oralnih promjena, kožne lezije imaju jedinstvenu, tipičnu kliničku sliku, u obliku lividnih papula i plakova koji svrbe na fleksornim površinama ručnih zglobova, podlaktica, bedra, koljena i sakralnog područja (2,6).

Vulvovaginalno-gingivalni sindrom smatra se varijantom lichen planusa. Karakteristike ovog stanja su uglavnom erozije i deskvamacije gingive, rodnice i vulve.

Kad je zahvaćeno vlasište, naziva se lichen planopilaris.

Prijavljeno je zahvaćanje noktiju u sklopu OLP-a gdje su nokti na prstima pokazivali ožiljke na matrici noktiju, uz naknadno uništavanje ploče nokta.

Izraženi pruritus koji postaje teško podnošljiv primarni je simptom.

Osim navedenog oralni lichen zajedno s dijabetes melitusom i hipertenzijom naziva se Grispanov sindrom (6).

#### 1.1.5. **Dijagnoza**

Dijagnostički trijas ujedinjuje anamnezu (skup podataka dobivenih kroz razgovor s pacijentom), kliničke i patohistološke parametre.

Detaljnou anamnezom dobiju se podatci o načinu života, o prisutnosti sistemskih bolesti, lijekovima koje pacijent uzima. Kliničku dijagnozu postavljamo na osnovu oblika i raspodjele lezija ali i prisustva promjena na koži (2).

Karakteristike patohistološkog nalaza biopsijskog uzorka su:

- hiperkeratoza, hiperparakeratoza, zadebljanje stratum granulozuma, izdanci lamine proprije prema epitelu nalik “zupcima pile”

- vakuolarna degeneracija bazalnog sloja stanica i bazalne membrane, koloidna tjelešca – eozinofilne homogene kuglice u donjem sloju epitela i u lamini propriji koje nastaju degeneracijom i preranom staničnom smrti bazalnih keratinocita
- guste nakupine limfocita ispod bazalne membrane u obliku vrpca (1,2).

Osim histopatološke analize u nekim slučajevima je potrebno učiniti i imunohistokemijsku i imunofluorescentnu analizu tkiva. Imunohistokemijskom analizom unutar epitela vidljiv je povećan broj Langerhansovih stanica koje vjerojatno procesiraju i prezentiraju antigene limfocitima T (7). Direktnom imunofluorescentnom pretragom u 90 – 100 % slučajeva vidljiv je fibrinogen u zoni bazalne membrane (1).

#### **1.1.6. Diferencijalna dijagnoza**

Pri postavljanju dijagnoze treba isključiti niz drugih lichen sličnih lezija npr. lezije uzrokovane lijekovima, kontaktnu preosjetljivost na živu, lupus eritematosus, leukoplakiju, pemfigus, pemfigoid, karcinom pločastih stanica, kandidijazu i drugo. U tome nam pomaže iscrpna anamneza i izgled te raspodjela lezija. Najčešći uzročnik lichenoidne reakcije su lijekovi i dentalni materijali. Po otklanjanju istih, uglavnom dolazi do povlačenja promjena na sluznici usne šupljine odmah ili nakon nekoliko mjeseci od prestanka uzimanja lijeka uzročnika promjene (1, 5).

#### **1.1.7. Terapija**

S obzirom da je OLP bolest nepoznate etiologije, liječenje se svodi na suzbijanje znakova i simptoma bolesti te se u tu svrhu koriste razni topikalni i sustavni lijekovi (1,6).

U liječenju OLP-a danas se najčešće koriste topikalni steroidni pripravci u obliku masti, gela, kreme, adhezivne paste, otopine za ispiranje i spreja za usnu šupljinu. Vrijeme i način doziranja te dužina trajanja liječenja određuju se pojedinačno za svakog oboljelog. Sustavna primjena kortikosteroida indicirana je za kratko liječenje teških pogoršanja ili kratkotrajno liječenje tvrdokornih slučajeva koji ne odgovaraju na lokalno liječenje. Sustavna terapija kortikosteroidima učinkovita je protiv erozivnog i vulvovaginalnog lichen planusa (1,6,8).

Liječenje oralnog lichen planusa provodi se i retinoidima, obično u kombinaciji s lokalno primijenjenim kortikosteroidima. Mogu se primijeniti lokalno i sustavno. Češća je lokalna primjena, jer sustavna primjena može uzrokovati niz nuspojava. Lokalno se primjenjuju u obliku kreme ili gela koja dovodi do smanjenja retikularnih i plakoznih lezija u mnogih

bolesnika. Kod liječenja tvrdokornih lezija moguća je i terapija imunosupresivima (ciklosporin).

Kirurška ekscizija lezije predstavljaju mogućnost terapije posebno kod lezija sa sumnjivom kliničkom slikom i prisutnom displazijom. Time se ujedno uz terapiju lezije omogućava i uzorak za patohistološku analizu (1).

PUVA ili fotokemoterapija je kombinacija tretmana UVA zrakama uz lokalnu ili sistemsku primjenu 8-metoksipsoralena. Istraživanja su pokazala učinkovitost PUVA terapije kod težih oblika OLP-a. Opisano je nekoliko slučajeva liječenja OLP-a primjenom različitih lasera (Eximer, CO<sub>2</sub>, diodni). Liječenje OLP-a primjenom 308-nm Excimer laserom se pokazalo učinkovitim, bezbolnim i dobro toleriranim od strane pacijenata. CO<sub>2</sub> laser također je pokazao dobre rezultate u liječenju OLP-a koji ne reagira na kortikosteroidnu terapiju (8).

