Učestalost celijakije u oboljelih od oralnoga lihen planusa

Cigić, Livia

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:147187

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

LIVIA CIGIĆ

UČESTALOST CELIJAKIJE U OBOLJELIH OD ORALNOGA LIHEN PLANUSA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2015.

Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju,

Katedra za internu medicinu,

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Voditelji rada:

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

prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Dolores Biočina Lukenda, prije svega što je prepoznala moju ljubav i naklonjenost oralnoj medicini, što me uvela u struku i znanost i ukazala mi povjerenje, u svakodnevnom kliničkom, ali i u znanstvenom radu. Hvala na savjetima, pomoći i stručnom vodstvu prilikom provedbe znanstvenog istraživanja i izrade doktroske disertacije.

Hvala prof. dr. sc. Miroslavu Šimuniću na trudu i angažiranosti, na savjetima i pomoći, a najviše hvala na riječima podrške i na ukazanom povjerenju.

Želim se također zahvaliti svim kolegama i prijateljima koji su me podržavali tijekom provedbe znanstvenog istraživanja, pisanja znanstvenog rada i ove disertacije te mi pomogli svojim stručnim i prijateljskim savjetima.

Hvala mojoj obitelji koja me uvijek podržavala u svemu što radim i bila mi oslonac. Posebno hvala sestri Tihani koja je svojim trudom i pomoći omogućila da uspješno balansiram između svih životnih i poslovnih obveza i izazova.

I na kraju, najviše i najiskrenije hvala Hrvoju, Eni i Leoni koji su najvjernija podrška, najjača motivacija i najbolja nagrada za sve što radim i što jesam.

SADRŽAJ:

1. UVOD 5

1.1 Oralni lihen planus 5

1.1.1 Klinička obilježja 5

1.1.2 Etiologija 6

1.1.3 Patogeneza 7

1.1.4 Histopatološka obilježja 8

1.1.5 Diferencijalna dijagnoza 8

1.1.6 Liječenje 8

1.1.7 OLP kao prekancerozna lezija 9

1.2 Celijakija 10

1.2.1 Epidemiologija 10

1.2.2 Etiopatogeneza 10

1.2.3 Klinička slika 13

1.2.4 Dijagnostika 14

1.2.5 Liječenje 17

1.2.6 Pridružene bolesti 17

1.3 Celijakija i promjene u usnoj šupljini 18

1.3.1 Celijakija i OLP 19

1.4 Ciljevi istraživanja 20

1.5 Hipoteze 21

2. METODE I MATERIJAL 22

2.1 Ispitanici 22

2.2 Dijagnoza OLP-a 22

2.3 Serološke pretrage 23

2.4 Određivanje HLA 25

2.5 Biopsija sluznice tankoga crijeva 26

2.6 Statistički postupci 27

3. REZULTATI 29

3.1 Opći i anamnestički podatci 29

3.2 Rezultati dijagnostičkih pretraga 32

3.2.1 Serološke pretrage 32

3.2.2 HLA-tipizacija 33

3.2.3 Biopsija sluznice tankoga crijeva 35

3.2.4 Dijagnoza celijakije 37

3.3 Razlike između dvaju oblika OLP-a 37

3.4 Razlike između kontrolne skupine i dvaju oblika OLP-a unutar ispitne skupine 40

3.5 Korelacija 51

4. RASPRAVA 58

4.1 Serološke pretrage 59

4.2 Određivanje HLA 61

4.3 Biopsija tankoga crijeva 62

4.4 Probavni simptomi 63

4.5 Kožni lihen 66

4.6 Celijakija i promjene u usnoj šupljini 66

4.7 Komplikacije neliječene celijakije 68

5. ZAKLJUČAK 71

6. SAŽETAK 72

7. ABSTRACT 73

8. POPIS LITERATURE 74

9. ŽIVOTOPIS 82

POPIS SKRAĆENICA

OLP	oralni lihen planus
HLA	humani leukocitni antigen
tTG	tkivna transglutaminaza
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IgA	imunoglobulin A
AGA	antiglijadinska protutijela
EMA	endomizijska protutijela
Anti tTG	protutijela na tkivnu transglutaminazu
IEL	intraepitelni limfociti
RAU	rekurentne aftozne ulceracije
OLR	oralni retikularni lihen
OLE	oralni erozivni lihen
AU	arbitrarne jedinice
KBC	klinički bolnički centar
GRM	generalni regresijski model
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
PCR	lančana reakcija polimeraze

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). Javlja se u svim rasama i na svim kontinentima, s prevalencijom od 0,1 do 2,2% (2).

Patološke promjene osim sluznice usta mogu zahvatiti i druge sluznice, a mogu se javiti i na koži (3). Kožne lezije mogu se javiti zajedno s oralnima, a bolest u ustima bez kožnih lezija pojavljuje se u 30 do 70% slučajeva (4). 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 (5,6).

1.1.1 Klinička obilježja

OLP se očituje pojavom različitih patoloških promjena na više mjesta u usnoj šupljini. Promjene uglavnom zahvaćaju sluznicu obraza i jezika, a rjeđe su zahvaćene usnice, gingiva, dno usne šupljine i nepce. Postoje različite klasifikacije bolesti prema raznolikosti morfoloških promjena na oralnoj sluznici (7,8). Najjednostavnija podjela, koju je postavio Andreasen (9), 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 drugačiji, a s vremenom se i mijenjaju. Upravo zbog te raznovrsnosti, klasifikacija koju je dao Andreasen dijeli se dalje na:

▪ papularni oblik: karakteriziraju ga pojave sitnih hiperkeratotičnih papula na bukalnoj sluznici;

▪ retikularni oblik: karakteriziraju ga Wickhamove strije na oralnoj sluznici, a predstavljaju papule koje konfluiraju;

▪ plakozni oblik: karakteriziraju hiperkeratotični plakovi, najčešće na gingivi i dorzumu jezika;

▪ anularni oblik: karakterizira lezija s erozivnim dnom i uzdignutim hiperkeratotičnim rubom;

▪ bulozni oblik: karakterizira pojava bula ili vezikula ispunjenih bistrim sadržajem; 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 (10)**.**

1.1.2 Etiologija

OLP je bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije, kod koje 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 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 (11).

Pojedine komponente dentalnih materijala mogu biti etiološki faktor koji izaziva alergijsku ili toksičnu reakciju te dovodi do lihenoidne reakcije čije lezije histološki i klinički nalikuju OLP-u (12). Lihenoidna reakcija na dentalni materijal, primjerice

amalgam, ne migrira i pojavljuje se na sluznici koja je u izravnom dodiru s materijalom te nestaje kada se isti ukloni (13).

Mnogobrojni lijekovi, kao što su tijazidi, diuretici, penicilin, streptomicin, salicilna kiselina i beta blokatori, mogu izazvati pojavu lihenoidne reakcije koju je klinički i patohistološki teško razlikovati od OLP-a. Lijekovima izazvane lihenoidne reakcije mogu nestati odmah nakon prestanka korištenja lijeka koji ih je izazvao. Međutim, neke se lezije povlače znatno dulje, mjesecima, ili čak godinama (14).

Uz pretpostavku da je oralni lihen posljedica imunološke reakcije u tkivu, navode se i mnogi drugi mogući uzroci kao što su bakterijske, virusne i gljivične infekcije (15,16).

Lihen planus se može javljati i u sklopu nekih autoimunih bolesti, kao što su Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, sarkoidoza, autoimuni hepatitis i vitiligo. Važnost autoimune reakcije u etiopatogenezi OLP-a temelji se na istraživanjima u kojima su opažene 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 OLP-a (17).

Kao precipitirajući čimbenici nastanku OLP-a pridonose stres, psihičke smetnje i anksioznost (18,19).

1.1.3 Patogeneza

Patogenetski mehanizmi podrazumijevaju autoimunu reakciju u kojoj T-limfociti napadaju bazalne keratinocite (ili bazalnu membranu) koji su antigeno promijenjeni. Ciljni antigen koji pokreće reakciju još uvijek nije otkriven. Najvjerojatnije citokini koje otpuštaju napadnuti keratinociti, kao i pripadajući upalni infiltrat, imaju glavnu ulogu u selektivnoj aktivaciji T-staničnog infiltrata koji karakterizira OLP. Oni imaju sposobnost indukcije ekspresije adhezijskih molekula, kao i otpuštanja drugih citokina i kemokina. U podložnih bolesnika bazalni keratinociti trajno prezentiraju antigen, što dovodi do kroniciteta i izravnog stanično posredovanog oštećenja keratinocita (14).

1.1.4 Histopatološka obilježja

Za histopatološku 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 (14).

1.1.5 Diferencijalna dijagnoza

Klinički je OLP uglavnom jednostavno dijagnosticirati, ali postoji niz poremećaja koji imaju sličnu kliničku sliku. Potrebno je isključiti lezije uzrokovane lijekovima, multiformni eritem, lupus erythematosus, leukoplakiju, rak pločastih stanica, pemfigoid sluznice i kandidijazu. Stoga je veoma važno uzeti podrobnu anamnezu, ali i po potrebi, prije liječenja, napraviti histopatološku analizu lezije. 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 (10,14).

1.1.6 Liječenje

Liječenje OLP-a svodi se na suzbijanje simptoma. Lokalno se najčešće primjenjuju kortikosteroidni lijekovi u obliku masti ili gela. Sustavna primjena kortikosteroida

indicirana je za kratko liječenje teških pogoršanja ili tvrdokornih slučajeva koji ne odgovaraju na lokalno liječenje. Terapija, 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 (20).

Također se u liječenju koriste 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 (21).

U novijim 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 (22).

1.1.7 OLP kao prekancerozna lezija

OLP se prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1978. godine smatra prekanceroznom lezijom usne šupljine (17).

Rasprava o OLP-u kao prekanceroznom stanju traje godinama, a u brojnim su radovima opisane kliničke i histopatološke slike lezija OLP-a praćenih tijekom duljeg vremena. U većini slučajeva pojavnost raka pločastih stanica kretala se od 0,4 do 2,0 % kroz petogodišnje razdoblje praćenja. Stoga je važno provoditi stalan nadzor bolesti i opetovane biopsije te liječiti sve erozivne lezije i lezije koje pokazuju displastične promjene (14).

1.2 CELIJAKIJA

Celijakija je imunološki posredovana kronična bolest proksimalnih dijelova tankoga crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica trajne nepodnošljivosti glutena, bjelančevine pšenice, ječma, raži i zobi (23).

1.2.1 Epidemiologija

Nekad se celijakiju smatralo rijetkom bolešću koja se javlja u prvim godinama života, odmah nakon uvođenja namirnica s glutenom u prehranu. Novije spoznaje govore kako se bolest može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a prevalencija iznosi 1 do 2% u različitim krajevima svijeta (24).

U Hrvatskoj su pouzdani podatci o incidenciji i prevalenciji poznati tek odnedavno i to na temelju ispitivanja provedenog u Međimurskoj županiji. U toj je regiji kumulativna incidencija klinički prepoznate celijakije (ispitivana tijekom 10-godišnjeg razdoblja u odnosu na ukupan broj živorođenih u ispitivanom razdoblju na ispitivanom području) iznosila 1,9:1000 ili 1:519, a prevalencija (ispitivana u zdravih adolescenata) 1:461 (25).

1.2.2 Etiopatogeneza

Celijakija nastaje kao posljedica interakcije okolišnih čimbenika i nasljedne dispozicije, no, još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene sve pojedinosti patogeneze ove bolesti.

Okolišni čimbenici

Gluten je neophodan, i ujedno najvažniji okolišni čimbenik za nastanak oštećenja sluznice tankoga crijeva u bolesnika s celijakijom. Gluten je sastojak pšeničnog brašna, netopiv u vodi, a složen je kao mješavina od najmanje 100 povezanih bjelančevina. Glavni sastojci glutena su glutenini i glijadini. Molekule glutena imaju visok udio glutamina i prolina (26). Zbog visokog udjela prolina, gluten se ne može potpuno probaviti u crijevu čovjeka (27). Nakon dodira sa želučanim, duodenalnim i pankreasnim enzimima ostane peptid od 33 aminokiseline te se smatra kako upravo taj fragment započinje odgovor u predisponiranih osoba (28). Nije jasno kako peptidi glijadina ulaze u sluznicu, ali oštećenje nastalo infekcijom ili promjenom propusnosti u čvrstim vezama između stanica može biti od važnosti. Posljedična infiltracija CD4+ T stanica u laminu propriju i uglavnom CD8+ te CD4-CD8- u epitel, odlika je aktivne celijakije (29).

Genetika

Celijakija se nasljeđuje poligeno, interakcijom više lokusa i okolišnih čimbenika. Uočena je povezanost s HLA molekulama klase II, i to HLA-D3 fenotipom u sjevernoj Europi, HLA-DR5/DR7 fenotipom u južnoj Europi te s HLA-DQ2 antigenom. U bijelaca su geni koji kodiraju DQ2 i DR3 snažno povezani i obično se nasljeđuju zajedno te nalazimo haplotip DR3-DQ2. U zadnje je vrijeme otkrivena i povezanost celijakije s DQ8 antigenom. Učestalost pojedinih HLA fenotipova različita je u različitim zemljopisnim područjima i narodima.

Dosadašnja istraživanja čvrsto podupiru jedino primarnu vezu s HLA-DQ2, koji je prisutan u 90-95% bolesnika bez obzira na njihovo podrijetlo te u manjeg broja bolesnika s HLA-DQ8. Dakle, predispoziciju za celijakiju imaju osobe koje nose DQ2 (ili DQ8) molekulu na T limfocitima u crijevu i zato mogu vezati i predočiti peptidne ostatke glutena reaktivnim T limfocitima (30,31).

Ispitivanje koje su Jurčić i suradnici proveli u Hrvatskoj pokazalo je kako je HLA-DQ2 zastupljen u 96% bolesnika s celijakijom (32). Kasnije provedeno ispitivanje u Hrvatskoj pokazalo je da je HLA-DQ2 heterodimer prisutan u 93,7% bolesnika s

celijakijom (u usporedbi sa 17,6% kontrola), a 4 bolesnika negativna na HLA-DQ2 imala su HLA-DQ8 (33).

Imunologija

Uz HLA-DQ i gluten, u nastanku antigenih kompleksa, postoji i treći faktor, a to je po svoj prilici autoantigen tkivna transglutaminaza (tTG), enzim (odnosno skupina enzima) s kojim reagiraju endomizijska protutijela. Smješten je u crijevu, unutar stanica i izvan njih. Glavna mu je ekstracelularna uloga kontrola tkivnih oštećenja. Tkivna transglutaminaza se oslobađa iz stanica mehaničkim stresom ili oštećenjem stanice upalom, infekcijom ili apoptozom i katalizira deaminaciju dijelova glutamina sudjelujući u dinamici zbivanja unutar bjelančevina. U crijevnoj sluznici tTG se nalazi u svim slojevima, a osobito u submukozi. Analize in vitro i in vivo pokazuju da tTG deaminira glijadin na više mjesta, čime mijenja njegovu strukturu i veže se s promijenjenim glijadinom u stabilni kompleks. Izgleda da se tek nakon tog procesa gluten pojačano vezuje na DQ2 molekule antigen-prezentirajućih stanica i stimulira HLA-DQ2 determinirane CD4 limfocite T lamine proprije. No, i nadalje otvorenim ostaje pitanje je li tTG neophodna da primarno pokrene T-staničnu aktivnost prema glutenu, ili je primarno zbivanje T-stanični odgovor na neobrađeni gluten, s posljedičnim oštećenjem tkiva, oslobađanjem tTG iz stanica i pokretanjem „začaranog kruga" u kojem tTG samo podržava i pojačava postojeću specifičnu staničnu preosjetljivost na gluten (34).

Osjetljivost na gluten promjenjiva je u različitih bolesnika, ali i u istog bolesnika u raznim razdobljima života. Histopatološko ispitivanje serijski dobivenih bioptičih uzoraka sluznice tankoga crijeva u bolesnika nakon unošenja glutena pokazuje aktivaciju limfocita u lamini propriji unutar dva sata. Ovaj se stanični odgovor smatra primarnim patogenetskim mehanizmom u nastanku promjena tankoga crijeva. T-stanice prepoznaju antigen „toksičnoga" glijadina neizravno; on mora biti vezan na površinu molekule HLA (30,35).

Gluten uveden u prehranu bolesnika s celijakijom dovodi do imuniziranja i nastanka humoralnih (IgG i IgM) protutijela i aktivacije stanične imunosti prema antigenima glutena uz uobičajeni sekrecijski odgovor IgA. Glavni su imunološki nalazi u

bolesnika imunološki odgovor T-stanica induciran glijadinom, stvaranje limfokina i visok titar antiglijadinskih protutijela.

Celijakija je, dakle, složena bolest koja je posljedica zamršenog međuodnosa između različitih imunoloških, genetskih i okolišnih čimbenika (36).

1.2.3 Klinička slika

Klinički simptomi celijakije su različiti, od blagih, do jako izraženih i odmah prepoznatljivih, što dijelom ovisi i o dobi bolesnika (30).

Bolest se obično očituje u prve dvije godine života. U „klasičnim“ slučajevima bolest je izražena punom kliničkom slikom, a vodeći simptomi su kronični proljev, abdominalna distenzija, mršavljenje, anoreksija, razdražljivost i nenapredovanje. U određenog broja bolesnika javlja se i povraćanje, rijetko kao izoliran simptom. U većine bolesnika nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon uvođenja brašna u prehranu, stolice postaju učestale, obilne, masna izgleda i prodornoga mirisa. Trbuh se povećava zbog hipotonije muskulature trbušne stijenke, generalizirane hipotonije, smetnji crijevnoga motiliteta i nakupljanja tekućine i plinova u crijevima. Nastanak bolesti kasnije u djetinjstvu obično se manifestira atipičnom kliničkom slikom, uz pretežno ekstraintestinalne simptome koji su nalik simptomima bolesti u odraslih. Uobičajeni su nizak rast, odgođen pubertet, smetnje u zglobovima i anemija, uz blage intestinalne simptome ili bez njih (37-40).