## **1.2. Vitamin D**

### **1.2.1. O vitaminu D**

Vitamin D smatra se najstarijim prohormonom na Zemlji i nesumnjivo je ta drevna molekula usko vezana uz blagostanje svakog oblika života – od fitoplanktona do ljudske vrste (9). Glavna uloga mu je u homeostazi kalcija i fosfora te pregradnji kostiju (10). Trebamo ga za apsorpciju kalcija iz crijeva kako bi se u djetinjstvu izgradile čvrste kosti te očuvali čvrstoća i zdravlje kostiju u kasnijoj životnoj dobi. Nedostatak vitamina D uzrokovat će slabljenje skeleta, gubitak čvrstoće kostiju i koštane mase s povećanim rizikom od prijeloma kosti. Ako se nedostatak vitamina javi u djetinjstvu, uzrokuje rahitis, a kod odraslih osoba osteomalaciju (9). Dva su izvora vitamin D, egzogeni izvor koji podrazumijeva konzumaciju hrane koja je njegov prirodni izvor (masnija riba i plodovi mora, mlijeko i mliječni proizvodi, žumanjak jaja, gljive) i endogeni izvor, sunčevo UVB zračenje (290 – 315 nm) pod čijim djelovanjem u koži nastaje kolekalciferol (D<sub>3</sub>) (10). U ljudi je glavni izvor vitamina D njegova sinteza u koži pod utjecajem izlaganja sunčevu svjetlu. Međutim, ukupni unos vitamina D hranom u prosjeku je vrlo malen u populaciji, iznosi svega 20% od ukupnih dnevnih potreba. Stoga su edukacija stanovništva, nadomjesna primjena vitamina D i praćenje koncentracije vitamina D u krvi različitih ugroženih populacijskih skupina posebno važni za zdravlje ljudi (9).

## 1.2.2. Metabolizam vitamina D

### 1.2.2.1. Sinteza vitamina D

Za razliku od ostalih vitamina koji se u organizam unose poglavito prehranom ili dodacima prehrani, vitamin D se može sintetizirati u organizmu, točnije u koži, iz endogenog kolesterola (7-dehidrokolesterola), a pod utjecajem UVB zračenja. Nakon pretvorbe u prekolekalciferol u koži u jetri se metabolizira u 25-hidroksivitamin D (25(OH) D<sub>3</sub>) i potom se u bubrezima i drugim tkivima u tijelu pretvara u aktivni oblik kalcitriol ili 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. U ljudi i sisavaca u organizmu se stvara vitamin D<sub>3</sub>. Vrlo sličnim načinom nastaje i vitamin D<sub>2</sub> u biljnom tkivu (9). Proizvodnja ovisi o količini UVB koja dolazi do kože, a na to utječe pigmentacija kože, uporaba krema za sunčanje, vrsta odjeće, sezona godine i zemljopisna širina (8,9,11). Izlaganje suncu ne može rezultirati toksičnim koncentracijama vitamina D (12).

### 1.2.2.2. Aktivacija i transport vitamina D u organizmu

Vitamin D<sub>3</sub> nakon stvaranja u koži ulazi u cirkulaciju vezan na vitamin D vezujući protein (DBP), kojim se transportira do jetre, dok vitamin D iz hrane u tankome crijevu pasivnom difuzijom ulazi u enterocite, gdje se pakira u hilomikrone kojima limfom putuje do jetre. U jetri kolekalciferol prolazi prvu reakciju hidroksilacije uz djelovanje enzima D<sub>3</sub>–25- hidroksilaze na položaju C<sub>25</sub>. Hidroksilacijom nastaje 25–hidroksivitamin D (25(OH)D), kalcidiol, koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D i pokazatelj statusa ovog vitamina u organizmu. Kalcidiol cirkulira krvlju vezan na vitamin D vezujući protein te zbog poluživota u krvnoj plazmi od dva do tri tjedna služi kao rezerva za daljnje reakcije hidroksilacije. Biološki je neaktivan te stoga mora proći reakcije hidroksilacije ne bi li nastao biološki aktivni oblik 1,25–dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), kalcitriol. Te se reakcije odvijaju u bubrezima pod djelovanjem enzima 1–alfa hidroksilaze. Nakon hidroksilacije 1,25–dihidroksivitamin D se transportira vezan na DBP do okolnih tkiva, uglavnom crijeva, kosti i paratireoidne žlijezde (12,13). Koncentracije kalcija u krvi utječe na djelovanje paratireoidnih žlijezda te indirektno na aktivaciju vitamina D. Kada su koncentracije kalcija u krvi niske, paratireoidne žlijezde stimulirane su na sekreciju paratireoidnog hormona što dovodi do hidroksilacije kalcidiola u kalcitriol u bubrezima, tj. aktivacije vitamina D. Aktivacijom vitamina D pospješuje se apsorpcija kalcija u crijevima. Povećane količine kalcija signaliziraju paratireoidnim žlijezdama na smanjeno lučenje paratireoidnog hormona (13).

### 1.2.2.3. *Izlučivanje i skladištenje vitamina D*

Ekskrecija D vitamina se odvija putem žuči, a manjim dijelom putem urina (19). Vitamin D se skladišti u masnom tkivu, mišićnom tkivu te jetri (12,14).

### 1.2.3. **Uloga vitamina D u organizmu**

VDR se nalazi u gotovo svim stanicama ljudskog organizma. U posljednje vrijeme sve se više naglašava i istražuje uloga D vitamina kao imunomodulatora. Gotovo sve stanice imunskog sustava imaju VDR i reagiraju na D vitamin. To se odnosi i na prirodenu i na stečenu imunost (15). Vitamin D ključna je karika u prevenciji i liječenju osteoporoze, jer potiče intestinalnu apsorpciju kalcija koja je pak osnovni preduvjet normalne homeostaze kosti. Vitamin D djeluje na mnoge komponente kardiovaskularnog sustava, uključujući regulaciju arterijskog tlaka i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Vitamin D utječe izravno na vaskularne stanice i modulira metabolizam kalcija te prevenira pojavu sekundarne hiperparatireoze. Antihipertenzivni učinci vitamina D posebno su izraženi u osoba s nedostatkom vitamina D i povišenim krvnim tlakom. Iako osnovni mehanizmi vitamina D u autoimunim bolestima nisu dobro razjašnjeni, nedostatak vitamina D pokazao se kod nekih autoimunih bolesti poput reumatoidnog artritisa (RA), sistemskog eritemskog lupusa (SLE), dijabetes melitusa tipa I, multiple skleroze, upalnih bolesti crijeva (IBD), autoimune bolesti štitnjače (poput Hashimoto i Gravesove bolesti) i autoimunog gastritisa. Nedostatak vitamina D povezan je i s višom incidencijom dijabetesa tipa 2 te se smatra da utječe na njegovu patogenezu. U bolesnika s autoimunim bolestima bilježi se visoka učestalost nedostatka vitamina D, posebice kod sistemskog lupusa i sistemske skleroze (9,16).