Bolesnici s celijakijom mogu imati i tihi oblik bolesti, uz prisutne promjene sluznice tankoga crijeva tipične za celijakiju, ali uz nejasne, minimalne ili atipične simptome bolesti (41). Također je poznato da osoba može imati izgled sluznice tankoga crijeva karakterističan za celijakiju i biti bez ikakvih simptoma ili znakova malapsorpcije (38-41) (Tablica 1).

Tablica 1. Oblici i obilježja celijakije

Oblik	*Probavni simptomi*	*Klinička slika*
tipična	prevladavaju	proljev, povraćanje, nenapredovanje na težini, gubitak apetita, opstipacija
atipična	minimalni ili odsutni	umor, malaksalost, anemija, niski rast, autoimune bolesti ostalih organskih sustava
tiha	odsutni	promijenjena sluznica tankoga crijeva
latentna	odsutni	normalna sluznica

1.2.4 Dijagnostika

Serologija

Određivanje serumskih protutijela koristi se u probiru bolesnika za biopsiju sluznice tankoga crijeva te u praćenju oboljelih i njihovog pridržavanja bezglutenske prehrane. Određuju se najčešće IgG i IgA AGA, EMA te anti-tTG (42).

IgG AGA su visoke osjetljivosti i pozitivna su u 90-95% bolesnika s celijakijom, ali njihova je specifičnost niska jer su prisutna i u drugim bolestima tankoga crijeva

(nepodnošenje kravljeg mlijeka, Crohnova bolest, eozinofilni enteritis). IgA AGA su specifičnija, ali manje osjetljivosti te se stoga koriste u kombinaciji s IgG protutijelima.

Endomizijska protutijela (EMA) imaju visoku osjetljivost i specifičnost, ali se u bolesnika javljaju tek nakon nekoliko godina bolesti, što objašnjava njihov obično negativan nalaz u ranoj dječjoj dobi. Kao i u slučaju određivanja AGA, treba provjeriti koncentraciju ukupnog IgA, jer u protivnom njihov nalaz može biti lažno negativan (42).

Protutijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG) su visoko specifična i osjetljiva, osobito ona IgA klase. Danas se uglavnom koriste za probir, i to kao samostalan serološki test (43) (Tablica 2).

Tablica 2. Karakteristike specifičnih protutijela u celijakiji

Protutijela	***Osjetljivost***	***Specifičnost***
antiglijadinska (AGA)	70-85 %	30-90 %
antiendomizijska (EMA)	90 %	99 %
protutijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG)	98 %	95 %

<u>Biopsija tankoga crijeva</u>

Morfološke promjene crijeva u celijakiji odnose se na promjene građe sluznice koje se mogu vrlo jasno utvrditi na bioptatima. Uzorci sluznice tankoga crijeva obrađuju se najčešće metodama svjetlosne mikroskopije, ali se rabe i histokemijske, enzimske i elektronskomikroskopske metode analize. Osnovni morfološki supstrat kod svih oblika celijakije je različit stupanj poremećaja arhitekture sluznice tankoga crijeva što se očituje

kroz oblike vilozne atrofije. Promjene resica dovode do njihova zadebljanja, skraćivanja i promjene oblika. U najtežim se slučajevima vidi potpuno izravnana površina sluznice.

U rutinskoj histološkoj analizi rabi se bojenje hemalaun-eozinom, ali se, ako treba, primjenjuju i druge histokemijske metode, imunohistološke i elektronskomikroskopske. Kod svakoga mikroskopskog ispitivanja sluznice mora se izvršiti mikrometrijsko mjerenje visine resica (VR), kripta (VK) i cijele sluznice (VS). Osobito je važno izračunati omjer visina kripte: visina resice (VK/VR, normalno = 0,4 - 0,6) i visina resice: visina kripte (VR/VK, normalno = 2,0 - 2,5) koji vrlo točno određuju stupanj atrofije. Na kraju pregleda broji se količina intraepitelnih limfocita; broj od 30 intraepitelnih limfocita na 100 enterocita je granična vrijednost. Na temelju svih utvrđenih elemenata mikroskopskoga pregleda i mikrometrijskoga mjerenja utvrđuje se stupanj promjene građe sluznice (44,45).

Bioptat sluznice tankoga crijeva može se dobiti endoskopskim putem iz dubokog duodenuma. Promjene sluznice kod bolesnika s celijakijom zahvaćaju proksimalni dio tankoga crijeva i stupanj oštećenja postupno se smanjuje prema distalnom kraju, iako se u težim slučajevima promjene mogu protezati i u ileum. Ponekad promjene mogu biti mjestimične ne zahvaćajući jednakomjerno cijelu sluznicu pa se savjetuje uzeti više bioptata za histopatološku analizu (46).

Histopatološki nalaz bioptata je standardiziran prema Marshovim kriterijima (kasnije dopunjeni kao Marsh-Oberhuberovi kriteriji) na sljedeći način (47,48):

▪ stupanj 0: preinfiltrativna lezija;

▪ stupanj I: infiltrativna lezija - normalna arhitektura sluznice, ali uz povećani broj IEL-a (>30/100 enterocita);

▪ stupanj II: hiperplastična lezija - uz povećani broj IEL, nalazi se povećana dubina kripti, ali uz normalnu visinu resica;

▪ stupanj III: destruktivna lezija - nalazi se atrofija resica (A blaga ili parcijalna, B suptotalna, C totalna) i hipertrofija kripti;

▪ stupanj IV: hipoplastična lezija - nalazi se atrofija resica te normalna dubina kripti i broj IEL (prema originalnim Marshovim kriterijima ovaj stadij predstavljao je krajnji, ireverzibilni stadij oštećenja sluznice u celijakiji, međutim, budući da se razvojem novih histokemijskih i molekularnih metoda može s većom sigurnošću nego do sada postaviti dijagnoza težih oblika bolesti, u novije vrijeme predlaže se izostaviti ovaj stadij (48)).

1.2.5 Liječenje

Temelj liječenja je stroga doživotna bezglutenska dijeta. Hrana ne smije sadržavati pšenicu, raž i ječam, a zob je i nadalje predmetom analiza i diskusija (49).

U osoba s oštećenom sluznicom tankoga crijeva čije je oštećenje dokazano vezano uz gluten, bezglutenska dijeta je prema današnjim saznanjima doživotna, bez obzira na izraženost kliničkih simptoma.

Prognoza celijakije je odlična, ako se liječenje započne na vrijeme i ako se ono dosljedno provodi. Većina komplikacija prevenira se ranim otkrivanjem bolesti i doživotnim pridržavanjem bezglutenske prehrane (50).

1.2.6 Pridružene bolesti

Pridružene bolesti su poremećaji koji se pojavljuju udruženo s celijakijom češće negoli se to očekuje na temelju njihove prevalencije u općoj populaciji. To se odnosi i na bolesnike s tihom celijakijom. Celijakija se može prezentirati samo simptomima pridružene bolesti, a pravodobnim otkrivanjem i liječenjem mogu se umanjiti i simptomi pridružene bolesti (51).

U bolesnika s celijakijom češće se pridruženo javljaju sljedeće bolesti (29,52):

▪ endokrine bolesti: šećerna bolest tip 1, autoimuna bolest štitnjače, Addisonova bolest;
▪ neurološki poremećaji: cerebelarna ataksija, neuropatija, epilepsija s intrakranijskim kalcifikacijama, migrena;
▪ srčane bolesti: idiopatska dilatativna kardiomiopatija, autoimuni miokarditis;
▪ jetrene bolesti: primarna bilijarna ciroza, povišene jetrene transaminaze, autoimuni hepatitis, autoimuni kolangitis;
▪ ostalo: sideropenična anemija, hiposplenizam, Sjögrenov sindrom, artritis, Downov sindrom, Turnerov sindrom, alopecija areata, upalne bolesti crijeva, mikroskopski kolitis, Williamsov sindrom, IgA deficijencija.

1.3 CELIJAKIJA I PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI

Usna šupljina je početni dio gastrointestinalnoga sustava te je s njim povezana na embrionalnoj, anatomskoj i funkcijskoj razini. Stoga poremećaji koji zahvaćaju bilo koji dio gastrointestinalnoga sustava mogu imati svoje očitovanje u ustima, bilo da zahvaćaju tvrda zubna tkiva ili pak oralnu sluznicu.

Brojna objavljena istraživanja opisuju pojavu patoloških promjena u usnoj šupljini u oboljelih od celijakije, od kojih se najčešće navode rekurentne aftozne ulceracije (RAU) i hipoplazija zubne cakline (53).

Mehanizam djelovanja celijakije na formiranje cakline i pojavu hipoplastičnih defekata još uvijek nije potpuno razjašnjen. Pretpostavlja se kako je riječ o nutritivnom ili imunološkom utjecaju, jer celijakija dovodi do oštećenja crijeva i malapsorpcije. To može imati utjecaja na metabolizam kalcija (hipokalcijemija), koji je vrlo važan u tvorbi tvrdih zubnih tkiva. Ako ga u trenutku stvaranja zuba nema dovoljno, vjerojatno je da će doći do pojave hipoplastičnih defekata vidljivih na površini cakline. S druge strane, moguće je da se vrijeme početka glutenom induciranih imunoloških procesa u organizmu (od šest mjeseci do sedme godine života) podudara s vremenom kada se razvijaju trajni zubi. Utvrđeno je da imunološke reakcije izazvane glutenom mogu pogubno djelovati na caklinski organ i tako dovesti do pojave hipoplastičnih defekata. S obzirom na to da je gluten ishodišni čimbenik koji potiče pokretanje neželjenih mehanizama tijekom formiranja zuba, utvrđeno je da u osoba u kojih je celijakija dijagnosticirana prije druge godine života te od tada provode bezglutensku dijetu, postoji znatno manja pojavnost hipoplastičnih defekata cakline (53).

Veća učestalost pojave aftoznih ulceracija u oboljelih od celijakije objašnjava se imunološkim procesima koje pokreće gluten iz prehrane. Sam mehanizam tih imunoloških reakcija još uvijek nije dovoljno razjašnjen, ali je uočeno da se, provodi li se bezglutenska dijeta, njihova učestalost znatno smanjuje. S druge strane, učestala pojava afti u oboljelih od celijakije koji provode bezglutensku dijetu, može i prije pojave ozbiljnijih zdravstvenih tegoba i drugih kliničkih simptoma, upućivati na određene propuste u provođenju bezglutenske dijete. Učestala pojava afti može biti rani pokazatelj pokrenutih imunoloških procesa u organizmu izazvanih glutenom (54).

Kako celijakija umanjuje funkcionalnu sposobnost tankoga crijeva za apsorpciju hranjivih tvari, može doći do njihova kroničnog nedostatka u organizmu (npr. nedostatak vitamina A, D, B12, folne kiseline, željeza i dr.), što opet može dovesti do pojave drugih promjena i simptoma koji se manifestiraju u usnoj šupljini. Najčešće je riječ o angularnom heilitisu, glositisu, atrofiji papila jezika, o naglašenom crvenilu i bolnosti sluznice jezika i suhoći usta (55).

1.3.1 Celijakija i OLP

U novije vrijeme, objavljena su dva izolirana prikaza slučaja pacijenata oboljelih od celijakije i OLP-a (56,57).

Prema nekim istraživanjima, OLP se može svrstati i u popratne bolesti nekih drugih autoimunih poremećaja koji se temelje na zajedničkoj patogenezi (58).

Potrebna su buduća istraživanja koja će razjasniti odnos OLP-a i celijakije te moguće postojanje zajedničkog patogenetskog mehanizma, jer do sada nema objavljenih znanstvenih istraživanja o tome.

1.4 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Visoka prevalencija celijakije posljedica je sve veće svjesnosti i poznavanja bolesti, prepoznavanja oboljelih s nespecifičnim simptomima, dostupnosti suvremenih dijagnostičkih testova i probira među rizičnim skupinama.

Postavljanje dijagnoze celijakije otežano je u bolesnika s nejasnom kliničkom slikom, a neliječena bolest nosi brojne kronične komplikacije i smanjuje kvalitetu života oboljelih (59).

Među oralne manifestacije celijakije, neki autori ubrajaju i OLP (55), međutim, do sada je objavljeno samo nekoliko izoliranih prikaza slučajeva pacijenata oboljelih od celijakije i OLP-a (56,57).

Iz dosadašnjih istraživanja nije poznato je li povećana učestalost celijakije u pacijenata s OLP-om u odnosu na osobe sa zdravom oralnom sluznicom.

Usna šupljina je početni dio probavnoga sustava i kao takva je lako dostupna kliničkom pregledu. Doktor dentalne medicine, neinvazivnim i jeftinim pregledom usne šupljine, ima mogućnost prepoznavanja oralnih manifestacija celijakije, a samim time i mogućnost prevencije komplikacija bolesti te poboljšanja kvalitete bolesnikova života.

Istraživanje je imalo za cilj ispitati je li učestalost celijakije, odnosno pozitivnih protutijela anti-tTG i AGA, genetskih markera HLA-DQ2 i/ili DQ8 te patohistoloških promjena sluznice tankoga crijeva kompatibilnih s celijakijom veća u oboljelih od OLP-a u odnosu na osobe sa zdravom oralnom sluznicom.

Cilj je također bio ispitati postoji li značajna razlika u učestalosti celijakije u oboljelih od dva različita oblika OLP-a, retikularnog i erozivnog te ispitati postoji li značajna razlika u učestalosti pozitivnih protutijela anti-tTG i AGA i prisutstva HLA-DQ2 i/ili DQ8 u osoba bez promjena na sluznici tankoga crijeva u odnosu na osobe s prisutnim promjenama, rangiranim prema modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji.

1.5 HIPOTEZE

- učestalost celijakije, pozitivnih protutijela anti-tTG i AGA te HLA-DQ2 i DQ8 veća je u pacijenata s OLP-om nego u osoba sa zdravom oralnom sluznicom
- postoji razlika u učestalosti celijakije u oboljelih od erozivnog oblika u odnosu na oboljele od retikularnog oblika OLP-a
- učestalost pozitivnih protutijela anti-tTG i AGA te HLA-DQ2 i DQ8 veća je u osoba s patohistološkim promjenama sluznice tankog crijeva nego u osoba bez tih promjena

2. METODE I MATERIJAL

2.1 ISPITANICI

Uzorak u istraživanju je bio prigodni. Sudionici istraživanja su bili svi punoljetni pacijenti koji su došli u ambulantu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split - nastavnu bazu Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu u razdoblju od listopada 2011. do listopada 2014., a kojima je kliničkim pregledom i patohistološkim nalazom potvrđena dijagnoza oralnoga lihen planusa (OLP), koji se do prvog pregleda specijaliste oralne medicine nisu liječili od celijakije, neke od celijakiji najčešće pridruženih bolesti ili neke druge bolesti sluznice usne šupljine. U istraživanju je pristalo sudjelovati 89 pacijenata s dijagnozom OLP-a (78 žena i 11 muškaraca, srednja dob 65 godina, raspon godina 21 do 86) te 89 osoba bez patoloških promjena na oralnoj sluznici (72 žene i 17 muškaraca, srednja dob 64 godine, raspon godina 22 do 84), koje su uvrštene u kontrolnu skupinu.

2.2 DIJAGNOZA OLP-a

Svim pacijentima kojima je nakon temeljitog kliničkog pregleda postavljena klinička dijagnoza OLP-a, a pristali su sudjelovati u istraživanju, uzet je biopsijom, nakon apliciranja lokalnog anestetika, uzorak patološki promijenjene oralne sluznice. Patohistološkim nalazom potvrđena je dijagnoza OLP-a u svih pacijenata koji su uključeni u ispitnu skupinu.

Naknadno su pacijenti na temelju kliničkog statusa i patohistološkog nalaza podijeljeni u dvije skupine:

▪ u prvu skupinu svrstani su pacijenti u kojih su bile prisutne uglavnom retikularne lezije (*lichen planus reticularis*);

▪ u drugu su svrstani oni s prisutnim erozivnim promjenama na sluznici usne šupljine (*lichen erosivus*).

Tijekom uzimanja anamneze od svih pacijenata su uzeti prvo opći podatci, uključujući spol i dob. Svi pacijenti upitani su o postojanju celijakije ili neke od celijakiji najčešće pridruženih bolesti: šećerne bolesti tipa 1, autoimune bolesti štitnjače, Addisonove bolesti i autoimune bolesti jetre te je u slučaju postojanja bolesti zatražena medicinska dokumentacija o tome. Uzeti su i podatci o postojanju probavnih simptoma koji bi mogli ukazivati na celijakiju (kronični proljev, napet trbuh, bol u trbuhu, gubitak tjelesne težine). Također su uzeti podatci o postojanju kožnog lihena u svih pacijenata.

Kliničkim pregledom isključeno je postojanje drugih bolesti sluznice usne šupljine.

2.3 SEROLOŠKE PRETRAGE

Sve serološke pretrage učinjene su u istom laboratoriju Zavoda za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split, pod nadzorom i vodstvom jedne, iste osobe.

Svakom pacijentu je izvađen uzorak krvi za određivanje serumskih protutijela (IgA i IgG) na glijadin i na tkivnu transglutaminazu (tTG).

U serumima svih bolesnika određivani su IgA i IgG na tTG i na glijadin uporabom *FIDIS Celiac DPG* – testa za istodobno određivanje IgA na tTG i na glijadin, odnosno IgG na tTG i glijadin kvantitativnom fluorescencijskom imunološkom metodom koja koristi mikročestice i lumineks tehnologiju.