### 1.2.4. **Nedostatak vitamina D**

Procjenjuje se da više od milijarde ljudi diljem svijeta ima niske koncentracije vitamina D zbog čega se s pravom govori o „pandemiji“ hipovitaminoze D te se razmatraju teške posljedice za javno zdravstvo (9). Starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje kože suncu i loše prehrambene navike uz odsutnost obogaćivanja hrane vitaminom D glavni su čimbenici povezani s nedostatkom vitamina. Najčešći uzrok nedostatka D vitamina je nedovoljno stvaranje u koži pod utjecajem UVB zraka te nedostatan unos hranom (9,12,15). Kod većine ljudi, da bi se osigurale suficijentne koncentracije D vitamina, dovoljno je izložiti kožu lica i ruku sunčevim zrakama 10-15 minuta dnevno (tijekom proljeća, ljeta i jeseni), pod uvjetom da se suncu ne izlaže rano ujutro ili kasno poslijepodne. Koncentracija vitamina 25(OH)D<sub>3</sub> u krvi

pokazuje sezonske varijacije, a ona ovisi i o zemljopisnoj širini (odnosno kutu upada sunčevih zraka). Najniža je u kasnu zimu i rano proljeće, a najviša u ljeto i ranu jesen. Kod ljudi koji žive u Hrvatskoj, zbog njenog zemljopisnog smještaja, ne može se očekivati da će sama insolacija biti dovoljna za održavanje dostatnih koncentracija D vitamina tijekom cijele godine. Najveću prevalenciju teškog nedostatka D vitamina (koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 25 \text{ nmol/L}$ ) imaju područja Južne Azije i Srednjeg istoka. Što se tiče Europe, paradoksalno, najmanju prevalenciju nedostatka D vitamina imaju skandinavske zemlje, a najveću zemlje juga Europe. To se može objasniti različitim navikama izlaganja suncu, već spomenutom praksom obogaćivanja hrane D vitaminom i drukčijim prehranbenim navikama (15).

### **1.2.5. Optimalne razine vitamina D**

Pokazatelj statusa vitamina D u organizmu jest koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Poluvijek  $25(\text{OH})\text{D}_3$  u krvotoku iznosi 2 tjedna. Iako preporučene koncentracije u krvi nisu potpuno usuglašene, smatra se da koncentracija niža od  $75 \text{ nmol/L}$  ( $30 \text{ ng/L}$ ) upućuje na manjak ili insuficijenciju (hipovitaminozu D). Koncentracije niže od  $50 \text{ nmol/L}$  ( $20 \text{ ng/mL}$ ) upućuju na nedostatak ili deficit vitamina D. Općenito, stručnjaci su suglasni da su koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}_3$  od  $75$  do  $150 \text{ nmol/L}$  poželjne u populaciji, a one niže od  $50 \text{ nmol/L}$  nedostatne za zdravlje muskulo skeletnog sustava. Suviškom vitamina D (hipervitaminozom D) smatra se kad je koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}_3$  viša od  $250 \text{ nmol/L}$  i uz hiperkalcemiju, a toksični se učinci opažaju pri koncentracijama  $25(\text{OH})\text{D}_3 > 375 \text{ nmol/L}$  u krvi (9).

### **1.2.6. Nadomjestak vitamina D**

Suvremene preporuke američkog Instituta za medicinu savjetuju unos od 400 IJ vitamina D na dan kod djece do godinu dana, 600 IJ vitamina D na dan za osobe u dobi od 1 do 70 godina te 800 IJ vitamina D na dan za starije od 70 godina. Budući da je nedostatak vitamina D vrlo rasprostranjen pa je u riziku velik dio populacije, Američko društvo za endokrinologiju savjetuje da se preporuke IOM-a uzmu kao minimalni preporučeni unos te je donijelo revidirane smjernice za unos vitamina D kod pacijenata u riziku od manjka vitamina D gdje se za odrasle osobe preporučuje dnevni unos od 1500 do 2000 IJ. Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji (prema Institute of Medicine) prikazane u Tablici 1 i za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D (Endocrine Practice Guideline Committee) prikazane u Tablici 2 (9).



**Tablica 1.** Preporuke za preventivnu primjenu vitamina D u općoj populaciji  
(prema Institute of Medicine)

DOBNA SKUPINA	PREPORUČENI DNEVNI UNOS
MUŠKARCI I ŽENE >18 GOD.	600 IJ
MUŠKARCI I ŽENE >70 GOD.	800 IJ
TRUDNOĆA I LAKTACIJA	600IJ

**Tablica 2.** Prilagođene preporuke Endocrine Practice Guidelines Committee  
za bolesnike s rizikom od nedostatka vitamina D

DOBNA SKUPINA	PREPORUČENI DNEVNI UNOS	DOPUŠTENA GONJA GRANICA
MUŠKARCI I ŽENE >18 GOD.	1500-2000 IJ	4000 IJ
MUŠKARCI I ŽENE >70 GOD	1500-2000 IJ	4000 IJ
TRUDNOĆA I LAKTACIJA	1500-2000 IJ	4000 IJ
PRETILOST	2-3 PUTA VIŠE OD PREPORUKA ZA POJEDINU ŽIVOTNU DOB	4000 IJ

### 1.3. Vitamin D i oralna sluznica

Kao dio različitih mehanizama djelovanja, vitamin D također modificira tijekom različitih sistemskih stanja. Kao regulator mineralne ravnoteže i metabolizma koštanog tkiva uz njegovo snažno protuupalno i imunomodulirajuće djelovanje, vitamin D može značajno utjecati na homeostazu usne šupljine. Uloga vitamina D kao modifikatora autoimunoloških stanja usne šupljine od velike je važnosti. Mnoga su istraživanja provedena o ulozi vitamina D kao modificirajućeg čimbenika u ponavljajućem aftoznom stomatitisu (RAS) i srodnim sindromima kao što su: Behçetova bolest i PFAPA (periodična groznica, aftozni stomatitis, faringitis i cervikalni adenitis) u Sjögrenovom sindromu, parodontitisu i karcinomu pločastih stanica (17).

### **1.3.1. Oralni lichen planus i vitamin D**

Vitamin D receptor (VDR) uključen je u višestruko imunološki posredovane poremećaje, uključujući i OLP. Prethodne studije sugerirale su da nedostatak vitamina D može biti povezan s povećanim rizikom od neke upalne bolesti, poput OLP-a i upalnih bolesti crijeva. Pacijenti s OLP-om imali su gotovo 50 % smanjenje razine VDR u sluznici, što može biti uzrokovano imunoreakcijama. Više dokaza upućuje na to da polimorfizam jednog nukleotida u vitamin D povezanim genima može utjecati na svojstva vitamina D, kao što je antikancerogeni učinak. Budući da se OLP smatra potencijalnom prekanceroznom lezijom, specifični polimorfizmi u jednom nukleotidu u VDR-u ili vitamin D genu također mogu igrati važnu ulogu u pojavi oralnog karcinoma (18).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je:

Ispitati postoji li razlika u serumskoj koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP-a i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine (kontrolna skupina).