• Svrha ispitivanja:

* FIDIS^{TM} CELIAC DPG IgA - kvantitativno određivanje prisutnosti humanih IgA protutijela usmjerenih na tkivnu transglutaminazu i nativni glijadin

* FIDIS^{TM} CELIAC DPG IgG - kvantitativno određivanje prisutnosti humanih IgG protutijela usmjerenih na tkivnu transglutaminazu i nativni glijadin

• Mjerna metoda:

* višestruki imunokemijski test s mikročesticama; princip mjerenja – protočna citometrija (na analizatoru Luminex)

• Načelo postupka:

Svaki antigen u višestrukom testu vezan je na odgovarajući set polistirenskih mikročestica. Prilikom inkubacije uzorka sa suspenzijom mikročestica, ukoliko je prisutno, protutijelo iz uzorka specifično se veže na odgovarajući antigen na mikročesticama. Inkubacija s konjugatom omogućuje detekciju vezanog analita.

Sve polistirenske mikročestice u suspenziji višestrukog testa jednake su veličine, a razlikuju se po omjeru inkorporiranih fluorescentnih obilježivača. Prilikom prolaska struje uzorka kroz kivetu protočnog citometra crvena laserska zraka klasificira svaki set mikročestica na temelju jedinstvene fluorescencije (crvena do narančasta) i tako identificira o kojem se analitu radi. Istovremeno, zelena laserska zraka obasjava fluorescentnu molekulu konjugata i na taj način omogućava kvantifikaciju vezanog analita.

• Vrsta uzorka: serum

• Potrebna oprema:

* perač mikrotitarske filter ploče (VACUSAFE^{TM} comfort aspiration system; integra-biosciences)
* ultrazvučna kupelj
* automatske pipete (jednokanalne i višekanalne)
* Vorteks mješač
* Luminex (čitač)

• Reagensi:

* reagensi proizvođača Theradiag
* FIDIS^{TM} Celiac DPG IgA kit
* FIDIS^{TM} Celiac DPG IgG kit

• Mjerna jedinica: AU/ml

• Referentni interval:

Tumačenje rezultata	negativno	granično	pozitivno
Arbitrarne jedinice (AU/ml)	< 15 AU/ml	15-20 AU/ml	> 20 AU/ml

Nakon završene analize, rezultati su se očitavali na aparatu Luminex. Očitavanje se vršilo na principu protočne citometrije, a izračun rezultata je bio automatski.

Serološke vrijednosti IgA i IgG na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) i na glijadin (AGA) iskazane su metrički, kao koncentracija u definiranim jedinicama, AU/ml. Naknadno, ovisno o vrijednostima, a prema uputama proizvođača prikazane su i kvalitativno; vrijednosti >20 AU/ml iskazane su kao pozitivne, a vrijednosti <20 AU/ml kao negativne.

2.4 ODREĐIVANJE HLA

Antigeni lokusa HLA-DQ određivani su testom mikrolimfocitotoksičnosti na limfocitima B iz periferne krvi (32).

• Načelo postupka:

Iz krvi uzete na heparin na gradijentu gustoće odvoje se limfociti. Podesi im se gustoća i dodaju se u Terasakijeve pločice u koje su prethodno nakapani specifični serumi. Nakon inkubacije dodaje se zečji komplement i ponovo inkubira. Stanice se boje eozinom i fiksiraju formaldehidom. Test mikrolimfocitotoksičnosti zasniva se na principu aktiviranja komplementa. Ako su na limfocitima prisutni odgovarajući antigeni, protutijela se vežu na limfocite, a dodavanjem komplementa, dolazi do njegovog aktiviranja i stvaranja litičkog

kompleksa koji ošteti stanice u koje ulazi boja. Kad antigen nije prisutan, stanice ostaju žive i u njih ne ulazi boja.

U svih ispitanika ove pretrage učinjene su u Laboratoriju za tipizaciju tkiva KBC-a Split.

2.5 BIOPSIJA SLUZNICE TANKOGA CRIJEVA

Svi pacijenti u kojih su vrijednosti barem jedne od četiriju vrsta protutijela bile pozitivne (45 pacijenata iz ispitne skupine i 24 pacijenta iz kontrolne skupine) upućeni su na gastroenterološki pregled specijalistu gastroenterologu na Kliniku za unutarnje bolesti KBC-a Split, koji je nakon kliničkog pregleda i uvida u nalaz protutijela i HLA-tipizacije, donio odluku o potrebi biopsije u njih četrdeset i pet.

Patohistološka analiza sluznice dvanaesnika je zajedno s mjerenjem razine specifičnih protutijela još uvijek „zlatni standard“ u postavljanju dijagnoze celijakije. Ranije uzimanje bioptičkih uzoraka peroralno plasiranom bioptičkom sondom je u potpunosti zamijenjeno endoskopijom zbog neusporedivo jednostavnijeg postupka, točnijeg biranja mjesta odakle se uzima uzorak, znatno kraćeg utroška vremena i manje invazivnosti pretrage. Nakon klasičnog endoskopskog pregleda jednjaka, želuca i dvanaesnika, ispitanicima su se uzeli bioptički uzorci u drugom i trećem odsječku dvanaesnika, po dvije do tri biopsije u svakom dijelu, tako da se ukupno dobilo najmanje 4 do 6 uzoraka tkiva. Promjene na sluznici dvanaesnika i jejunuma mogu biti segmentalne te je bilo neophodno uzimanje više uzoraka. U slučaju nesigurnog ili negativnog nalaza u bolesnika u kojih su klinički i serološki parametri izrazito ukazivali na celijakiju, biopsije su se još jednom ponovile. Endoskopičar je uz uzimanje uzoraka opisao sluznicu dvanaesnika s posebnim osvrtom na moguće postojanje fisura, mozaičnog izgleda sluznice te nazubljenosti, smanjenja ili potpunog gubitka nabora sluznice tankoga crijeva nakon insuflacije.

Bioptati su rutinski bojani hematoksilin – eozin metodom i sve bioptate pregledao je specijalist patolog na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju

KBC-a Split, koji nije bio upoznat s oralnom dijagnozom, kao ni sa serološkim nalazima pacijenata.

Patohistološki nalaz bioptata sluznice tankoga crijeva klasificiran je prema modificiranoj *Marsh-Oberhuberovoj* klasifikaciji (60,30), a broj IEL određen je u odnosu na 100 enterocita (61):

stupanj 0: preinfiltrativna lezija;

stupanj I: infiltrativna lezija (normalna arhitektura sluznice uz >30 IEL/100 enterocita);

stupanj II: hiperplastična lezija (povećani broj IEL, povećana dubina kripti, ali normalna visina resica);

stupanj III: destruktivna lezija: atrofija resica (A blaga ili parcijalna, B subtotalna, C totalna), hipertrofija kripti i povećan broj IEL.

Stanje najtežeg oštećenja sluznice, hipoplazija sluznice uz potpuni gubitak resica, danas se naziva stadijem IV i vrlo je rijedak nalaz koji često prelazi u limfom.

2.6 STATISTIČKI POSTUPCI

Prikupljeni podatci su unešeni u proračunske tablice te je urađena analiza upotrebom statističkog paketa Statistica 7.0.

Tablice učestalosti za kategoričke varijable i osnovni statistički parametri (srednja vrijednost, medijan, standardna devijacija, minimum i maksimum) za kontinuirane varijable izračunati su odvojeno za kontrolnu i ispitnu skupinu te konačno, za ukupnu populaciju. Za procjenu mogućih statistički značajnih razlika između dviju skupina (bolesnika s retikularnim u odnosu na erozivni oblik oralnoga lihena; kontrolne i ispitne skupine) korišten je Mann-Whitney U test i $\chi 2$ test u slučaju kategoričkih varijabli, dok je za kontinuirane varijable upotrijebljen t-test. Za testiranje razlika između više od dvije skupine korištena je analiza varijance i Newman-Keuls test. Za procjenu utjecaja odabranih prediktorskih varijabli na zavisne varijable (dijagnoza, stupanj promjena sluznice dvanaesnika po modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji) korištena je višestruka regresijska analiza, generalni regresijski model (GRM) te kanonička korelacijska analiza.

Rezultati GRM-a su izraženi u obliku Pareto dijagrama T vrijednosti. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P<0,05$.

3. REZULTATI

3.1 OPĆI I ANAMNESTIČKI PODATCI

Raspodjela ispitanika po skupinama

U ovo presječno istraživanje uključeno je ukupno 178 ispitanika koji su razvrstani u dvije skupine:

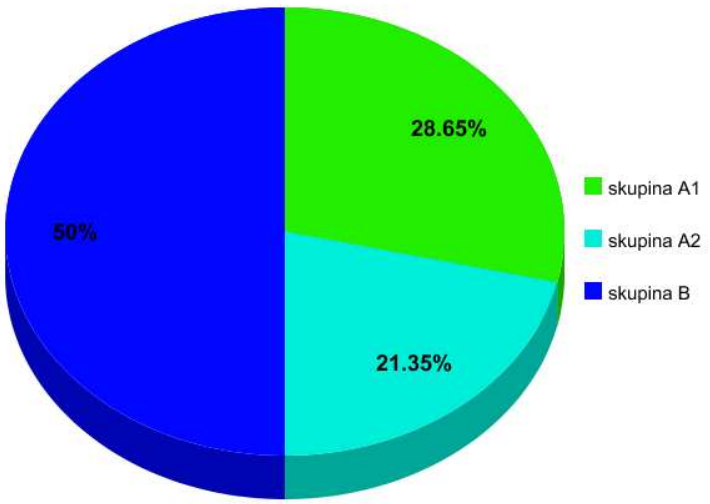
- skupina A: ispitna skupina - pacijenti s klinički i patohistološki potvrđenom dijagnozom OLP-a, N = 89;
- skupina B: kontrolna skupina - osobe sa zdravom sluznicom usne šupljine, N = 89.

Pacijenti iz ispitne skupine podijeljeni su naknadno u dvije skupine, prema kliničkoj slici u usnoj šupljini i patohistološkom nalazu uzorka patološki promijenjene sluznice usne šupljine:

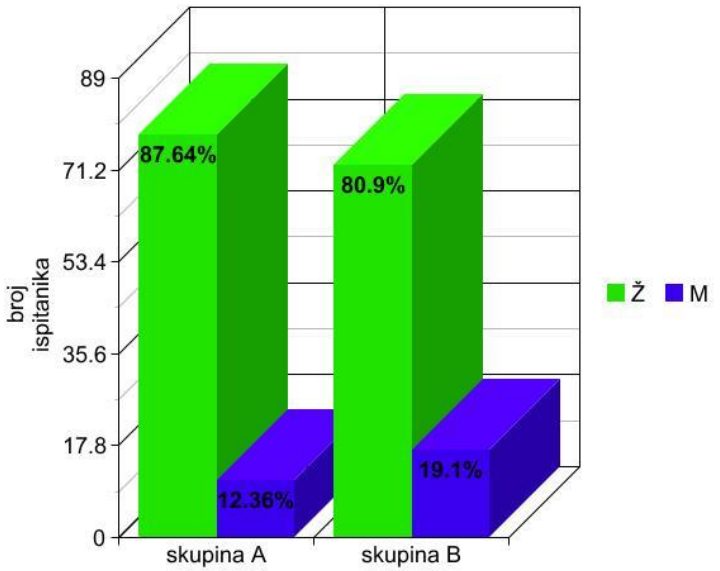
- skupina A1: pacijenti s dijagnozom retikularnoga OLP-a (*lichen planus reticularis-OLR*), N = 51;
- skupina A2: pacijenti s dijagnozom erozivnoga OLP-a (*lichen erosivus-OLE*), N = 38 (Slika 1).

Spol

Od 89 ispitanika u ispitnoj skupini, bilo je 78 žena i 11 muškaraca. U kontrolnoj skupini bile su 72 žene i 17 muškaraca (Slika 2). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama s obzirom na spol.



Slika 1. Raspodjela ispitanika po skupinama (A1: skupina ispitanika s dijagnozom OLR; A2: skupina ispitanika s dijagnozom OLE; B: kontrolna skupina).



Slika 2. Usporedba ispitne (A) i kontrolne (B) skupine s obzirom na spol ispitanika (Ž: ženski spol, M: muški spol).

Dob

Usporedba ispitne i kontrolne skupine s obzirom na dob ispitanika prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Usporedba ispitne (A) i kontrolne (B) skupine s obzirom na dob ispitanika

Varijabla **Dob**	Statistički parametar					
	N	$\bar{X}$	M	Minimum	Maksimum	SD
Skupina A	89	64,93	65,00	21,00	86,00	9,65
Skupina B	89	63,70	66,00	22,00	84,00	11,77

X - srednja vrijednost, M - medijan , SD - standardna devijacija.

Podatci iz osobne anamneze ispitanika

Iz osobne anamneze ispitanika prilikom prvog posjeta ispitanika ambulanti za oralnu medicinu Stomatološke poliklinike Split uzeti su podatci o postojanju kožnog lihena (da/ne) te podatci o postojanju probavnih simptoma koji bi mogli ukazivati na celijakiju: učestali proljevi, bol u trbuhu, napet trbuh ili gubitak težine (da/ne).
Unutar ispitne skupine, pet ispitanika (5,62%) je imalo spomenute probavne simptome, dok u kontrolnoj skupini nijedan pacijent nije imao takvih simptoma.
Jedanaest ispitanika (12,36%) u ispitnoj skupini imalo je kožni lihen, dok ga u kontrolnoj skupini nije imao nijedan ispitanik.

3.2 REZULTATI DIJAGNOSTIČKIH PRETRAGA

3.2.1 Serološke pretrage

U svih ispitanika u ispitnoj i kontrolnoj skupini, određeni su IgA i IgG na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) i na glijadin .

Serološke vrijednosti IgA i IgG na tTG i na glijadin (AGA) su metričke i iskazane su kao koncentracija u definiranim jedinicama, AU/ml. Naknadno, ovisno o vrijednostima, a prema uputama proizvođača, prikazane su i kvalitativno (vrijednosti >20 AU/ml iskazane su kao pozitivne; vrijednosti <20 AU/ml kao negativne).

U tablici 4 prikazane su posebno aritmetička sredina, medijan, minimalne i maksimalne vrijednosti, kao i standardna devijacija za sve četiri vrste protutijela u ispitanika ispitne (A) skupine, a u tablici 5 kontrolne (B) skupine.

Tablica 4. Prikaz osnovnih statističkih parametara za sve četiri ispitivane vrste protutijela u ispitanika ispitne skupine

Varijabla	Statistički parametar					
	N	$\bar{X}$	M	Minimum	Maksimum	SD
IgA tTG	89	12,83	3,00	1,00	115,00	23,75
IgG tTG	89	36,01	14,00	1,00	421,00	56,12
IgA AGA	89	20,25	11,00	1,00	250,00	33,47
IgG AGA	89	18,15	10,00	0,00	176,00	29,30

X - srednja vrijednost, M - medijan , SD - standardna devijacija.

Tablica 5. Prikaz osnovnih statističkih parametara za sve četiri ispitivane vrste protutijela u ispitanika kontrolne skupine

Varijabla	Statistički parametar					
	N	$\bar{X}$	M	Minimum	Maksimum	SD
IgA tTG	89	4,83	3,00	0,00	18,00	4,51
IgG tTG	89	14,57	12,00	0,00	92,00	15,33
IgA AGA	89	9,65	6,00	0,00	49,00	9,42
IgG AGA	89	9,17	6,00	0,00	52,00	9,06

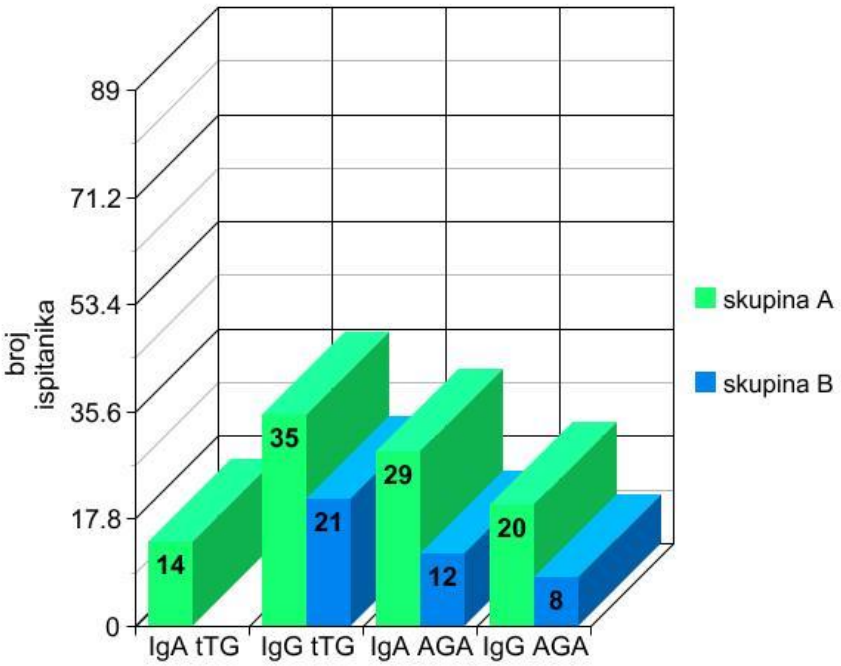
X - srednja vrijednost, M - medijan, SD - standardna devijacija.

Pozitivne vrijednosti IgA tTG imalo je 14 (15,73%) pacijenata u ispitnoj skupini i niti jedan ispitanik u kontrolnoj skupini, dok je pozitivne vrijednosti IgG tTG imalo 35 (39,33%) pacijenata s OLP-om i 21 (23,59%) ispitanik kontrolne skupine. U ispitnoj skupini 29 (32,58%) pacijenata imalo je pozitivan IgA AGA i 20 (22,47%) njih IgG AGA, dok je 12 osoba (13,48%) u kontrolnoj skupini imalo pozitivan IgA AGA, a 8 osoba (8,99%) pozitivan IgG AGA (Slika 3).

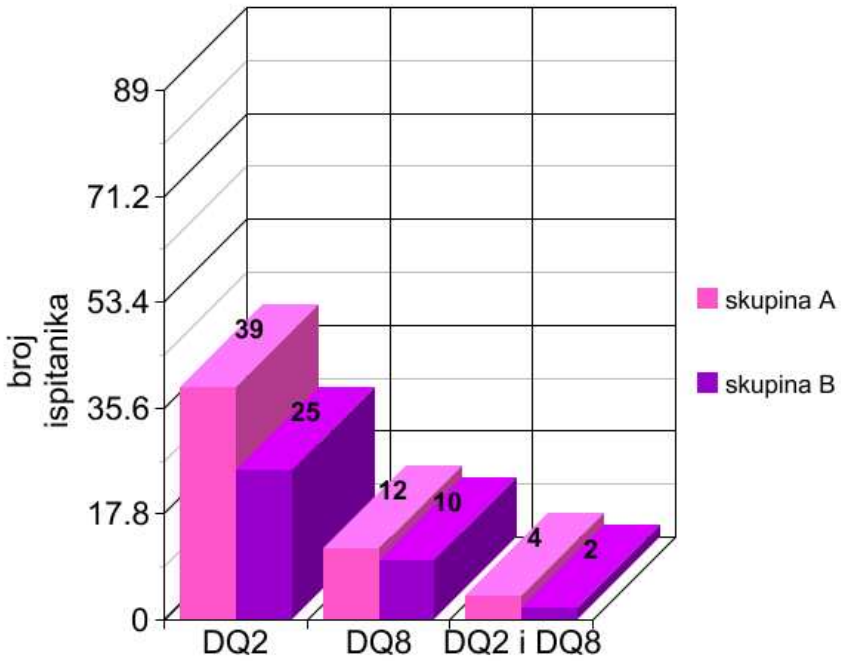
3.2.2 HLA-tipizacija

Učinjena je HLA-tipizacija (određivanje DQ2 i DQ8) u svih ispitanika.

Pozitivan nalaz DQ2 heterodimera imalo je 39 (43,82%) ispitanika u ispitnoj i 25 (28,09%) u kontrolnoj skupini. DQ8 je bio pozitivan u 12 (13,48%) pacijenata s OLP-om i 10 (11,24%) osoba sa zdravom sluznicom usne šupljine. Četrdeset i tri (48,31%) pacijenta ispitne skupine i 56 (62,92%) kontrolne bilo je negativno i za DQ2 i DQ8 heterodimer, dok su 4 (4,49%) pacijenta s OLP-om i 2 (2,25%) sa zdravom sluznicom usne šupljine bila pozitivna i za DQ2 i DQ8 (Slika 4).



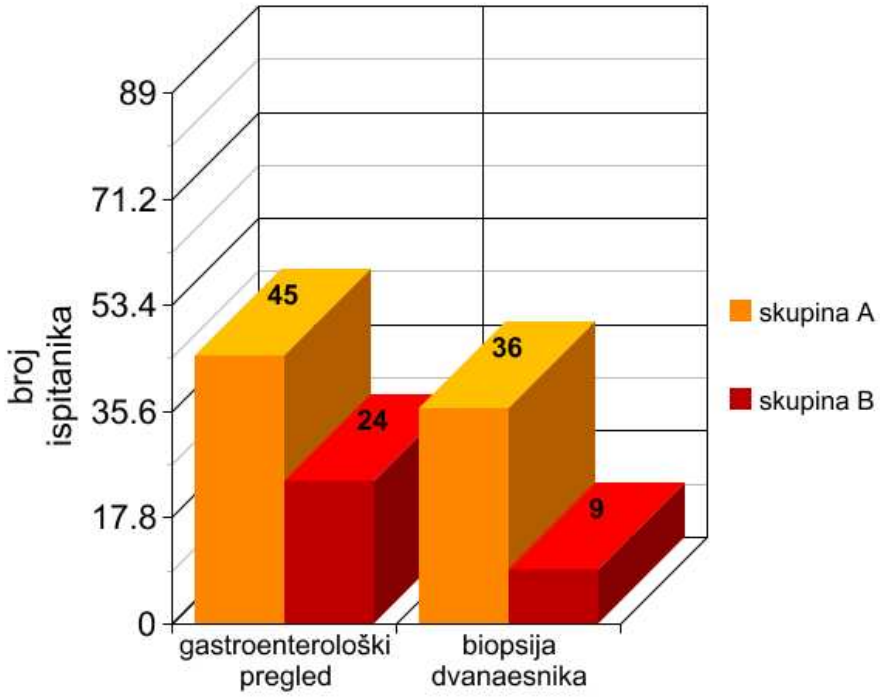
Slika 3. Usporedba ispitne (A) i kontrolne (B) skupine s obzirom na pozitivan nalaz pojedine vrste protutijela.



Slika 4. Usporedba ispitne (A) i kontrolne (B) skupine s obzirom na nalaz DQ2 i DQ8.

3.2.3 Biopsija sluznice tankoga crijeva

Svi pacijenti u kojih su vrijednosti barem jedne od četiriju vrsta protutijela bile pozitivne, 45 pacijenata (50,56%) iz ispitne skupine i 24 pacijenta (26,97%) iz kontrolne skupine, upućeni su na gastroenterološki pregled specijalistu gastroenterologu na Kliniku za unutarnje bolesti KBC-a Split, koji je nakon kliničkog pregleda i uvida u nalaz protutijela i HLA-tipizacije donio odluku o potrebi biopsije dvanaesnika u njih 45. Prilikom endoskopije uzeto je 4 do 6 uzoraka sluznice dvanaesnika u 36 pacijenta (40,45%) s OLP-om i 9 ispitanika (10,11%) iz kontrolne skupine (Slika 5).

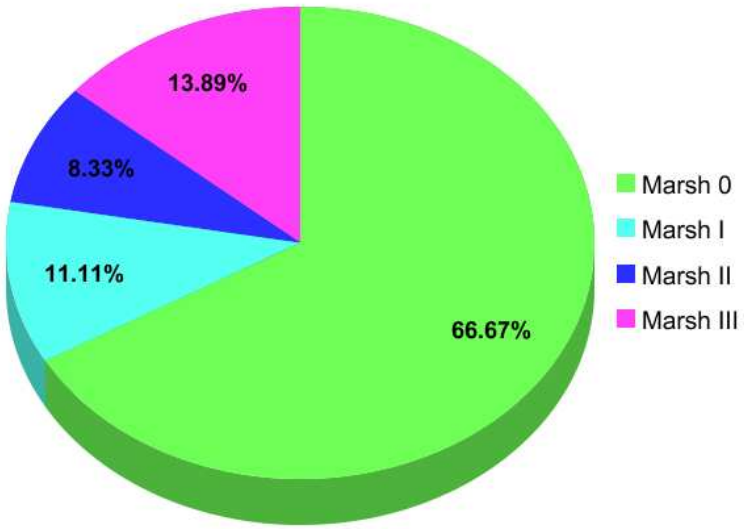


Slika 5. Usporedba ispitne (A) i kontrolne (B) skupine s obzirom na broj gastroenteroloških pregleda i učinjenih biopsija dvanaesnika.

Patohistološki nalaz bioptata sluznice tankoga crijeva klasificiran je prema modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciju u četiri stupnja (u nastavku Marsh 0, I, II i III).

Od 36 pacijenta s dijagnozom OLP-a kojima su biopsijom uzeti uzorci sluznice dvanaesnika, njih 12 imalo je promjene; i to 4 (11,11%) I stupnja, 3 (8,33%) II stupnja i 5 (13,88%) III stupnja (Slika 6).

U kontrolnoj skupini nitko od 9 pacijenata kojima su biopsijom uzeti uzorci nije imao promjene sluznice dvanaesnika.



Slika 6. Udio različitih stupnjeva promjena sluznice tankoga crijeva u pacijenata ispitne skupine koji su podvrgnuti biopsiji.

3.2.4 Dijagnoza celijakije

Temeljem nalaza dijagnostičkih pretraga, celijakija je dijagnosticirana u 12 pacijenata (13,48%) s OLP-om. Učestalost i postotak pojedinih stupnjeva promjena na sluznici tankoga crijeva za pacijente ispitne skupine podvrgnute biopsiji dvanaesnika prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6. Učestalost i postotak pojedinih stupnjeva promjena sluznice tankoga crijeva za pacijente ispitne skupine podvrgnute biopsiji dvanaesnika

Varijabla	Skupina	OLP	
		N	%
Stupanj promjena sluznice dvanaesnika	0	24	26,97
	I	4	4,49
	II	3	3,37
	III	5	5,62

3.3 RAZLIKE IZMEĐU DVAJU OBLIKA OLP-a

Prema rezultatima Mann-Whittney U testa (Tablica 7), statistički značajna razlika između pacijenata s retikularnim (OLR) u odnosu na erozivni tip oralnog lihena (OLE) je utvrđena jedino za varijable spol (P=0,016) i HLA DQ2 (P=0,041).

Tablica 7. Rezultati Mann-Whitney U testa za odabrane kategoričke varijable između OLR i OLE

Varijabla	P
SPOL	0,016*
KOŽNI LIHEN	0,844
PROBAVNI SIMPTOMI	0,423
HLA DQ2	0,041*
HLA DQ8	0,185
HLA DQ	0,596
STUPANJ PROMJENA SLUZNICE DVANAESNIKA	0,703

*P<0,05

Od 11 muških pacijenata, u 10 njih je bio prisutan erozivni tip oralnoga lihena. Kad se promatrala dob pacijenata (Slika 7) bez obzira na spol, retikularni tip se javljao u nešto starijih pacijenata u odnosu na erozivni tip (65,82±8,39 prema 64,27±10,53).

Kožni lihen je bio nešto učestaliji u pacijenata s retikularnim lihenom (13,16%) u odnosu na erozivni oblik (11,76%), a sličan odnos je utvrđen i za prisutnost probavnih simptoma (7,89% u odnosu na 3,92%), HLA DQ2 (55,26% u odnosu na 35,29%), dok je upravo obrnuto utvrđeno za HLA DQ8 koji je utvrđen u 7,89% pacijenata s retikularnim oblikom te u 17,65% pacijenata s erozivnim oralnim lihenom.

Patohistološke promjene sluznice dvanaesnika javljale su se u nešto većem postotku u slučaju retikularnog (37,5%) u odnosu na erozivni oblik (30%). Od 36 pacijenata podvrgnutih biopsiji, celijakija je potvrđena u njih 12 tj. 13,48% od ukupne testirane populacije.

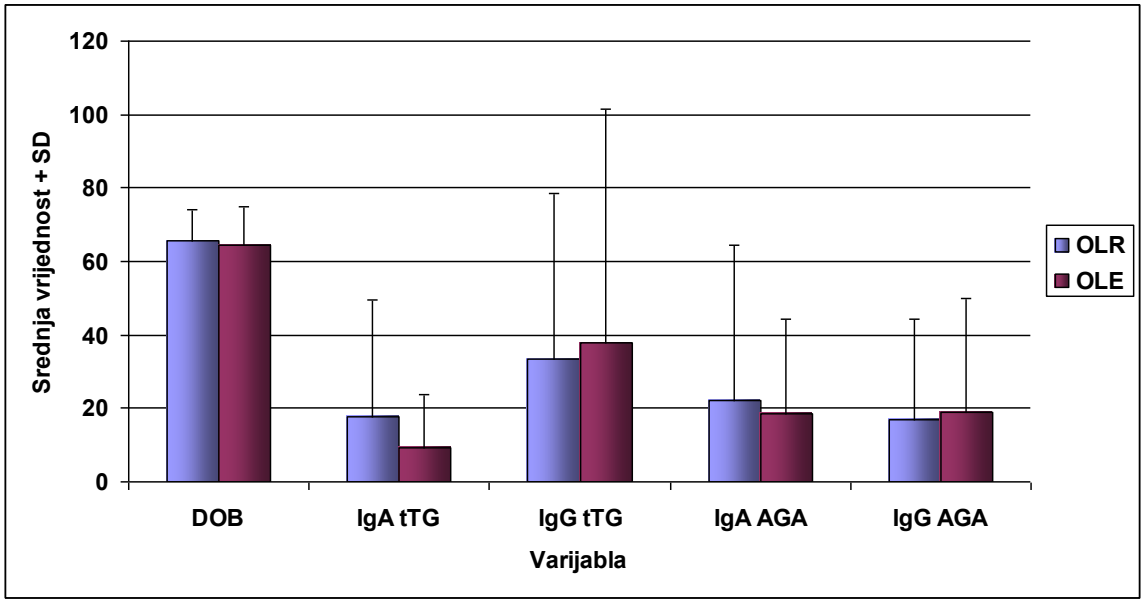
Srednja vrijednost IgA tTG (Slika 7) je bila 1,95 puta veća (17,82±31,71 prema 9,12±14,69), a IgA AGA 1,2 puta veća (22,34±42,01 prema 18,69±25,68) u slučaju retikularnog u odnosu na erozivni oblik oralnoga lihena.

Upravo suprotno je utvrđeno za srednje vrijednosti IgG tTG (37,82±63,58 prema 33,58±44,90) i IgG AGA (19,06±30,93 prema 16,92±44,90) koje su bile 1,13 puta veće u slučaju erozivnog tipa oralnoga lihena.

T-testom nije potvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima kontinuiranih varijabli (Tablica 8) između retikularnog i erozivnog oblika oralnoga lihena. Iako su razlike u srednjim vrijednostima evidentne, nepostojanje statističke značajnosti može se povezati s velikim standardnim devijacijama (Slika 7).

Tablica 8. Rezultati t- testa za odabrane kategoričke varijable između OLR i OLE

Varijabla	P
DOB	0,459
IgA tTG	0,087
IgG tTG	0,726
IgA AGA	0,613
IgG AGA	0,735



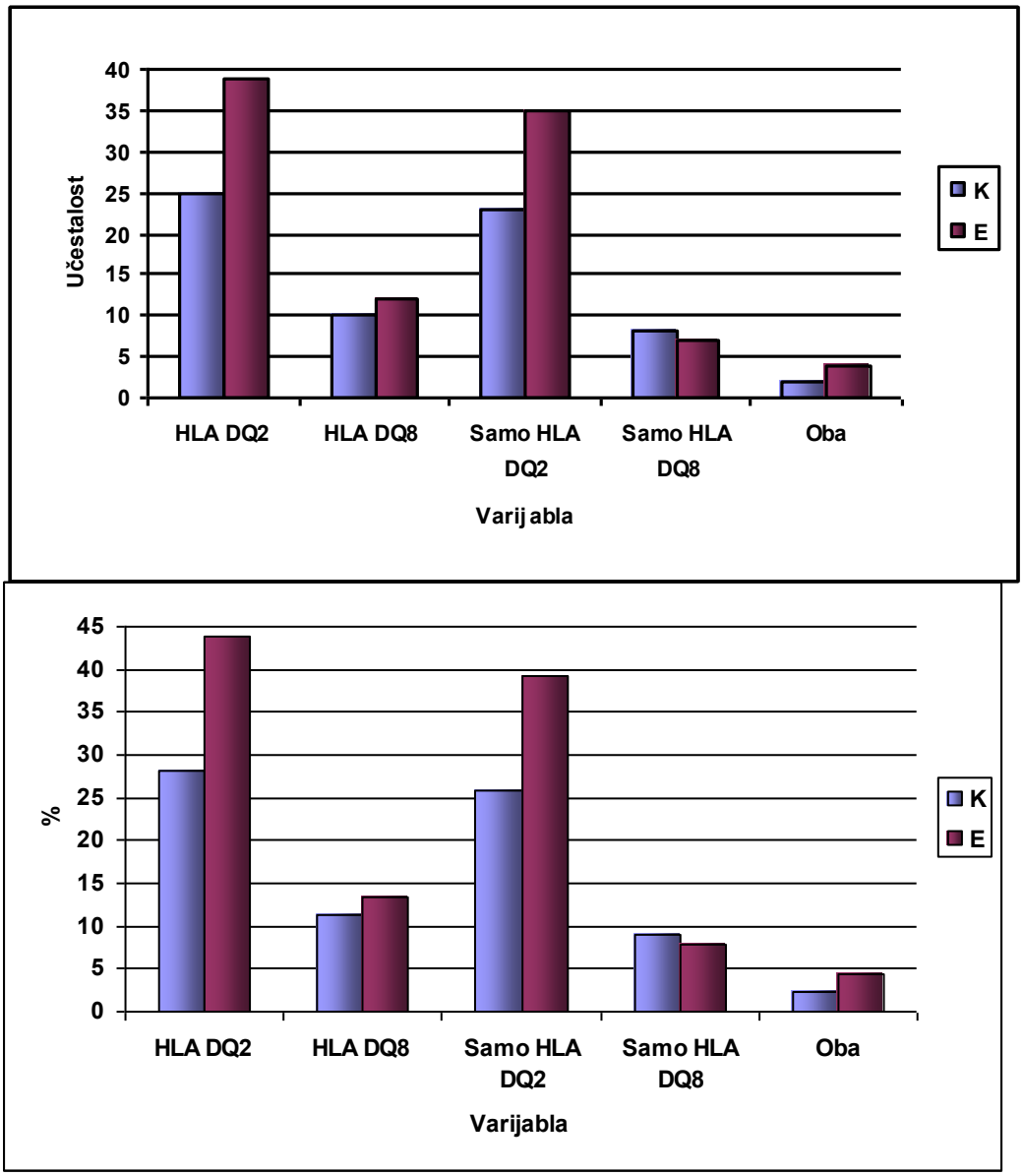
Slika 7. Srednje vrijednosti i standardne dvijacije za odabrane kontinuirane varijable za skupine pacijenata s retikularnim (OLR) i erozivnim (OLE) oblikom oralnoga lihena.