Sporedni ciljevi bili su ispitati postoji li razlika u serumskoj koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP-a koji imaju erozivni oblik od onih koji imaju ne erozivni oblik bolesti, te postoji li razlika u serumskoj koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP-a koji su razvili oralni karcinom i onih koji nisu razvili zloćudnu bolest u području usne šupljine.

## **2.1. Hipoteza**

1. Nema razlike u koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP- a i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.
2. Nema razlike u koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od erozivnih i ne erozivnih oblika OLP-a.
3. Nema razlike u koncentraciji vitamina D između ispitanika ispitne skupine koji su razvili oralni karcinom i onih koji nisu.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u ambulanti za oralnu medicinu KBC-Split te na Katedri za Oralnu medicinu i parodontologiju Medicinskog Fakulteta u Splitu između rujna 2020. i svibnja 2021. godine. Za ovo istraživanje dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog Fakulteta u Splitu Klasa : 003-08/21-03 /OOO3 Ur. br. : 2181-198-03-04-21-0061.

Uzorak je bio prigodni, a činili su ga svi ispitanici koji su došli u ambulantu oralne medicine Odjela za dentalnu medicinu Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split od rujna 2020. do svibnja 2021. godine, a kojima je nakon kliničkog pregleda specijaliste oralne medicine i patohistološkom analizom dokazan oralni lichen planus. Svi ispitanici pristali su dobrovoljno sudjelovati u istraživanju potpisavši informirani pristanak. Na taj je način formirana ispitna skupina s ukupno 34 ispitanika (29 žena i 5 muškaraca, srednja dob 56 godina, raspon godina 21 do 84) kojima je kliničkim pregledom i patohistološkim nalazom potvrđena dijagnoza OLP-a, dok su kontrolnu skupinu činila 34 ispitanika (26 žena i 8 muškaraca, srednja dob 47 godina, raspon godina 17 do 79) koji su došli u istom vremenskom razdoblju na isti Odjel na prvi pregled, ali im nisu utvrđene patološke promjene na oralnoj sluznici.

### 3.2. Prikupljanje podataka

Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza prilikom prvog pregleda u ambulanti oralne medicine Odjela za dentalnu medicinu Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Split temeljem koje smo dobili podatke o: dobi (u godinama), spolu (muški/ženski), navici svakodnevnog pušenja cigareta (da/ne) i preboljelom karcinomu usne šupljine (da/ne, vrsta i lokalizacija). Svim pacijentima kojima je nakon temeljitog kliničkog pregleda postavljena klinička dijagnoza OLP-a, uzet je nakon apliciranja lokalnog anestetika, biopsijom uzorak patološki promijenjene oralne sluznice. Prije pristupanja biopsiji uzet je verbalni i pisani informirani pristanak pacijenta, pri čemu je pacijent upoznat s postupkom, mogućim komplikacijama (nelagoda, oticanje, infekcija, krvarenje, prolazne ili trajne parestezije), pojavom reaktivnih lezija, ali i potrebom za ponovnom ekscizijom. Uzorak oralne sluznice postupkom incizijske biopsije uzela je doc. dr. sc. Livia Cigić, dr. med. dent. specijalist Oralne medicine. Uzeti uzorak postupkom incizijske biopsije podrazumijeva uzimanje najreprezentativnijeg dijela lezije i okolnog tkiva s ciljem postavljanja definitivne dijagnoze. Osnovni instrumentarij koji je bio korišten za biopsiju obuhvaća kirurški skalpel i oštricu br.

15, kiruršku pincetu, injekciju s lokalnim anestetikom, retraktor, kirurški konac s okruglom iglom, iglodržać, škarice, hemostatske agense (npr. Gelatamp), sterilne gaze, bočicu za uzorke (sa 10 postotnim formalinom). Završetkom postupka pacijentu su dane uobičajene postoperativne upute o kontroli boli, krvarenju, prehrani, oticanju i higijeni usne šupljine. Uzorak sluznice poslan je na Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split na pregled i obradu specijalistu patologu. Patohistološkim nalazom potvrđena je dijagnoza OLP-a u svih ispitanika uključenih u ispitnu skupinu. Pacijente s dijagnosticiranim OLP-om smo podijelili po kliničkoj slici i patohistološkom nalazu na dvije skupine, one s erozivnim formama bolesti (lezije se nalaze ispod razine sluznice) te ne erozivnim lichenom (lezije se nalaze iznad razine sluznice usne šupljine).

### **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 natašte za određivanje serumske koncentracija vitamina D u krvi. Serumska razina aktivnog oblika vitamina D, 25(OH)D izmjerena je uporabom komercijalno dostupnog Elecsys® Vitamin D (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland), koji koristi pouzdanu imunokemijsku metodu preciznog mjerenja elektrokemiluminiscenije (ECLIA) uzorka. Referentne vrijednosti izražene su u nmol/L. Ovim testom moguće je detektirati razine između 7,5 i 250 nmol/L 25(OH)D.

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

Podaci su uneseni u proračunske tablice i urađena je statistička analiza upotrebom programskog paketa STATISTICA 11.0. Za svaku kategoričku varijablu izračunati su učestalost i postotak. Kontinuirane varijable opisane su pomoću osnovnih statističkih parametara (srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan, minimalna i maksimalna vrijednosti). Normalnost podataka provjerena je Shapiro-Wilks W testom, a homogenost varijance Leveneovim testom. U slučaju odstupanja od normalnosti rezultati su matematički normalizirani. Razlika između dvije skupine kontinuiranih, normalno raspodijeljenih varijabli provjerena je t-testom, a za više od dvije skupine jednosmjernom analizom varijance, a zatim Newman-Keulsovim testom u slučaju

da je analiza varijance pokazala značajnu razliku. Za potvrđivanje potencijalnog utjecaja prediktorskih varijabli na odabrane zavisne varijable (pojava raka usne šupljine, oblik oralnog lichen planusa) korištena je višestruka regresijska analiza i generalni regresijski model čiji su rezultati prikazani u formi Pareto dijagrama t-vrijednosti. U svim analizama značajnost je postavljena na  $p < 0,05$ .



## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Spol i dob

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 68 ispitanika. Ispitnu skupinu čini 34 ispitanika s erozivnim ili ne erozivnim oralnim lichen planusom (OLP), a kontrolnu skupinu 34 ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini. U obje skupine prevladavaju žene koje su u OLP skupini zastupljene s 85,3 % a u kontrolnoj s 76,5 % (Tablica 3).

**Tablica 3.** Učestalost (N) i postotak ispitanika s obzirom na spol u ispitnoj i kontrolnoj skupini

SPOL	DIJAGNOZA			
	OLP		KONTROLA	
	N	%	N	%
Žene	29	85,3	26	76,5
Muškarci	5	14,7	8	23,5

U Tablici 4. prikazane su srednje vrijednosti, medijan te minimalna i maksimalna dob ispitanika ispitne i kontrolne skupine.

**Tablica 4.** Dobna struktura ispitanika

DOB	DIJAGNOZA	
	OLP	KONTROLA
$\bar{X}$	54,8	46,0
SD	16,4	16,9
Minimum	21,0	18,0
Maksimum	84,0	79,0
Medijan	56,5	47,0

\* $\bar{X}$  – srednja vrijednost, SD- standardna devijacija

## 4.2. Koncentracija vitamina D

U Tablici 5 prikazana je učestalost (N, %) ispitanika obzirom na serumsku razinu vitamina D u skupini s dijagnosticiranim oralnim lichen planusom (OLP) i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini.

**Tablica 5.** Koncentracija vitamina D u ispitnoj i kontrolnoj skupini

Razina vitamina D	OLP		KONTROLA	
	N	%	N	%
Adekvatna (>75 nmol/L)	2	5,9	8	23,5
Insuficijencija (51-75 nmol/L)	10	29,4	16	47,1
Deficit (<50 nmol/L)	22	64,7	10	29,4

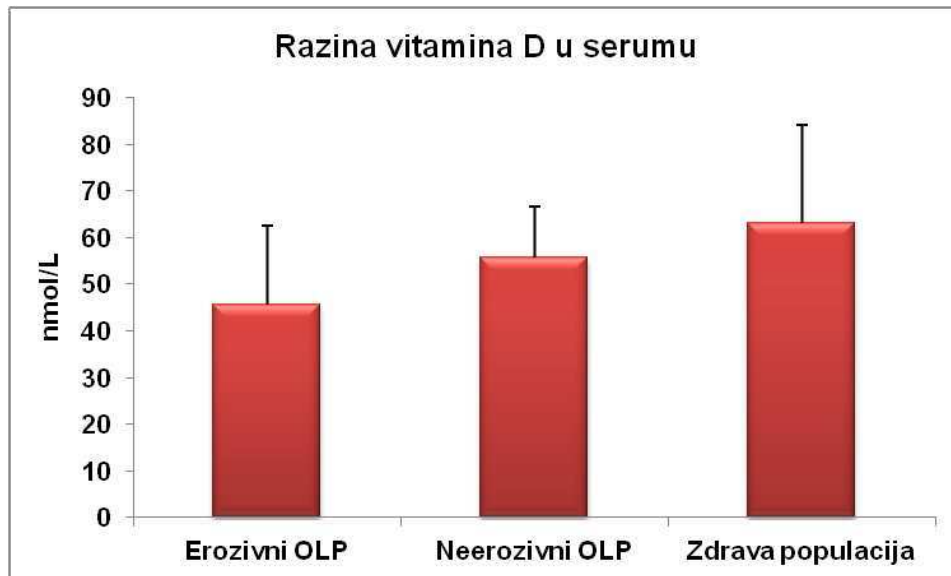
Serumska razina vitamina D u ispitanika u skupini s dijagnosticiranim oralnim lichen planusom (OLP) i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini prikazana je u Tablici 6. Rezultati t-testa su potvrdili statistički značajno nižu razinu vitamina D u OLP u odnosu na kontrolnu skupinu ( $t=3,4$ ;  $p=0,001$ ).

**Tablica 6.** Razina vitamina D ispitanika

RAZINA VITAMINA D (nmol/ L)	DIJAGNOZA	
	OLP	KONTROLA
$\bar{X}$	47,5	63,1
SD	16,3	21,0
Minimum	13,6	35,7
Maksimum	89,6	113,0
Medijan	48,1	57,7

\* $\bar{X}$  – srednja vrijednost, SD- standardna devijacija

Srednje vrijednosti i standardne devijacije za razinu vitamina D u serumu ispitanika u skupini s dijagnosticiranim erozivnim ili ne erozivnim oralnim lichen planusom (OLP) i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini (zdrava populacija) prikazane su na Slici 1.



**Slika 1.** Razina vitamina D u serumu ispitanika.

Tablica 7. prikazuje rezultate Newman-Keuls testa za razinu vitamina D u serumu u skupini s dijagnosticiranim erozivnim ili ne erozivnim oralnim lichen planusom (OLP) i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini (zdrava populacija).

**Tablica 7.** Rezultati Newman-Keuls testa

	<b>Erozivni OLP</b>	<b>Ne erozivni OLP</b>	<b>Zdrava populacija</b>
Erozivni OLP		0,176	0,045*
Ne erozivni OLP	0,176		0,325
Zdrava populacija	0,045*	0,325	

\*- statistički značajna razlika  $p < 0,05$

### 4.3. Oblik OLP-a i razvoj karcinoma usne šupljine

Od 34 ispitanika s OLP kod njih 82,4 % dijagnosticiran je erozivni oblik bolesti. Od 34 ispitanika s dijagnosticiranim oralnim lichen planusom njih pet (14,7%) je također razvilo i karcinom u području usne šupljine, i to: karcinom jezika (isti ispitanik dva puta), karcinom baze jezika (dva ispitanika), Carcinoma in situ obraza (jedan ispitanik, jedan put), vestibuluma i gingive (isti ispitanik dva puta). Osnovni statistički parametri razine vitamina D u serumu ispitanika u skupini s dijagnosticiranim oralnim lichen planusom (OLP) ovisno jesu li razvili karcinom u usnoj šupljini i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini (zdrava populacija) prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8.** Osnovni statistički parametri za razinu vitamina D u serumu