3.4 RAZLIKE IZMEĐU KONTROLNE SKUPINE I DVAJU OBLIKA OLP-a UNUTAR ISPITNE SKUPINE

Za procjenu mogućih statistički značajnih razlika između dviju skupina (kontrolne i ispitne skupine) korišten je Mann-Whitney U test i $\chi 2$ test u slučaju kategoričkih varijabli dok je za kontinuirane varijable upotrijebljen t-test. Za testiranje razlike između više od dvije skupine korištena je analiza varijance i Newman-Keuls test.

Ako se usporede vrijednosti DQ markera dobivenih HLA tipizacijom u kontrolnoj u odnosu na ispitnu skupinu, oba markera pokazuju veću frekvenciju i postotak u ispitnoj skupini (Slika 8).

Iako je učestalost HLA DQ2 u ispitnoj skupini bila 1,56 puta veća u odnosu na kontrolnu ta razlika nije bila dovoljna da bi se pokazala statistički značajnom na χ^2 testu. Jedina statistički značajna razlika (Tablica 9) je nađena za učestalost prisutnosti oba DQ markera (P=0,032).



Slika 8. Učestalost i postotak DQ markera dobivenih HLA tipizacijom u kontrolnoj (K) i ispitnoj skupini (E).

Tablica 9. Učestalost i postotak pozitivnih DQ markera u kontrolnoj (K) i ispitnoj skupini (E) te rezultati χ^2 testa između ovih dvaju skupina

Varijabla	Parametar				χ^2 test
	N_K	N_E	$\%_K$	$\%_E$	P
HLA DQ2	25	39	28,09	43,82	0,316
HLA DQ8	10	12	11,24	13,48	0,624
Samo HLA DQ2	23	35	25,84	39,33	0,436
Samo HLA DQ8	8	7	8,99	7,87	0,394
Oba (DQ2 i DQ8)	2	4	2,25	4,49	0,032*

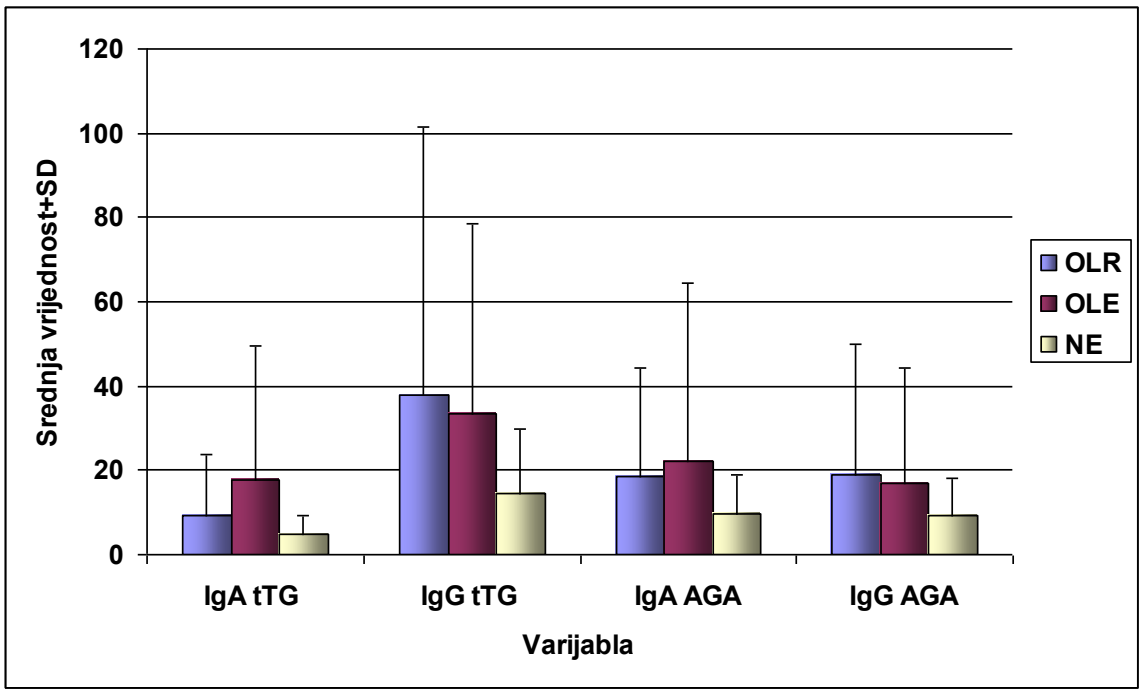
*P<0,05

Srednje vrijednosti i standardne devijacije za IgA i IgG protutijela na tkivnu transglutaminazu (IgA tTG i IgG tTG) i antiglijadinska protutijela (IgA AGA i IgG AGA) za pacijente grupirane prema vrsti oralnoga lihena su prikazane na Slici 9.

Analizom varijance je potvrđena statistički značajna razlika između tri testirane grupe za oba protutijela i oba imunoglobulina (Tablica 10).

Za IgA tTG statistički značajna razlika je utvrđena Newman-Keuls testom između kontrolne skupine i pacijenata s erozivnim oblikom oralnoga lihena te između dva oblika oralnoga lihena (Tablica 11). Između sve tri skupine, najviše srednje vrijednosti su utvrđene za erozivni oblik lihena (Slika 9).

U slučaju IgG tTG, statistički značajna razlika je nađena između kontrolne skupine i skupina s oba oblika oralnoga lihena (Tablica 10). Srednje vrijednosti padaju u sljedećem nizu: OLR>OLE>NE (Slika 9).



Slika 9. Srednje vrijednosti i standardne devijacije za IgA tTG, IgG tTG, IgA AGA i IgG AGA za pacijente grupirane prema vrsti oralnoga lihena; NE-kontrola; OLR-retikularni oblik; OLE-erozivni oblik.

Tablica 10. Rezultati analize varijance za IgA tTG, IgG tTG, IgA AGA i IgG AGA za pacijente grupirane prema vrsti oralnoga lihena

Varijabla	Statistički parametar	
	F	P
IgA tTG	7,9	0,0005*
IgG tTG	6,1	0,002*
IgA AGA	4,4	0,014*
IgG AGA	3,9	0,022*

*P<0,05

Tablica 11. Rezultati Newman-Keuls testa za IgA tTG, IgG tTG, IgA AGA i IgG AGA za pacijente grupirane prema vrsti oralnoga lihena

Varijabla	Skupina	OLR	OLE	NE
IgA tTG	OLR		0,008*	0,192
	OLE	0,008*		0,0002*
	NE	0,192	0,0002*	
IgG tTG		OLR	OLE	NE
	OLR		0,597	0,010*
	OLE	0,597		0,018*
	NE	0,010*	0,018*	
IgA AGA		OLR	OLE	NE
	OLR		0,446	0,060
	OLE	0,446		0,022*
	NE	0,060	0,022*	
IgG AGA		OLR	OLE	NE
	OLR		0,614	0,041*
	OLE	0,614		0,067
	NE	0,041*	0,067	

NE-kontrola; OLR-retikularni oblik; OLE-erozivni oblik; *P<0,05

Srednje vrijednosti IgA AGA statstički se značajno razlikuju (Tablica 11) između skupine s erozivnim oblikom lihena koja pokazuje i najvišu vrijednost te kontrolne skupine s najnižom vrijednosti (Slika 9). Nije utvrđena značajna razlika između dva oblika lihena za navedeni mjereni parametar.

U slučaju IgG AGA varijable statistički značajna razlika (Tablica 11) je potvrđena između kontrolne skupine i skupine u kojoj je utvrđen retikularni oblik oralnoga lihena. Srednje vrijednosti padaju u sljedećem nizu: OLR>OLE>NE (Slika 9).

Učestalost i postotak kategoričkih varijabli za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika za skupinu u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice (0) te skupinu u kojoj je utvrđen jedan od stupnjeva promjena sluznice dvanaesnika (I-III) prema modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji prikazane su u Tablici 12, a rezultati Mann-Whitney U testa za tu populaciju u Tablici 13.

Tablica 12. Učestalost i postotak kategoričkih varijabli za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika za skupinu u kojoj nisu utvrđene patohistološke promjene sluznice (0) te skupinu u kojoj je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I-III)

Varijabla	Skupina	0		I-III	
Spol		N	%	N	%
	Žene	23	85,19	10	83,33
	Muškarci	4	14,81	2	16,67
Dijagnoza		N	%	N	%
	OLR	14	51,85	2	16,67
	OLE	10	37,04	4	33,33
	NE	3	11,11	6	50,00
Kožni lihen		N	%	N	%
	NE	25	92,59	11	91,67
	DA	2	7,41	1	8,33

Probavni simptomi		N	%	N	%
	NE	27	100	12	100
	DA	0	0	0	0
HLA DQ2		N	%	N	%
	NE	13	48,15	7	58,33
	DA	14	51,85	5	41,67
HLA DQ8		N	%	N	%
	NE	25	92,59	11	91,67
	DA	2	7,41	1	8,33
HLA DQ		N	%	N	%
	Ni jedan	12	44,44	6	50,00
	HLA DQ2	14	51,85	5	41,67
	HLA DQ8	0	0	1	8,33
	Oba	1	3,70	0	0
SKUPINA		N	%	N	%
	Ispitna	24	88,89	6	50,00
	Kontrolna	3	11,11	6	50,00

Tablica 13. Rezultati Mann-Whitney U testa za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika između skupine u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice dvanaesnika (0) te skupine u kojoj je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I-III)

Varijabla	P
SPOL	0,355
DIJAGNOZA	0,281
KOŽNI LIHEN	0,165
PROBAVNI SIMPTOMI	0,671
HLA DQ2	0,281
HLA DQ8	0,969
HLA DQ	0,426
Skupina	0,165

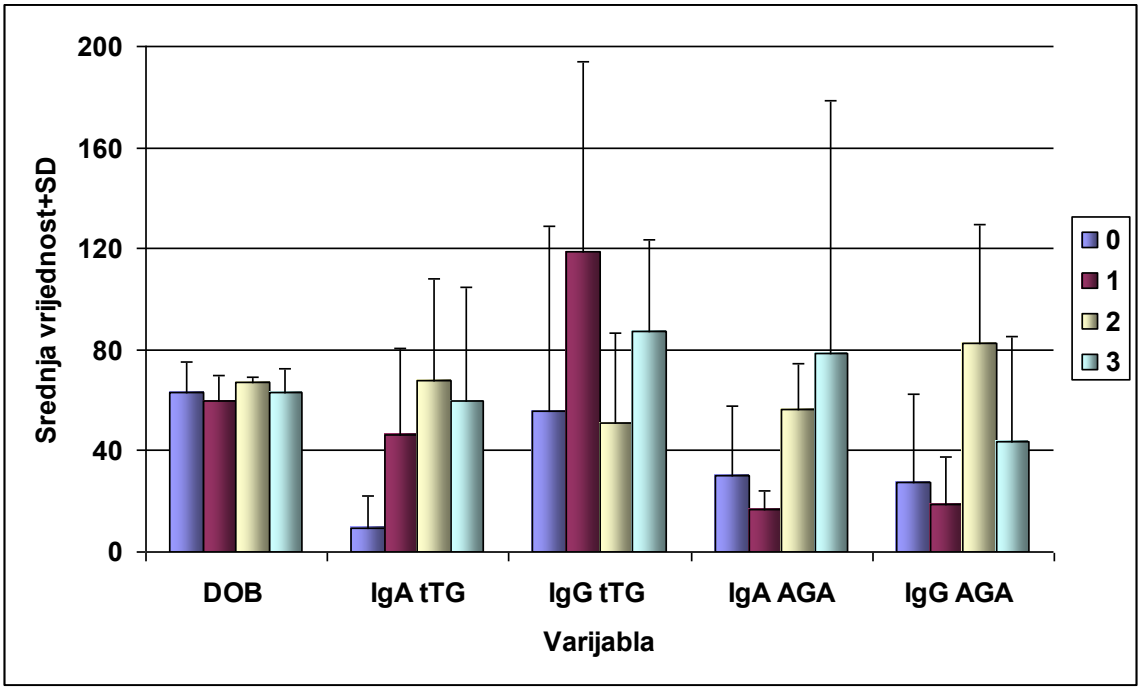
Osnovni statistički parametri za odabrane kontinuirane varijable testa za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika grupiranu prema stupnju promjena sluznice dvanaesnika (po modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji), prikazani su u Tablici 14 i na Slici 10. Iz dobivenih rezultata je vidljivo da su srednje vrijednosti za oba imunoglobulina i oba protutijela veće u bolesnika s promjenama na sluznici dvanaesnika u usporedbi s ispitanicima u kojih promjene nisu potvrđene patohistološkim nalazom.

Prema rezultatima t-testa (Tablica 14) jedina statistički značajna razlika između ispitanika s prisutnim promjenama u odnosu na one sa zdravom sluznicom dvanaesnika je potvrđena za varijablu IgA tTG (p=0,000000). Nepostojanje statistički značajne razlike za ostale tri varijable može se povezati s velikim standardnim devijacijama unutar svake skupine (Slika 10).

Tablica 14. Osnovni statistički parametri za kontinuirane varijable za skupinu u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice dvanaesnika (0) te skupine u kojoj je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I-III) i rezultati t-testa između te dvije skupine

Varijabla	Stat. parametar	Stupanj promjena prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji					t-test
		0	I	II	III	I-III	P (0 i I-III)
DOB	$\bar{X}$	63,03	59,75	67,33	62,80	62,92	0,976
	SD	12,17	10,37	2,08	9,93	8,66	
	Minimum	22,00	48,00	65,00	52,00	48,00	
	Maksimum	86,00	73,00	69,00	75,00	75,00	
IgA tTG	$\bar{X}$	9,48	46,50	67,67	59,80	57,33	0,000000*
	SD	12,71	34,11	40,38	44,68	37,61	
	Minimum	1,00	22,00	33,00	4,00	4,00	
	Maksimum	52,00	96,00	112,00	115,00	115,00	
IgG tTG	$\bar{X}$	56,03	118,75	51,33	87,20	88,75	0,163
	SD	72,75	75,42	35,23	36,11	54,42	
	Minimum	1,00	44,00	14,00	38,00	14,00	
	Maksimum	421,00	206,00	84,00	140,00	206,00	
IgA AGA	$\bar{X}$	30,39	16,75	56,67	78,40	52,42	0,120
	SD	27,14	7,63	18,15	100,18	67,08	
	Minimum	1,00	11,00	36,00	8,00	8,00	
	Maksimum	158,00	28,00	70,00	250,00	250,00	
IgG AGA	$\bar{X}$	27,36	19,00	82,67	43,60	45,17	0,159
	SD	34,94	18,57	47,09	41,51	41,92	
	Minimum	0,00	0,00	34,00	1,00	0,00	
	Maksimum	176,00	43,00	128,00	86,00	128,00	

X-srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; * P<0,05



Slika 10. Srednje vrijednosti i standardne devijacije za kontinuirane varijable za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika za skupinu u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice dvanaesnika (0) te skupine u kojoj je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I-III).

Kada su se ispitanici grupirali prema stupnju promjena sluznice dvanaesnika i međusobno usporedile te 4 skupine, statistički značajna razlika je potvrđena za varijable IgA tTG i IgG AGA (Tablica 15). Za varijablu IgA tTG, značajna razlika je nađena između zdrave sluznice i sva tri stupnja promjena rangirana po modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji (Tablica 16), dok su u slučaju varijable IgG AGA srednje vrijednosti za grupu s II. stupnjem promjena bile statistički značajno više od onih s I. stupnjem te zdravom sluznicom (Marsh 0).

Tablica 15. Analiza varijance za populaciju kojoj je rađena biopsija dvanaesnika za skupinu u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice dvanaesnika (0) te skupine u kojima je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I, II, III)

	F	P
DOB	0,2	0,862
IgA tTG	14,4	0,000001*
IgG tTG	1,2	0,317
IgA AGA	2,7	0,057
IgG AGA	2,6	0,045*

* P < 0,05

Tablica 16. Rezultati Newman-Keuls testa za statistički značajne varijable između skupine u kojoj nisu utvrđene promjene sluznice dvanaesnika (0) te skupina u kojima je utvrđen jedan od stupnjeva promjena (I, II, III)

	IgA Ttg				IgG AGA			
	0	I	II	III	0	I	II	III
0		0,011*	0,001*	0,002*		0,713	0,048*	0,476
I	0,011*		0,298	0,349	0,713		0,035*	0,526
II	0,001*	0,298		0,578	0,048*	0,035*		0,091
III	0,002*	0,349	0,578		0,476	0,526	0,091	

* P < 0,05

3.5 KORELACIJA

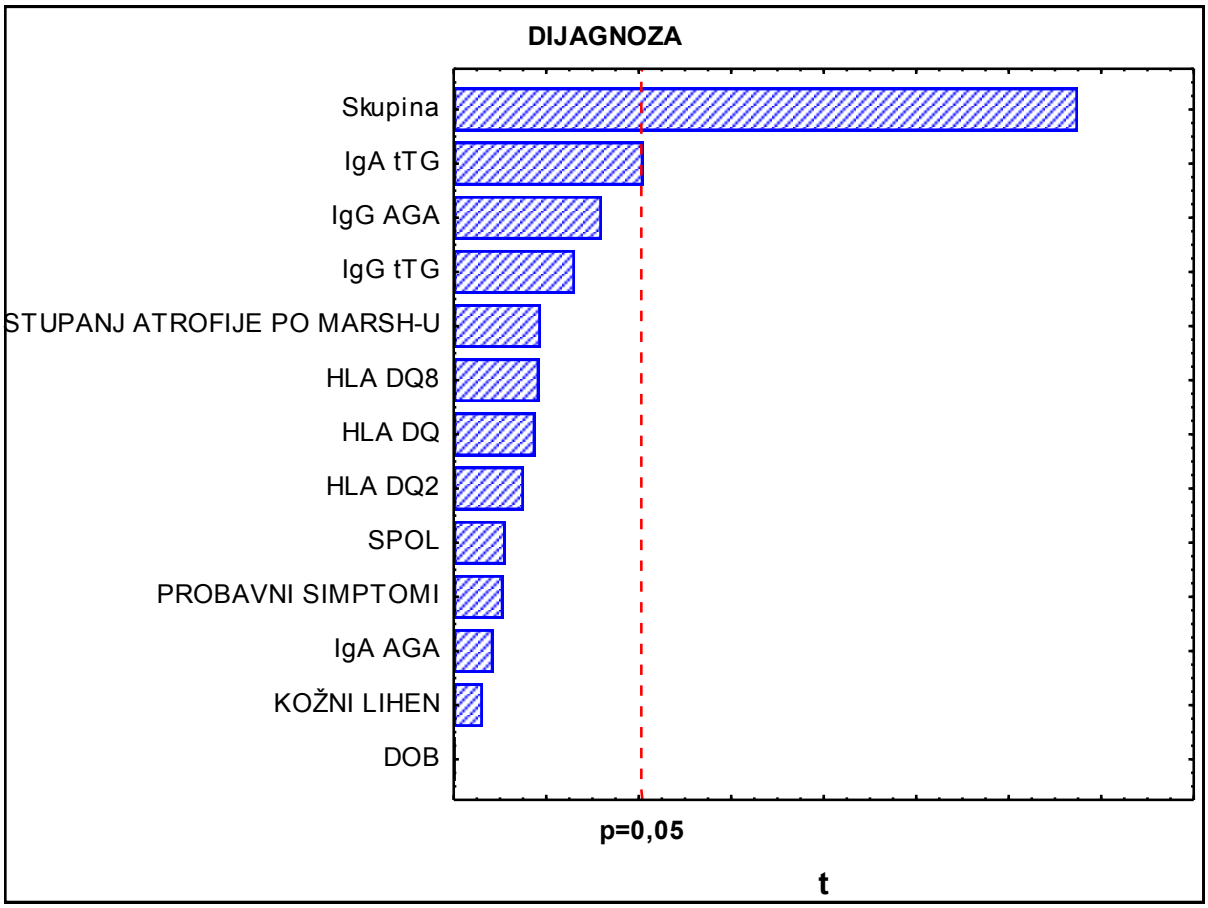
Rezultati višestruke regresijske analize za ovisnost pojave oralnoga lihen planusa o odabranim prediktorskim varijablama prikazani u Tablici 17 pokazuju vrlo visoku, statistički značajnu korelaciju između zavisne i prediktorskih varijabli (R=0,86; P<0,00000). Od odabranih prediktorskih varijabli ukupnoj korelaciji najviše pridonose varijable IgA tTG (β = 0,31; P= 0,048) i Skupina (β = 0,84; P= 0,0000) čiji utjecaj je i statistički značajan. Ovi rezultati su u potpunosti u skladu s onima dobivenima generalnim regresijskim modelom i prikazanima u formi Pareto dijagrama (Slika 11) gdje ove dvije varijable imaju najveći, statistički značajan utjecaj na pojavnost OLP-a.

Visok, statistički značajan utjecaj istih prediktorskih varijabli na pojavnost OLP-a također je potvrđen kanoničkom korelacijskom analizom (R=0,86; P=0,000003), a najveći doprinos korelaciji imaju varijable IgA tTG i Skupina (Tablica 18).

Tablica 17. Rezultati višestruke regresijske analize za ovisnost pojave oralnoga lihen planusa o odabranim prediktorskim varijablama

Prediktorska varijabla	Stat. parametar	
	β	P
SPOL	0,08	0,578
DOB	0,00	0,980
KOŽNI LIHEN	0,03	0,755
PROBAVNI SIMPTOMI	0,09	0,594
HLA DQ2	0,31	0,453
HLA DQ8	0,35	0,362
HLA DQ	0,49	0,384
IgA tTG	0,31	0,048*
IgG tTG	0,13	0,199
IgA AGA	0,08	0,670
IgG AGA	0,16	0,119
STUPANJ PROMJENA PO MARSH-U	0,14	0,354
Skupina	0,84	0,0000*
	R=0,86; P<0,0000*	

* P<0,05



Slika 11. Pareto dijagram t vrijednosti ovisnosti pojave oralnoga lihen planusa o odabranim prediktorskim varijablama.

Tablica 18. Rezultati kanoničke korelacijske analize za ovisnost pojave oralnoga lihen planusa o odabranim prediktorskim varijablama

R=0,86; P= 0,000003*	
Varijabla	Kanoničke težine
SPOL	0,09
DOB	0,00
KOŽNI LIHEN	0,04
PROBAVNI SIMPTOMI	0,11
HLA DQ2	0,36
HLA DQ8	0,41
HLA DQ	0,56
IgA tTG	**0,76**
IgG tTG	0,15
IgA AGA	0,09
IgG AGA	0,19
STUPANJ PROMJENA PO MARSH-U	0,16
Skupina	**0,97**

* P<0,05

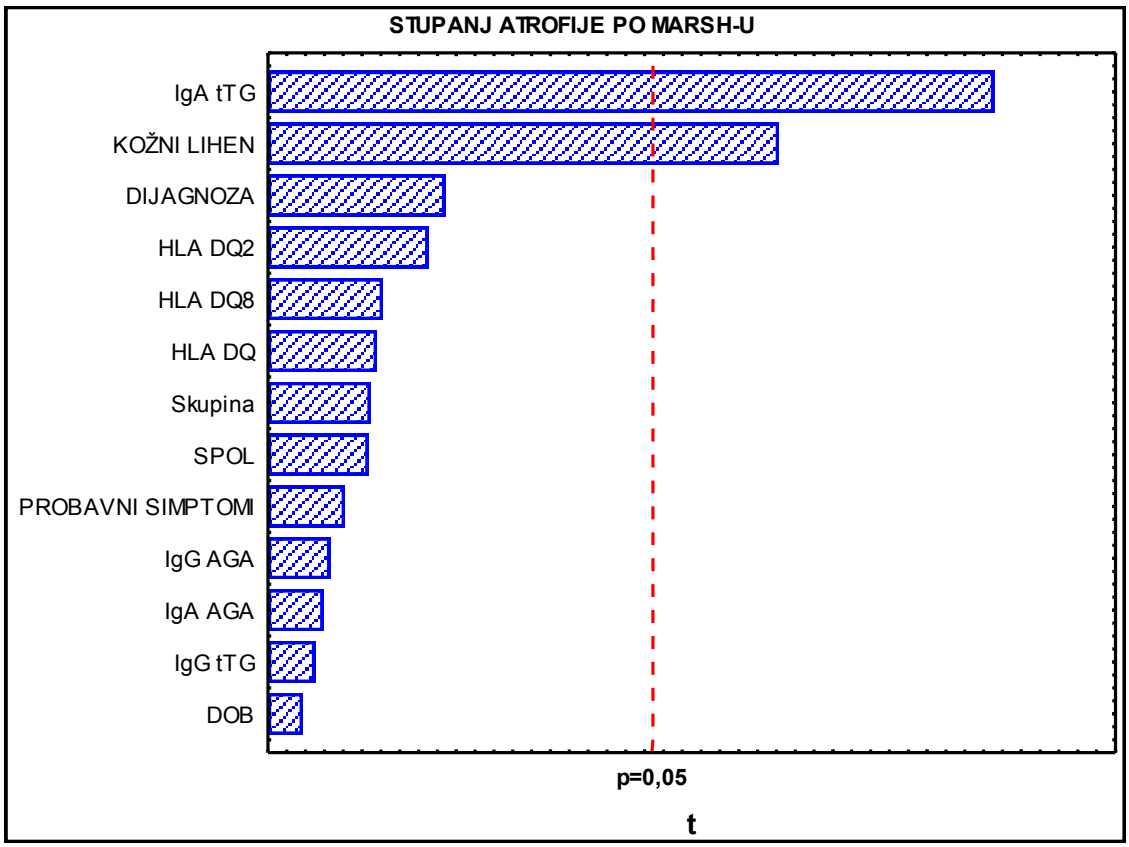
Rezultati višestruke regresijske analize (Tablica 19) su pokazali visok, statistički značajan stupanj korelacije između prediktorskih varijabli i stupnja promjena sluznice dvanaesnika (R=0,78; P<0,001). Najveći, statistički značajan doprinos korelaciji imaju varijable IgA tTG (β=0,63; P=0,0005) i kožni lihen (β =0,33; P= 0,010). Ovi rezultati u potpunosti se slažu s onima prikazanima na Pareto dijagramu (Slika 12) gdje su ove dvije varijable statistički značajno povezane s pojavom patohistoloških promjena sluznice

dvanaesnika. Kanonička korelacijska analiza (Tablica 20) također je pokazala visok, statistički značajan stupanj korelacije između odabranih prediktorskih varijabli i stupnja promjena sluznice dvanaesnika, stupnjevanih prema modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji (R=0,78; P= 0,0009).

Tablica 19. Rezultati višestruke regresijske analize za ovisnost pojave promjena na sluznici dvanaesnika o odabranim prediktorskim varijablama

Prediktorska varijabla	Stat. parametar	
	β	P
SPOL	0,09	0,597
DOB	0,03	0,854
DIJAGNOZA	0,21	0,353
KOŽNI LIHEN	0,33	0,010*
PROBAVNI SIMPTOMI	0,09	0,685
HLA DQ2	0,43	0,401
HLA DQ8	0,29	0,546
HLA DQ	0,40	0,566
IgA tTG	0,63	0,0005*
IgG tTG	0,03	0,803
IgA AGA	0,06	0,770
IgG AGA	0,04	0,743
Skupina	0,13	0,589
R=0,78; P<0,001*		

* P<0,05



Slika 12. Pareto dijagram t vrijednosti ovisnosti pojave promjena sluznice dvanaesnika o odabranim prediktorskim varijablama.

Tablica 20. Rezultati kanoničke korelacijske analize za ovisnost pojave promjena sluznice dvanaesnika o odabranim prediktorskim varijablama

R=0,78; P=0,0009	
	Kanoničke težine
SPOL	0,11
DOB	0,03
DIJAGNOZA	0,26
KOŽNI LIHEN	**0,62**
PROBAVNI SIMPTOMI	0,11
HLA DQ2	0,55
HLA DQ8	0,37
HLA DQ	0,51
IgA tTG	**0,81**
IgG tTG	0,04
IgA AGA	0,08
IgG AGA	0,05
Skupina	0,17

4. RASPRAVA

OLP je kronična imunološka, upalna bolest sluznice usne šupljine (1) s kojom se kao specijalisti oralne medicine često, gotovo svakodnevno susrećemo u radu.

Iako relativno česta, s prevalencijom u općoj polulaciji od 0,1 do 2,2% (2), bolest i dalje zahtijeva posebnu pozornost, kako za kliničara i znanstvenika, tako i za oboljele osobe, i to najviše iz dva razloga:

1.) OLP je bolest još uvijek nepotpuno razjašnjene etiologije;

2.) OLP se prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1978. godine smatra prekanceroznom lezijom usne šupljine (17), što zahtijeva stalan nadzor bolesti i provođenje opetovanih biopsija.

U literaturi smo naišli na nekoliko objavljenih prikaza slučajeva pacijenata oboljelih od celijakije i OLP-a (56,57). Također smo naišli na znanstveni rad gdje autori među oralne manifestacije celijakije ubrajaju i OLP (55), ali pretraživanjem literature nismo našli objavljeno istraživanje o učestalosti celijakije u oboljelih od OLP-a.

Stoga je cilj našeg istraživanja bio ispitati je li učestalost celijakije veća u oboljelih od OLP-a u odnosu na osobe sa zdravom oralnom sluznicom.

Ovo istraživanje potvrdilo je celijakiju u 12 oboljelih od OLP-a, i time veću učestalost u oboljelih od OLP-a (13,48%) nego u osoba sa zdravom sluznicom usne šupljine (0%) te veću učestalost nego u općoj populaciji (1 do 2%).

Ostaje pitanje kakva je točno sveza između OLP-a i celijakije. Svakako bi trebalo ispitati i učestalost OLP-a u oboljelih od celijakije na što većem uzorku. Dokazano je kako terapija celijakije, odnosno provođenje bezglutenske dijete može imati utjecaj na remisiju pridružene autoimune bolesti. Stoga bi se budućim istraživanjima trebalo ispitati ima li bezglutenska dijeta utjecaj na remisiju OLP-a. Ovo istraživanje potvrdilo je dijagnostičku

vrijednost serološkog testiranja IgA tTG, koja je bila pozitivna u svih pacijenata s dijagnosticiranom celijakijom i mogla bi predstavljati vrijedan dijagnostički marker u probiru na celijakiju u oboljelih od OLP-a.

4.1 SEROLOŠKE PRETRAGE

Nekada je određivanje serumskih protutijela, uz višestruko ponavljanu histološku analizu biopsije sluznice tankoga crijeva, bilo tek pomoćno sredstvo u dijagnostici celijakije. Danas je pak, uz genetsko testiranje, gotovo jednako vrijedno kao histološki nalaz u postavljanju dijagnoze celijakije. Osim u postavljanju dijagnoze celijakije, serološke pretrage koriste se u studijama probira te u praćenju pridržavanja bezglutenske prehrane.

Zbog sve veće dostupnosti seroloških testova te porasta njihove osjetljivosti i specifičnosti, danas se sve više bolesnika otkriva u odrasloj dobi (62). Također se sve više otkrivaju ranije neprepoznati, tihi i latentni oblici celijakije. Klinički, to su osobe s pozitivnim serumskim protutijelima karakterističnim za celijakiju i/ili pozitivnim genskim testom, ali s urednom ili blago poremećenom sluznicom tankoga crijeva. U tih je osoba postavljanje dijagnoze celijakije otežano i dugotrajno te ponekad tek ponavljanje dijagnostičkih postupaka ili praćenje simptoma po uvođenju bezglutenske prehrane može dovesti do konačne potvrde dijagnoze celijakije (30).

Danas se od seroloških pretraga najčešće koriste AGA, EMA i anti tTG. Što se tiče AGA, IgG AGA su osjetljiviji od IgA AGA, ali se nalaze i u oko 25% bolesnika s drugim probavnim smetnjama, pa i u zdravih osoba, zbog čega je broj lažno pozitivnih nalaza vrlo visok. Pozitivna IgA AGA se primjerice nađu kod postinfekcijske malapsorpcije, Crohnove bolesti i nepodnošljivosti bjelančevina kravljega mlijeka. IgG AGA mogu biti pozitivna u nekim bolestima izvan probavnog sustava, kao što su: atopijski dermatitis, pemfigus, pemfigoid, reumatoidni artritis i sakroidoza. Pouzdanost AGA ovisna je i o dobi bolesnika. Osjetljivost IgG AGA i IgA AGA veća je u dojenčadi i male djece nego u veće djece i odraslih s celijakijom (63).

Zbog visoke osjetljivosti, ali niske specifičnosti IgG AGA te visoke specifičnosti, ali manje osjetljivosti IgA AGA, preporuča se ova dva testa koristiti u kombinaciji (42).

Iako novija istraživanja govore o IgA AGA kao manje vrijednom testu u dijagnostici celijakije zbog niske osjetljivosti (64), drugi autori ga ipak preporučuju, i to u kombinaciji s anti-tTG, jer je u tom slučaju osjetljivost i specifičnost testiranja preko 95% (65,66).

Protutijela protiv tkivne transglutaminaze su visoko specifična i osjetljiva, osobito ona IgA klase. Danas se uglavnom koriste za probir i to kao samostalan serološki test. Lažno pozitivan nalaz također se može dobiti u osoba s drugim bolestima (dijabetes tipa I, kronična bilijarna ciroza, psorijatični ili reumatoidni artritis).

U sustavnom pregledu literature, Lewis i Scott pokazali su kako EMA češće ima veću specifičnost, a anti tTG češće veću osjetljivost. Stoga predlažu da se anti tTG koristi za probir asimptomatskih bolesnika i za isključivanje celijakije u simptomatskih bolesnika koji imaju vjerojatnost celijakije (odnosno predmnijevanu prevalenciju celijakije za te simptome) manju od 25%. Ako je ta vjerojatnost veća od 25% te ako je anti tTG pozitivan, savjetuje se biopsija kako bi se potvrdila dijagnoza (67).

Sukladno svim navedenim spoznajama, u svom istraživanju odlučili smo koristiti serološka testiranja AGA i anti-tTG.

U svih ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, određene su serumske razine IgA tTG. Pozitivne vrijednosti imalo je 14 (15,73%) pacijenata s OLP-om i nijedan pacijent iz kontrolne skupine. Kod 12 od tih 14 pacijenata, kasnije je potvrđena dijagnoza celijakije. Najnoviji sustavni pregledi literature predlažu određivanje IgG tTG samo u slučajevima IgA deficijencije (64). Iako nismo utvrdili IgA deficijenciju kod nijednog od naših ispitanika, odredili smo razinu serumskog IgG tTG kod svih.

Općenito, vrijednosti sve četiri ispitivane vrste protutijela (IgA tTG, IgG tTG, IgA AGA i IgG AGA) bile su više u ispitnoj nego u kontrolnoj skupini.