KARCINOM	RAZINA VITAMINA D (nmol/ L)				
	X	SD	Minimum	Maksimum	Medijan
DA-OLP	28,7	7,0	21,7	36,8	28,1
NE-OLP	50,0	15,5	13,6	89,6	49,1
NE-Zdrava populacija	63,1	21,0	35,7	113,0	57,7

\*X – srednja vrijednost, SD - standardna devijacija

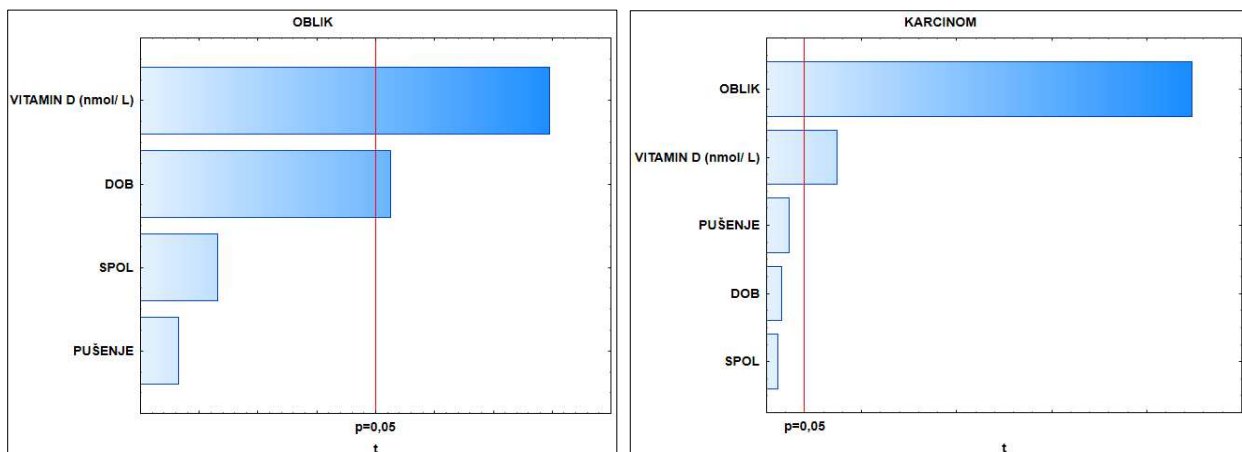
Tablica 9. prikazuje rezultate Newman-Keuls testa za razinu vitamina D u serumu ispitanika u skupini s dijagnosticiranim oralnim lichen planusom (OLP) ovisno jesu li razvili karcinom u usnoj šupljini i kontrolnoj skupini ispitanika kod kojih nisu uočene patološke promjene u usnoj šupljini (zdrava populacija).

**Tablica 9.** Rezultati Newman-Keuls testa

	Zdrava populacija	KARCINOM DA-OLP	KARCINOM NE-OLP
Zdrava populacija		0,0004	0,121
KARCINOM DA-OLP	0,0004		0,013
KARCINOM NE-OLP	0,121	0,013	

\*statistički značajno  $p < 0,05$

Slika 2. prikazuje pareto dijagram t-vrijednosti ovisnosti: a.) oblika oralnog lichen planusa usne šupljine o odabranim prediktorskim varijablama b.) pojave karcinoma usne šupljine o odabranim prediktorskim varijablama. Varijable koje prelaze crvenu crtu imaju statistički značajan doprinos na razini značajnosti  $p < 0,05$ .



Slika 2. Pareto dijagram t-vrijednosti

#### 4.4. Navike ispitanika

Anamnestički su uzeti podaci o navici svakodnevnog konzumiranja cigareta. U ispitnoj skupini troje ispitanika (8,8 %) svakodnevno puši dok u kontrolnoj skupini svakodnevno puši četvero ispitanika (11,8 %). S obzirom na naviku pušenja 91,2 % OLP skupine i 88,2 % kontrolne skupine se izjasnilo kao nepušači.

## **5. RASPRAVA**

Ovom studijom je dokazana statistički značajno manja serumska razina vitamina D u oboljelih od OLP-a nego u ispitanika kontrolne skupine. Rezultati su također pokazali statistički značajnu povezanost koncentracije vitamina D u serumu ispitanika i kliničkog oblika OLP, gdje značajno manju razinu imaju oboljeli od erozivnog oblika bolesti nego oni koji imaju ne erozivni oblik OLP-a. Osim navedenog rezultati su potvrdili visok, statistički značajan utjecaj kliničkog oblika (erozivni) OLP-a na pojavu karcinoma usne šupljine, jer su svi oboljeli imali isključivo erozivnu formu. Nešto manji, ali također statistički značajan utjecaj je imala razina vitamina D u serumu koja je bila značajno niža u osoba koje su razvile oralni karcinom.

Lichen planus je kronična upalna bolest sluznice i kože, nepoznate etiologije koja se smatra premalignom lezijom (1,4). Vitamin D može igrati veliku ulogu u pokretanju ili jačini kliničke izraženosti OLP-a kroz regulaciju funkcije imunološkog sustava ljudskog tijela. S druge strane, aktivni oblik vitamina D ima ulogu u regulaciji ekspresije mnogih važnih gena u tijelu na različite načine, a dokazana je i njegova povezanost s mnogim autoimunim bolestima i malignim stanjima. Nedostatak vitamina D rezultira smanjenjem broja Th2 stanica u usporedbi s drugim T stanicama, posebno onima koje sudjeluju u upalnim putovima, poput stanica Th1 i Th17 što rezultira većim ozljedama u upalnim stanjima kao što je OLP. Stoga je potrebno obratiti pažnju na razinu vitamina D u populaciji, a posebno kod oboljelih od kroničnih upalnih autoimunih bolesti kao što je i OLP (16).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako je prosječna vrijednost vitamina D u serumu ispitanika oboljelih od OLP-a 48,1 nmol/L, dok je prosječna vrijednost u ispitanika kontrolne skupine 57,7nmol/L. Minimalna razina vitamina D u skupini s dijagnosticiranim OLP-om iznosila je 13,6 nmol/L, dok je minimalna serumska vrijednost vitamina D kontrolne skupine bila 35,7 nmol/L. Rezultati t-testa su potvrdili statistički značajno nižu razinu vitamina D u oboljelih od OLP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p=0,001$ ). Istraživanje Ayla Bahramiana i sur. (16) nije pokazalo značajnu razliku u koncentraciji vitamina D u serumu ispitanika s potvrđenom dijagnozom OLP-a od koncentracije u ispitanika kontrolne skupine.