Uspoređujući pacijente s retikularnim oblikom OLP-a (OLR) i one s erozivnim oblikom (OLE), nešto veće vrijednosti IgA tTG i IgA AGA pronađene su u pacijenata s OLR, dok su vrijednosti IgG tTG i IgG AGA bile nešto veće u oboljelih od OLE. T-testom nije potvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima ispitivanih protutijela između retikularnog i erozivnog oblika oralnoga lihena. Iako su razlike u srednjim vrijednostima evidentne, nepostojanje statističke značajnosti može se povezati s velikim standardnim devijacijama.

Rezultati naših seroloških pretraga u skladu su s drugim istraživanjima i podatcima iz literature. Naime, celijakija je dijagnosticirana u svih pacijenata s povišenom razinom IgA tTG, što dokazuje vrijednost ovog testa u dijagnostici celijakije.

U skladu s postavljenim hipotezama, vrijednosti svih ispitivanih protutijela bile su veće u pacijenata s OLP-om nego u ispitanika sa zdravom sluznicom usne šupljine.

4.2 ODREĐIVANJE HLA

Celijakija je poligenski poremećaj povezan s HLA-DQ2 i/ili HLA-DQ8 (68,69). Karell i suradnici su u svojoj studiji pokazali da 88% bolesnika s celijakijom u Europi ima HLA DQ2 heterodimer, 5,6% ima dio DQ2 heterodimera (4% samo DQB1*02 i 2% samo DQA1*05) i 6% DQ8 pozitivan heterodimer (70). Ovo istraživanje pokazalo je veću učestalost oba DQ heterodimera u ispitnoj nego u kontrolnoj skupini. Četiri pacijenta s OLP-om (4,49%) i dva (2,25%) u kontrolnoj skupini imala su pozitivan i HLA-DQ2 i HLA-DQ8. Samo jednom od tih pacijenata dijagnosticirana je celijakija. Novi dijagnostički kriteriji nalažu kako se određivanje HLA DQ nikada ne smije koristiti kao osnova dijagnoze celijakije, s obzirom da čak do 40% opće populacije ima HLA DQ2 i/ili DQ8 (64). Važnost njihovog određivanja jest u osoba s dvojbenim serološkim i histološkim nalazima, jer negativan nalaz vjerojatno isključuje celijakiju (71).

Statistički značajna razlika za HLA DQ2 (P=0,041) utvrđena je u pacijenata s retikularnim u odnosu na erozivni tip oralnoga lihena. Ako se usporede vrijednosti DQ markera dobivenih HLA tipizacijom u kontrolnoj u odnosu na ispitnu skupinu, oba markera pokazuju veću frekvenciju i postotak u ispitnoj skupini koji nije bio statistički značajan. Jedina statistički značajna razlika je nađena za učestalost prisutnosti oba DQ markera (P=0,032).

Vrlo je zanimljivo kako čak 4 od 12 pacijenata s OLP-om u kojih je dijagnosticirana celijakija nije imalo ni DQ2 ni DQ8. Naime, ta 4 pacijenta imala su pozitivan nalaz IgA tTG te histopatološkim nalazom bioptata sluznice tankoga crijeva potvrđene promjene, i to dvoje promjene III stupnja po modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji, jedan II i jedan I stupnja. Stoga im je dijagnosticirana celijakija bez obzira na negativan nalaz HLA-DQ2 i DQ8. Ti rezultati nisu u suglasju s

navodima iz literature da negativan nalaz DQ2 i DQ8 vjerojatno isključuje celijakiju (64,71). Smatramo da bi dobivene nalaze trebalo provjeriti DNA tipizacijom, metodom lančane reakcije polimerazom (PCR) budući da je osjetljivija metoda određivanja HLA od testa mikrolimfocitotoksičnosti koji se koristio u ovom istraživanju.

4.3 BIOPSIJA TANKOGA CRIJEVA

Biopsija sluznice tankoga crijeva predstavlja i dalje zlatni standard u postavljanju dijagnoze celijakije. Histološke promjene sluznice tankoga crijeva najizraženije su u proksimalnom dijelu tankoga crijeva i nisu kontinuirane. Zbog toga je važno biopsijom uzeti uzorak u silaznom kraku duodenuma na barem četiri do šest različitih mjesta (72).

Atrofija sluznice može pokazivati nekoliko stupnjeva prijelaza između uredne i potpuno atrofične sluznice. Celijakija se ne dijagnosticira samo kod nalaza potpune atrofije resica, već i kod nalaza infiltrativne i hiperplastične lezije (stupanj I i II), koje se smatraju ranim, početnim promjenama sluznice u celijakiji (73,74).

Četrdeset i pet pacijenata (50,56%) iz ispitne skupine i 24 pacijenta (26,97%) iz kontrolne skupine s pozitivnim nalazom barem jedne vrste protutijela upućena su na gastroenterološki pregled. Biopsija je napravljena u njih 36 (40,45%) s OLP-om i 9 (10,11%) iz kontrolne skupine.

Devet ispitanika odbilo je podvrgnuti se biopsiji. Za 15 ispitanika kod kojih je samo jedna vrsta IgG protutijela bila granična ili blago povišena, preporučen je od strane gastroenterologa kontrolni pregled za 3 mjeseca. Biopsijom je potvrđena dijagnoza celijakije u 12 pacijenata (13,48%) s OLP-om.

Općenito, srednje vrijednosti za oba imunoglobulina i oba protutijela bile su veće u bolesnika s promjenama na sluznici dvanaesnika u usporedbi s ispitanicima u kojih promjene nisu potvrđene patohistološkim nalazom, a jedina statistički značajna razlika između ispitanika s prisutnim promjenama u odnosu na one sa zdravom sluznicom dvanaesnika je potvrđena za varijablu IgA tTG ($p=0,000000$).

Za varijablu IgA tTG, značajna razlika je nađena između zdrave sluznice i sva tri stupnja promjena rangirana po modificiranoj Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji, dok su u

slučaju varijable IgG AGA srednje vrijednosti za grupu s II. stupnjem promjena bile statistički značajno više od onih s I. stupnjem te zdravom sluznicom (stupanj 0).

Svim pacijentima s dijagnozom celijakije preporučena je bezglutenska prehrana kao osnova liječenja. Specifičnost seroloških testova za celijakiju je visoka i negativna serologija gotovo uvijek isključuje dijagnozu (75). Ranija istraživanja pokazala su kako osobe bez promjena sluznice crijeva, ali s pozitivnim serološkim nalazima na celijakiju, imaju veći rizik razvoja bolesti u budućnosti (76,77). Takva su bila 24 pacijenta iz ispitne skupine i 9 iz kontrolne u našem istraživanju. Oni pacijenti koji su uz to imali pozitivan nalaz HLA DQ2 i/ili DQ8, dobili su informacije o bezglutenskoj prehrani od liječnika te su naručeni na kontrolni pregled za 3 mjeseca. Pravilnim provođenjem bezglutenske prehrane simptomi bolesti nestaju, postupno se smanjuje razina protutijela u krvi i potom normalizira, a sluznica se tankog crijeva oporavlja (78). Također se razmatra moguća uloga bezglutenske prehrane na remisiju celijakiji pridružene autoimune bolesti (79).

4.4 PROBAVNI SIMPTOMI

Samo petero ispitanika (5,62%), svi iz ispitne skupine, potvrdno je odgovorilo na pitanje o postojanju probavnih simptoma (bol u trbuhu, napet i/ili napuhnut trbuh, učestali proljevi, gubitak težine) u anamnezi.

Danas se zna kako se celijakija klinički može očitovati u bilo kojoj životnoj dobi, a čak je prema novijim epidemiološkim podatcima vršak incidencije registriran u petom ili šestom desetljeću života (80). U odraslih bolesnika simptomi mogu biti vrlo tihi i nespecifični, pa ih se niti ne povezuje s probavnim sustavom, a često su tegobe vezane uz različite druge organske sustave. Kao vodeći simptomi u odrasloj dobi često se javljaju umor i iscrpljenost, i to sasvim neovisno o anemiji (80,81). U Tablici 21 su prikazani simptomi kojima se celijakija može klinički manifestirati.

Tablica 21. Prikaz simptoma kojima se celijakija može klinički manifestirati

Gastrointestinalni simptomi
Abdominalna bol
Anoreksija
Distenzija abdomena
Flatulencija
Gubitak mišićne mase
Intolerancija laktoze
Nadutost
Neobjašnjiv gubitak tjelesne težine
Obilne, ljepljive i blijede stolice
Opstipacija
Poremećeno probavljanje hranjivih sastojaka
Povraćanje
Proljev
Steatoreja
Ekstraintestinalni simptomi
Aftozni stomatitis
Alopecija areata
Anemija (sideropenična)
Artritis, bol u mišićima ili zglobovima
Cerebelarna ataksija
Defekti zubne cakline
Depresija
Dermatitis herpetiformis

Epilepsija
Ezofagealni refluks
Fibromijalgija
Glavobolja
Hepatična steatoza
Iritabilnost
Izolirano povišenje transaminaza
Kronični umor
Krvarenje iz nosa
Malnutricija
Nedostatak vitamina ili minerala
Nenapredovanje u rastu
Neplodnost i ponavljajući pobačaji
Niski rast
Osteoporoza/osteopenija
Periferna neuropatija
Pretilost
Promjene ponašanja
Sideropenična anemija
Zakašnjeli pubertet

Zbog svega navedenog smatra se kako postoji veliki nesrazmjer u omjeru između dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih bolesnika u odrasloj dobi. Taj omjer, prema podatcima iz literature, u Europi danas iznosi 1:5-13. Rezultati američke studije objavljene u "American Journal of Gastroenterology" pokazali su da je omjer dijagnosticiranih i nedijagnosticiranih celijakija (kasnije dijagnosticiranih serološkim metodama) 1:7 (82).

Istraživanja, dakle, pokazuju kako se celijakija u odrasloj dobi ne prepoznaje dovoljno te kako od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze u prosjeku prođe oko 10 godina (83), što predstavlja javno zdravstveni problem.

4.5 KOŽNI LIHEN

U literaturi nismo našli podatke o učestalosti kožnog lihena u oboljelih od celijakije. Četiri od dvanaest pacijenata s OLP-om u kojih je potvrđena celijakija, imali su dijagnosticiran i kožni lihen. Učestalost kožnog lihena bila je slična u oba oblika OLP-a (OLR i OLE).

4.6 CELIJAKIJA I PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI

Brojna objavljena istraživanja opisuju pojavu patoloških promjena u usnoj šupljini u oboljelih od celijakije, od kojih se najčešće navode rekurentne aftozne ulceracije (RAU) i hipoplazija zubne cakline (53). Usna šupljina je početni dio gastrointestinalnog sustava i poremećaji koji zahvaćaju bilo koji dio gastrointestinalnog sustava mogu imati svoje očitovanje u ustima, bilo da zahvaćaju tvrda zubna tkiva ili oralnu sluznicu.

Hipoplazija zubne cakline je posljedica nepotpunog formiranja caklinskog matriksa i nedovoljne mineralizacije cakline tijekom razvoja zuba. Hipoplazija se može očitovati u obliku jedne ili više jamica, koje mogu biti različito duboke te nepravilno raspršene ili organizirane u horizontalne redove ili kanaliće. Osim toga, ovisno o stupnju izraženosti hipoplazije, tako izazvani defekti mogu dovesti do promjene boje zuba. Najčešće zahvaćeni zubi su očnjaci i sjekutići, ali mogu biti zahvaćeni i ostali. Hipoplastični se defekti mogu pojaviti simetrično i asimetrično u čeljustima. Smatra se kako celijakija zbog oštećenja sluznice crijeva uzrokuje malapsorpciju, što može utjecati na metabolizam kalcija koji je vrlo bitan za tvorbu tvrdih zubnih tkiva. Hipokalcijemija može uzrokovati pojavu hipoplastičnih defekata vidljivih na površini cakline. Kako hipoplastični defekti nisu specifični za oboljele od celijakije, diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir:

dentalnu fluorozu, amelogenezu imperfekta, dentinogenezu imperfekta te osteogenezu imperfekta (53).

Campisi i suradnici su u svom istraživanju iz 2007. utvrdili da nedijagnosticirana celijakija u djece i/ili neprovođenje bezglutenske dijete u djece s celijakijom može dovesti do zakašnjelog nicanja zuba**. Zakašnjelo nicanje zuba** (šest mjeseci nakon očekivanog termina nicanja) može upućivati na malnutriciju i poremećenu apsorpciju hranjivih tvari. Smatra se da se prvi mliječni zubi trebaju pojaviti u dobi od 6 do 12 mjeseci, a da bi do druge godine života mliječno zubalo trebalo biti potpuno (10 gornjih i 10 donjih zuba). Naravno, uvijek treba uzeti u obzir i velike individualne varijacije. Postoji li zaista zakašnjelo nicanje zuba, koje se ne može nikako drukčije objasniti, treba posumnjati i na malnutriciju te napraviti odgovarajuće serološke pretrage, kako bi se utvrdilo o čemu je riječ. U trećine djece oboljele od celijakije zapaženo je usporeno nicanje zubi, udruženo s usporenim općim skeletnim razvojem (55).

Recidivirajuće aftozne ulceracije ili recidivirajući aftozni stomatitis sinonimi su koji opisuju jednu od najčešćih bolesti oralne sluznice. Prevalencija bolesti u općoj populaciji kreće se od 10 do 25%. Bolest je češća u grupama ljudi višeg socio-ekonomskog statusa, u žena te u osoba koje su „pod stresom“. Afte su općenito bolest mlađe životne dobi, čija pojava kulminira u dobi od 10 do 19 godina, s tendencijom čestih recidiva tijekom cijelog života. Afte se javljaju na oralnoj sluznici kao ogrugle, jasno ograničene ulceracije plitkog, nekrotičnog dna i blago uzdignutih eritematoznih rubova. Ovisno o veličini, izgledu i broju ulceracija, afte se dijele u tri klinička oblika:

▪ male ili minor: veličine do 1 cm u promjeru, cijele spontano za 7 do 10 dana, bez ožiljaka;

▪ velike ili major: veće od 1 cm u promjeru, javlja ih se brojčano manje, cijele i do mjesec dana ostavljajući ožiljak;

▪ herpetiformne: velik broj malih, plitkih ulceracija promjera nekoliko milimetara, pretežno u prednjem dijelu usne šupljine (14).

Veća učestalost pojave aftoznih ulceracija u oboljelih od celijakije objašnjava se imunološkim procesima koje pokreće gluten iz prehrane (54).

Kako celijakija umanjuje funkcionalnu sposobnost tankog crijeva za apsorpciju hranjivih tvari, može doći do njihova kroničnog nedostatka u organizmu (npr. nedostatak vitamina A, D, B12, folne kiseline, željeza i dr.), što opet može dovesti i do drugih simptoma koji se mogu manifestirati u usnoj šupljini.

Najčešće je riječ o **angularnom heilitisu**, **glositisu**, **atrofiji papila jezika**, o naglašenom crvenilu i bolnosti sluznice jezika, **suhoći usta**, promijenjenom sastavu sline (54).

4.7 KOMPLIKACIJE NELIJEČENE CELIJAKIJE

Brojna objavljena istraživanja ispitivala su važnost ranog otkrivanja celijakije i utjecaj ranijeg postavljanja dijagnoze na pojavu komplikacija i smanjenje smrtnosti. U literaturi se navodi kako je smrtnost bolesnika s celijakijom 1,3 do 2 puta veća u odnosu na opću populaciju. Veća smrtnost nađena je posebice u onih bolesnika kojima je bolest otkrivena kasnije, koji se nisu strogo pridržavali dijete te u onih koji su imali teži oblik bolesti. Najčešći uzrok smrti kod bolesnika s celijakijom su različite zloćudne novotvorine, ponajprije non-Hodgkinov limfom (u 2/3 slučajeva) (84,85,86). Solaymani-Dodaran i suradnici pratili su bolesnike tijekom 34 godine i ispitivali je li povećan mortalitet bolesnika s celijakijom direktno vezan uz bolest i izloženost glutenu prije postavljanja dijagnoze (87). U odraslih osoba je povećani rizik smrtnosti bio povezan uglavnom s malignim neoplazmama, većinom gastrointestinalnim neoplazmama i limfomima. Duže vrijeme je već poznato da postoji povećan rizik od malignih bolesti u oboljelih od celijakije i smatra se da je rizik za non-Hodgkin limfom 3 do 9 puta veći u oboljelih od celijakije (85,88,89). Osim toga, opisano je i da bolesnici s celijakijom imaju povećani rizik od razvoja adenokarcinoma tankog crijeva (90).

Postoje i značajni dokazi da strogo provođenje bezglutenske dijete ima zaštitni učinak protiv razvoja maligniteta (91). Silano i suradnici pokazali su da je od 1968 bolesnika 55 imalo maligni tumor (2,09%) dijagnosticiran prije ili istovremeno s celijakijom nasuprot očekivanim 42,1 (standardized incidence ratio SIR = 1.3; 95%CI = 1.0–1.7). Najčešći maligni tumor bio je gastrointestinalni non Hodgkin limfom, a nakon njega karcinom debelog crijeva, adenokarcinom tankog crijeva, Hodgkinov limfom, karcinom želuca i dojke. Omjer opaženog i očekivanog rizika bio je 4,7 za non-Hodgkin

limfom, 26 za karcinom tankog crijeva, 3 za karcinom želuca i 10 za Hodgkinov limfom, dok je rizik za karcinom dojke bio manji nego u općoj populaciji. Srednja dob postavljanja dijagnoze celijakije u bolesnika koji su imali tumor prije ili istovremeno dijagnosticiran kada i celijakiju bila je 47,6 ± 10,2 godina. To je bilo značajno više od dobi postavljanja dijagnoze celijakije u bolesnika koji nisu razvili malignu bolest (28,6 ± 18,2 godina) i pokazuje da bolesnici s celijakijom imaju povećani rizik razvoja malignog tumora ovisno o dobi kada je postavljena dijagnoza celijakije (92). Neki autori pretpostavljaju da je odgađanje postavljanja dijagnoze celijakije rizični čimbenik u razvoju maligne bolesti zbog duljeg izlaganja glutenu (85,91). Visoka srednja dob postavljanja dijagnoze celijakije u grupi bolesnika koja je imala malignu bolest ukazuje na potrebu detaljne potrage za malignitetima u bolesnika kojima je celijakija dijagnosticirana u odrasloj ili starijoj dobi (92).