Stručnjaci su suglasni da su koncentracije 25-(OH)D3 od 75 do 150 nmol/L poželjne u populaciji, a one niže od 50 nmol/L su nedostatne za zdravlje muskuloskeletnog sustava (9). Adekvatnu razinu vitamina D u OLP skupini imalo je samo dvoje ispitanika (5,88 %) dok je u kontrolnoj skupini razinu veću od 75 nmol/ L imalo čak osam ispitanika (23,52 %).



Prema dostupnoj literaturi, godišnja stopa prelaska oralnog lichen u karcinom pločastih stanica kreće se između 0,04 i 1,74 % sa zapaženom većom tendencijom maligne alteracije erozivnih i ulceroznih oblika (19). U našoj ispitnoj skupini, od 34 oboljelih, pet ih je razvilo planocelularni karcinom u području usne šupljine i svi imaju erozivni tip bolesti. U svih pet ispitanika koji su operirani zbog karcinoma usne šupljine zabilježene su snižene serumske vrijednosti vitamina D.

Istraživanje Anand A i suradnika pokazalo je da je ekspresija receptora za vitamin D povećana kod premalignih lezija i karcinoma usne šupljine. Insuficijencija i deficit vitamina D u navedenom istraživanju prevladavaju u bolesnika s oralnim neoplastičnim lezijama (20). Ovim istraživanjem kod pet ispitanika s karcinomom izmjerene su statistički značajno niže vrijednosti vitamina D u odnosu na ostale ispitanike iz OLP te kontrolne skupine.

U obje skupine prevladavale su žene koje su u OLP skupini zastupljene s 85,3 % a u kontrolnoj 77,8 %, što je u skladu sa spoznajama kako je OLP bolest koja najčešće zahvaća žene. Iako su opisani slučajevi bolesti u djece i mladih osoba, oralni je lichen prvenstveno bolest srednje i starije životne dobi (3,5) što je potvrđeno i ovim istraživanjem gdje je srednja dob OLP skupine bila 55 godina, a medijan oboljelih 56 godina.

Što se tiče navike svakodnevnog pušenja cigareta, nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim skupinama. Većina ispitanika s OLP-om u našem istraživanju nije svakodnevno pušila cigarete (91,2%). Iako se spomenuta navika ne dovodi direktno u svezu s razvojem OLP-a, promjene sličnog kliničkog i patohistološkog izgleda ponekad mogu biti uzrokovane toksičnim učinkom cigareta na oralnu sluznicu. Također je pacijentima potrebno napomenuti o štetnosti pušenja kao dokazanog etiološkog čimbenika u razvoju oralnog karcinoma, a s obzirom na to da su lezije koje se javljaju u sklopu OLP-a definirane kao potencijalno maligne promjene. Barbosa i suradnici u svom istraživanju ne povezuju OLP i navedenu naviku. Većina njihovih bolesnika s OLP-om bili su nepušači (97,3 %) te nisu konzumirali alkohol (21).

Kako u većini svjetskih, tako i u našem istraživanju, pouzdanost dobivenih rezultata jedno je od ograničenja našeg istraživanja te bi se ponavljajućim mjerenjima na većem uzorku trebali potvrditi isti rezultati. Relativno mali uzorak pacijenata ( prigodni uzorak ) u odnosu na ukupnu populaciju bi moglo također biti jedno od ograničenja istraživanja, stoga bi u budućim istraživanjima trebalo uključiti veći broj ispitanika. Korisno bi bilo nastaviti prikupljati podatke te pri tome paziti na homogenost skupina, da je isti broj ispitanika približno jednake životne dobi i spola.

Osim navedenog potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku i kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja. Također bi bilo važno kroz duže vremensko razdoblje pratiti klinički razvoj bolesti i učestalost recidiva, nakon što pacijenti kojima je dokazan manjak vitamina D započnu sa suplementacijom istog. Dobro bi bilo prati učinak vitamina D na oboljele od oralnog lichenusa kroz duži vremenski period. Ipak, ovo istraživanje korisno je, jer ukazuje na potrebu za daljnjim istraživanjima učinka vitamina D na oralnu sluznicu.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje upotpunilo je dosadašnje spoznaje o serumskoj koncentraciji vitamina D oboljelih od OLP-a u usporedbi s ispitanicima bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.

Zaključci iz ovog istraživanja su slijedeći:

1. Postoji statistički značajna razlika u koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP- a i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine.
2. Rezultati su potvrdili razlike u koncentraciji vitamina D između ispitanika oboljelih od erozivnih i ne erozivnih oblika OLP-a.
3. Postoji razlika u koncentraciji vitamina D između ispitanika ispitne skupine koji su razvili oralni karcinom i onih koji nisu.

## **7. LITERATURA**

1. Greenberg MS, Glick M.: Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
2. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević-Boras V, Biočina Lukenda D, i sur.: Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Dolores Biočina-Lukenda: Oralni lichen ruber – I Etiologija i patogeneza: Acta Stomat Croat 2002;36(4):451-463.
4. Michael A.O. Lewis, Richard C.K. Jordan: A colour hand book of oral medicine, London: Manson publishing; 2004.
5. Vanja Vučević Boras: Priručnik/ atlas oralnih bolesti od dijagnoze do terapije. 2., dopunjeno izdanje: Zagreb: Medicinska naklada;2019.
6. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7 (Suppl 1):S158-S161.
7. Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: Immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1978 Jul;46(1):44-52.
8. 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.
9. Vranešić Bender Darija; Giljević, Zlatko; Kušec Vesna; Laktašić Žerjavić Nadica; Bošnjak Pašić Marija; Vrdoljak Eduard; i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječnički vjesnik, 138 (2016), 5-6; 121-132.
10. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the life cycle: physiology and biomarkers. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008 Aug 1;88(2):500S-506S.
11. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. Indian J Dermatol 2015;60(3):222–229.
12. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2013 Jun;56(6):692-701.
13. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 2016 Mar 15;6(2):561-601.
14. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 Distribution and Status in the Body. Journal of the American College of Nutrition. 2009 Jun;28(3):252-6.

15. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić, Anić B: Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn*; 2011.133:194-204.
16. Bahramian A, Bahramian M, Mehdipour M, Falsafi P, Khodadadi S, Dabaghi Tabriz F, et al. Comparing Vitamin D Serum Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Subjects. *J Dent (Shiraz)*. 2018 Sep;19(3):212-6.
17. Ślebioda Z, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D and Its Relevance in the Etiopathogenesis of Oral Cavity Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Oct;64(5):385-97.
18. Shen H, Liu Q, Huang P, Fan H, Zang F, Liu M, et al.. Vitamin D receptor genetic polymorphisms are associated with oral lichen planus susceptibility in a Chinese Han population. *BMC Oral Health*. 2020.Dec;20(1):26.
19. Van der Meij EH, Schepman K, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003 Aug;96(2):164-71.
20. Anand A, Singh S, Sonkar AA, Husain N, Singh KR, Singh S, et al. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *wo*. 2017;2:145-51.
21. Barbosa NG, Silveira ÉJD, Lima ENdA, Oliveira PT, Soares MSM, de Medeiros AMC. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol*. 2015 Jan;54(1):e1-e6.

## **8. SAŽETAK**



**Ciljevi:**

Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati postoji li razlika u vrijednostima serumske koncentracije vitamina D između ispitanika oboljelih od OLP-a i ispitanika bez patoloških promjena na sluznici usne šupljine te ispitati postoje li razlike u pacijenata s različitim kliničkim formama OLP-a.

**Materijali i metode:**

Anamnestički su od svakog ispitanika ( $n = 68$ ) uzeti podatci o dobi, spolu i navici svakodnevnog pušenja cigareta. Uzorci krvi izvađeni su svakom od ispitanika kako bi se odredile vrijednosti vitamina D u krvi.

Ispitnu skupinu činila su 34 ispitanika s dijagnozom OLP-a (od čega 28 s erozivnim i 6 s ne erozivnim oblikom), a kontrolnu skupinu činila su 34 ispitanika bez patoloških promjena na oralnoj sluznici.

**Rezultati:**

Rezultati su potvrdili statistički značajnu razliku u razini serumskog vitamina D između zdravih ispitanika i onih s dijagnosticiranim erozivnim oblikom OLP ( $p=0,045$ ).

Nije nađena statistički značajna razlika između koncentracija vitamina D u serumu ispitanika s erozivnim u odnosu na ne erozivni oblik kao ni između zdravih ispitanika i onih s ne erozivnim oblikom OLP.

Vrijednosti vitamina D u serumu su pokazali statistički značajnu razliku između razine vitamina D u OLP populaciji koja je razvila karcinom u odnosu na OLP populaciju bez karcinoma ( $p=0,013$ ) te između OLP populacije koja je razvila karcinom i zdrave populacije ( $p=0,0004$ ).

**Zaključci:**

Temeljem dobivenih rezultata može se zaključiti kako postoji značajna razlika u razini vitamina D između zdrave kontrolne skupine i one kod koje je dijagnosticiran OLP. Točan mehanizam povezanosti vitamina D i OLP-a i dalje ostaje nepoznanica. Potrebna su buduća istraživanja na većem uzorku kako bi se utvrdila njihova povezanost. Buduća istraživanja o koncentraciji vitamina D u serumu oboljelih od OLP-a također su potrebna kako bi se potvrdili rezultati ovog istraživanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:**

Analysis of vitamin D levels in patients with oral lichen planus.

**Objectives:**

The aim of this study was to examine whether there is a difference in the values of serum vitamin D concentration between subjects with OLP and subjects without pathological changes in the oral mucosa.

**Materials and Methods:**

Patient medical data (OLP and control group) included age, gender, and smoking status were taken from each respondent (n = 68). Blood samples were taken from each of the subjects to determine the levels of vitamin D in the blood.

The study group consisted of 34 subjects diagnosed with OLP (of which 28 with erosive and 6 those with non-erosive form), and the control group consisted of 34 subjects without pathological changes in the oral mucosa.

**Results:**

The results confirmed a statistically significant difference in serum vitamin D levels between healthy subjects and those diagnosed with the erosive form of OLP ( $p = 0.045$ ).

No statistically significant difference was found between the serum concentrations of vitamin D in subjects with erosive versus non-erosive form as well as between healthy subjects and those with non-erosive form of OLP.

Serum vitamin D values showed a statistically significant difference between the level of vitamin D in the OLP population that developed cancer compared to the OLP population without cancer ( $p = 0.013$ ) and between the OLP population that developed cancer and healthy population ( $p = 0, 0004$ ).

**Conclusions:**

Based on the obtained results, it can be concluded that there is a significant difference in the level of vitamin D between the healthy control group and the one diagnosed with OLP. The exact mechanism of binding of vitamin D and OLP remains unknown. Future research on a larger sample is needed to determine their association. Future studies on the serum vitamin D concentration of OLP patients are also needed to confirm the results of this study.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Mirna Draganja

Datum rođenja: 23.12.1994. godine

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: mirna\_draganja@yahoo.com

**Obrazovanje:**

-2001.- 2009. Osnovna škola „Trstenik“

-2009.- 2010. V. gimnazija „Vladimir Nazor“

-2010.-2013. Prirodoslovna gimnazija

-2013.-2016. Univerzitet u Sarajevu JU Stomatološki fakultet sa poliklinikama

-2016.- 2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij Dentalne medicine

**Strani jezici:**

- Engleski jezik

-Talijanski jezik

**Aktivnosti i priznanja:**

- Polaznica iTOP seminara u Splitu 2018.

- Aktivni član studentske organizacije "Zubolina" pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu čiji se članovi bave edukacijom djece i roditelja o oralnom zdravlju i higijeni

- Sudionica 3. kongres Hrvatskog društva za oralnu patologiju i medicinu Zagreb, Hrvatska, 2018. s poster prezentacijom na temu „Blood glucose level and frequency of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus“

- Volonter na „Danima oralnog zdravlja 2019.“ u organizaciji studija Dentalne medicine u Splitu

- Članica radne skupine „Rano otkrivanje oralnog karcinoma u posebno rizičnim skupinama “ pod vodstvom doc. dr. sc. Livie Cigić, dr. med. dent.

- Pasivni sudionik Međunarodnom skupu "Praktična znanja za studente" (2019.) u Splitu

- Objavljen članak 2019. u časopisu *Acta stomatologica Croatica*, na temu „Upalni markeri i učestalost drugih autoimunih bolesti u oboljelih od oralnog lichen planusa“
- Asistiranje u ordinaciji dentalne medicine „Dental centar Škaričić“ 2019.-2021.