Bolesnici s celijakijom skloniji su razvoju neuroloških poremećaja (51,4%) u odnosu na zdravu populaciju (19,9%), uključujući hipotoniju, zastoj u razvoju, teškoće u učenju i glavobolje (93). Učestalost epilepsija je također povišena u bolesnika s celijakijom te se javlja u 3,5 do 5,5% bolesnika (94).

U odraslih bolesnika s celijakijom opisani su i psihički poremećaji koji uključuju depresiju i anksioznost (95). Mjerenjem gustoće kostiju utvrđeno je da bolesnici s celijakijom češće imaju osteopeniju ili čak osteoporozu, a bolesnici s klasičnom kliničkom slikom imaju jače izraženu demineralizaciju kostiju od bolesnika s tihom kliničkom slikom, što se tumači smanjenom apsorpcijom kalcija i vitamina D (96). U bolesnika s celijakijom viša je i stopa neplodnosti, posebno u žena, koju karakterizira odgođena menarha, amenoreja i češći spontani pobačaji (96).

Prvi simptom celijakije mogu biti i hematološki poremećaji, primjerice anemija, leukopenija i trombocitopenija. Anemija u djece s celijakijom dosta je česta (20 do 40%), a najčešće je posljedica smanjene apsorpcije željeza i folne kiseline te rjeđe vitamina B12 (97,98,99).

Iz svega navedenog zaključuje se koliko je važno prepoznati celijakiju, naročito u odraslih asimptomatskih ili oligosimptomatskih bolesnika, kako bi se poboljšala kvaliteta života oboljelih i spriječio razvoj brojnih komplikacija bolesti, nadasve onih malignog karaktera. Također je važno poznavati sve moguće celijakiji pridružene bolesti jer se celijakija može prezentirati samo simptomima pridružene bolesti, a pravodobnim otkrivanjem i liječenjem mogu se umanjiti i simptomi pridružene bolesti (51).

Stoga se s ciljem što ranijeg otkrivanja celijakije i započimanja liječenja savjetuje provoditi probir na celijakiju u asimptomatskih osoba koje pripadaju specifičnim grupama s povećanim rizikom te u osoba koje imaju rođaka u prvom koljenu oboljelog od celijakije. (72).

No, još uvijek ostaje otvoreno pitanje isplativosti masovnog probira u općoj populaciji jer nema dobro osmišljenog i provedenog programa probira u dobro ograničenoj regiji, odnosno, kontinuiranog i prospektivnog ispitivanja troškova i dobiti u usporedbi s kontrolnom populacijom (100). Shamir i suradnici proveli su istraživanje koje je pokazalo isplativost općeg probira u populacijama s visokom prevalencijom celijakije i u različitim dobnim skupinama, pretpostavljajući da je stopa smrtnosti veća u nedijagnosticiranih bolesnika s celijakijom te da bi se provođenjem bezglutenske dijete u bolesnika otkrivenih probirom smanjila stopa smrtnosti. Ipak, opisani probir na celijakiju bit će opravdan samo ako se ove pretpostavke dokažu kao točne (101).

5. ZAKLJUČAK

Celijakija nije rijetka bolest koja se očituje tipičnom kliničkom slikom već u ranoj dječjoj dobi, kao što se to nekada mislilo. To je bolest koja se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, pa tako i u odrasloj te koja se može prezentirati čitavim nizom nespecifičnih simptoma ili pak može biti potpuno asimptomatska. Postavljanje dijagnoze u odraslih osoba, a naročito u asimptomatskih ili oligosimptomatskih pacijenata je otežano i dugotrajno. Nedijagnosticirana bolest ostaje neliječena i nosi rizik razvoja brojnih komplikacija. Najteže su one malignog karaktera, koje su ujedno i najčešći uzrok smrtnosti u bolesnika s celijakijom, za koju se danas zna da je do dva puta veća u odnosu na opću populaciju.

Ovo istraživanje 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, o čemu do sada nije bilo objavljenih znanstvenih istraživanja. S ciljem što ranijeg otkrivanja celijakije i započimanja liječenja potrebno je razmotriti provedbu probira na celijakiju u asimptomatskih osoba koje pripadaju specifičnim grupama s povećanim rizikom. Spadaju li pacijenti s dijagnozom OLP-a u tu skupinu potrebno je potvrditi budućim istraživanjima. Serološke vrijednosti IgA tTG bile su pozitivne u svih pacijenata s kasnije potvrđenom celijakijom, što je čini mogućim vrijednim dijagnostičkim alatom u eventualnom probiru na celijakiju u oboljelih od OLP-a.

Budući da znamo kako se OLP prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 1978. godine smatra prekancerozom usne šupljine, s pojavnošću raka pločastih stanica u 0,4 do 2,0 % oboljelih, jasno je kolika je važnost otkrivanja svih mogućih čimbenika koji djeluju na pojavu ili aktivaciju bolesti. Budućim istraživanjima bi se također trebalo utvrditi ima li bezglutenska dijeta utjecaja na remisiju OLP-a.

Patološke promjene na oralnoj sluznici mogu predstavljati prvu i jedinu manifestaciju celijakije, a ako bi jednostavan i brz pregled usne šupljine od strane specijaliste oralne medicine mogao imati ključnu ulogu u postavljanju sumnje na celijakiju u asimptomatskih odraslih bolesnika, tu priliku ne smije se propustiti.

6. SAŽETAK

Cilj

Cilj istraživanja je bio ispitati učestalost celijakije u oboljelih od oralnoga lihen planusa (OLP) u odnosu na osobe sa zdravom sluznicom usne šupljine.

Materijal i metode

U serumima 89 pacijenata s OLP-om i 89 osoba sa zdravom sluznicom usne šupljine određena je razina protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG) i na glijadin (AGA). Kod svih pacijenata učinjena je i HLA-tipizacija. U pacijenata s pozitivnim protutijelima učinjena je biopsija dvanaesnika kako bi se patohistološkim nalazom potvrdila dijagnoza celijakije.

Rezultati

Celijakija je dijagnosticirana u 12 pacijenata (13,48%) s oralnim lihen planusom. Statistički značajna razlika između dva različita oblika OLP-a, retikularnog i erozivnog, pokazala se za IgA tTG (P=0,008). Učestalost HLA DQ2 i DQ8 bila je veća u oboljelih od OLP-a nego u kontrolnoj skupini.

Zaključak

Učestalost celijakije veća je u oboljelih od OLP-a u odnosu na osobe sa zdravom sluznicom usne šupljine te u odnosu na opću populaciju. IgA tTG bi mogao biti vrijedan dijagnostički marker u probiru na celijakiju u oboljelih od OLP-a.

7. ABSTRACT

The prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus

Objective

The aim of this study was to investigate the prevalence of celiac disease (CD) in patients with oral lichen planus (OLP) compared to healthy controls.

Materials and methods

Tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG) and antibodies against gliadin (AGA) were measured in the sera from 89 OLP patients and 89 healthy controls, who also underwent human leukocyte antigen (HLA) typing. The duodenal biopsy was performed in patients with positive serology to confirm the diagnosis of CD.

Results

CD was diagnosed in 12 OLP patients (13,48%). A statistically significant difference among the forms of oral lichen was observed for the IgA tTG (P=0,008). Higher frequencies of HLA DQ2 and DQ8 were found in OLP patients compared to the control group.

Conclusion

The prevalence of CD was higher in patients with OLP than in the control group and in the general population. IgA tTG is a valuable diagnostic tool that can be used for screening CD in patients with OLP.

8. POPIS LITERATURE

1. Scully C, El-kom M. Lichen planus: review update on pathogenesis. J Oral Pathol 1985;14:413-58.
2. Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:593-619.
3. 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.
4. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long term follow- up study of lichen planus. Acta Derma Venerol 1991;71(3):242-4.
5. Silverman S. Lichen planus. Curr Opin Dent 1991;1(6):769-72.
6. Tyldeska WR. Oral lichen planus. Br J Oral Surg 1974;187-206.
7. Gandolfo S. Lichen ruber planus della mucosa orale: aspetti biologici e clinici. Minerva Stomatol 1985;34:485-96.
8. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid displasia: a discint histopathologic entity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;30:308-15.
9. Andreasen JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;25:31-42.
10. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus: a prospective followup study of 611 patients. J Oral Pathol 1988;17(5):213-8.
11. Ognjenović M, Kareković D, Cekić-Arambašin A, Tadin I, Vrebalov-Cindro V. Oral lichen planus and HLA DR. Coll Antropol 1998;22:97-101.
12. Ostan PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral lichen planus in conect with amalgam filings: a clinical, histologic and immunohistochemical study. Scand J Dent Res 1994;102(3):172-9.
13. Damm DD, Fantasia JE. Radiating white lesion of ventral surface of the tongue. Gen Dent 1993;41(1):26.
14. Greenberg MS, Glick M. Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment, 10th edition, 2003.
15. 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.

16. Jontell M, Watts S, Wallström M, Levin L, Stoberg K. Human papilloma virus in erossive oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1990;19:273-7.
17. Biočina-Lukenda D. Oralni lihen ruber I. Etiologija i patogeneza. Acta Stomatol Croat 2002;36(4):451-73.
18. Burkhart N, Burker E, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characeristics of patients with oral lichen planus. JADA 1996;127:648-60.
19. Hamph G, Malmström M, Aalberg V, Hannula J,Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. Oral Med Oral Surg Oral Pathol 1987;63:429-32.
20. 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.
21. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986;62(4):393-6.
22. 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.
23. Farrel JR, Kelly CP. Celiac disease. New Engl J Med 2002;346:180-8.
24. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F i sur. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1529-36.
25. Matek Z, Jungvirth-Hegeduš M, Kolaček S. Epidemiology of coeliac disease in children in one Croatian county: the cumulative incidence over ten-year period and the way of clinical presentation (Part I). Coll Antropol 1999;23:621-8.
26. Koning F, Gilissen L, Wijmenga C. Gluten: a two-edged sword. Immunopathogenesis of celiac disease. Springer Semin Immun 2005;27:217-32.
27. Stepniak D, Koning F. Celiac disease – sandwiched between innate and adaptive immunity. Human Immunology 2006;67:460-8.
28. Shan L, Molberg O, Parrot I, i sur. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002;297(5590):2275-9.
29. Green PH, Jabri B. Celiac disease. Ann Rev Med 2006;57:207-21.
30. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the sprectrum of gluten sensitivity.

Gastroenterology 1992;102(1):330-54.
31. Žunec R, Grubić Z, Jurčić Z. Molecular characterisation of HLA class II genes in three autoimmune disease in Croatian patients. Coll Antropol 1996;20:43-6.
32. Jurčić Z, Brkljačić-Šurkalović L, Grubić Z, Žunec R, Vezmar V, Kaštelan A. Glutenska enteropatija u hrvatske djece primarno je udružena s haplotipom HLA-DR3-DQ2. Lijec Vjesn 2000;122:259-63.
33. Žunec R, Grubić Z, Jurčić Z, Peršić M, Kaštelan A, Kerhin-Brkljačić V. HLA-DQ2 heterodimer in the diagnosis of celiac disease. Biochemia medica 2004;14(3-4):119-24.
34. Lock RJ, Gilmour JE, Unsworth DJ. Anti-tissue transglutaminase, anti-endomysium and anti-RI-reticulin autoantibodies-the antibody trinity of coeliac disease. Clin Exp Immunol 1999;116(2):258-62.
35. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:741-7.
36. Alaedini A, Green PHR. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. Ann Intern Med 2005;142:289-98.
37. Ferguson A, Arranz EO, Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease active, silent, latent, potential. Gut 1993;34:150-1.
38. Visakorpi JK, Maki M. Changing clinical features of coeliac disease. Acta Paediatr 1994;83:10-13.
39. Collin P, Hallstrom O, Maki M. Atypical coeliac disease found with serological screening. Scand J Gastroenterol 1990;25:245-50.
40. Kolaček S. Coeliac disease: atypical presentation, complications and associated disorders. Slov Pediatr 2000;7(1):68.
41. Visakorpi JK. The diagnosis of coeliac disease. Annales Nestle 1993;51:43-9.
42. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. Pediatrics 1999;104(1):75-8.
43. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2005;40:1-19.
44. Phillips AD. Small intestinal mucosa in childhood in health and disease. J Scand Gastroenterol 1981;70:65-85.
45. Votava A, Raić F, Vranešić Đ, Tuđa M. Ultrastrukturne promjene enterocita

jejunuma kod malapsorpcije. Libri oncol 1987;16(3-4):195-202.
46. Bai J, Zeballos E, Fried M, i sur. WGO-OMGE practice guideline celiac disease. World Gastroenterology News 2005;10:1-8.
47. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185–94.
48. Corazza GR, Villanacci V. Some considerations on the histological diagnosis. J Clin Pathol 2005;58:573-4.
49. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson R, Lenner R. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. Eur J Clin Nutr 2003;57:163-9.
50. Kolaček S, Jadrešin O, Petković I, Mišak Z, Sonicki Z, Booth IW. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:177-80.
51. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. Scand J Gastroenterol 2005;40(4):437-43.
52. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):467-78.
53. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. Int J Paediatr Dent 2001;11:179-83.
54. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94:474-8.
55. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. J Mich Dent Assoc 2011;93:42-6.
56. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada A, Díez García F. Erosive mucosal lichen associated to hyper IgE syndrome and coeliac disease. An Pediatr (Barc) 2004;60:281-2.
57. Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:390-1.
58. 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.

59. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. J Clin Gastroenterol 2003;36:13-7.
60. Rashid M. Diagnosing celiac disease with a positive serological test and without an intestinal biopsy. Pediatrics 2005;116:1054-5.
61. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? J Clin Pathol 2002;55(5):393-4.
62. Hoernell A. Living Well With Celiac Disease? JPGN 2008;47:544-6.
63. Fasano A, Catasi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51.
64. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cell Mol Immunol 2011;8:96-102.
65. Nelsen DA Jr. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. Am Fam Physician 2002;66:2259-66.
66. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. Br Med Bull 2008;88:157-70.
67. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). Aliment Pharmacol Ther 2006;24:47-54.
68. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993;105:910–22.
69. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol 2012;18:6036-59.
70. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, i sur. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the 156 European genetics cluster on celiac disease. Hum Immunol 2003;64:469-77.
71. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 2002;97:695-9.
72. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, i sur. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1-19.
73. Marsh MN. The natural history of gluten sensitivity: defining, refining and re-defining. QJM 1995;88:9-13.

74. Kaukinen K, Collin P, Maki M. Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy? Gut 2007;56:1339-40.
75. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, i sur. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. BMJ 2007;334:729-33.
76. Collin P, Helin H, Mäki M, Hällström O, Karvonen AL. Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. Scand J Gastroenterol 1993;28:595-8.
77. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, i sur. Latent and potential coeliac disease. Acta Paediatr Suppl 1996;412:10-14.
78. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. J Clin Gastroenterol 2003;36:13-7.
79. Norström F, Sandström O, Lindholm L, Ivarsson A. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. BMC Gastroenterol 2012;12:125-32.
80. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, i sur. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. Dig Dis Sci 2003;48:761-4.
81. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:164-8.
82. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD, Murray JA. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. Am J Gastroenterol 2013;108(5):818-24.
83. Green PH, i sur. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. Am J Gastroenterol 2001;96(1):126-31.
84. Collin P, Reunala T, Pukkala E, i sur. Coeliac disease-associated disorders and survival. Gut 1994;35:1215-8.
85. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, i sur. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. Lancet 2001;358:356-61.
86. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. BMJ 2004;329:716-9.
87. Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RFA. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2007;102:864-70.

88. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, i sur. Risk of Non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002;287:1413-9.
89. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. Arch Intern Med 2003;163(13):1566-72.
90. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med 2003;115(3):191-5.
91. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, i sur. Malignancy in coeliac disease: the effect of the gluten free diet. Gut 1989;30:333-8.
92. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. BMC Gastroenterology 2007;7:8.
93. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. Pediatrics 2004;113:1672-6.
94. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2004;36:333-6.
95. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. Acta Paediatr Suppl 1996;412:68-75.
96. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med 2003;115:191-5.
97. O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. Am J Gastroenterol 2004;99:2437-41.
98. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. Acta Haematol 2004;111:211-4.
99. Troncone R, Bhatnagar S, Butzner D. A celiac disease and other immunologically mediated disorders of the gastrointestinal tract: Working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Gastroent Nutr 2004;39:601-10.
100. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):441-52.
101. Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for

celiac disease in the adult population. Med Decis Making 2006;26:282-93.

9. ŽIVOTOPIS

Livia Cigić rođena je 11. rujna 1983. godine u Splitu. Završila je osnovnu i glazbenu školu te opću gimnaziju u Splitu. Diplomirala je na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u prosincu 2007. godine. Pripravnički staž je odradila u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije te položila državni ispit u travnju 2009. godine.

Poslijediplomski doktorski studij Biologija novotvorina upisala je 2009. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, na kojem se u srpnju iste godine zapošljava kao asistent na Katedri za oralnu medicinu i parodontologiju.

Specijalizaciju iz područja oralne medicine započela je u prosincu 2009. godine na Klinici za stomatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a specijalistički ispit položila je u lipnju 2013. godine.

Dobitnica je stipendije Grada Splita za nadarene učenike te za studente poslijediplomskih studija, kao i stipendije Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa za studente dodiplomskih studija.