Humoralna imunost u osoba oboljelih od oralnog lihen rubera

Ćurčija, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:171:275705

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Ćurčija

HUMORALNA IMUNOST U OSOBA OBOLJELIH OD ORALNOG LIHEN RUBERA

Diplomski rad

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Dolores Biočina - Lukenda, dr. med. dent.

Akademska godina: 2016./2017.

Split, veljača 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Matea Ćurčija

HUMORALNA IMUNOST U OSOBA OBOLJELIH OD ORALNOG LIHEN RUBERA

Diplomski rad

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Dolores Biočina - Lukenda, dr. med. dent.

Akademska godina: 2016./2017.

Split, veljača 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 5

1.1. LIHEN RUBER (LR) 6
1.2. Oralni lihen ruber (OLR) 6
1.2.1. Klinička obilježja OLR-a 6
1.2.2. Histološka obilježja OLR-a 7
1.2.3. Etiologija OLR-a 7
1.2.4. Patogeneza OLR-a 8
1.2.5. Dijagnostika OLR-a 9
1.2.6. Liječenje OLR-a 10
1.2.7. OLR kao prekancerozna lezija 10
1.3. Imunosni sustav 11
1.3.1. Humoralna imunost 12
1.3.1.1. Imunoglobulini 13
1.4. Imunološka aktivnost u osoba oboljelih od OLR-a 15
1.4.1. Humoralna imunost u osoba oboljelih od OLR-a 15

2. CILJ I SVRHA RADA 17

3. MATERIJAL I METODE 19
3.1. Ispitanici 20
3.2 Dijagnostika kliničkih promjena 20
3.3 Laboratorijski postupci 20
3.3.1. Određivanje vrijednosti IgG, IgA i IgM u serumu 20
3.4. Statistička analiza podataka 21

4. REZULTATI 22
4.1 Dob oboljelih od OLR-a. 23
4.2 Spol oboljelih od OLR-a. 24
4.3. Klinička slika oboljelih od OLR-a. 25
4.4. Humoralna imunost bolesnika s OLR-om. 26
4.4.1. Koncentracija IgG u serumu. 26
4.4.2 .Koncentracija IgA u serumu 27
4.4.3. Koncentracija IgM u serumu 28

5. RASPRAVA 29
5.1. Dob i spol pacijenata oboljelih od OLR-a 30
5.2. Klinička slika oboljelih od OLR-a 30
5.3 Humoralna imunost u bolesnika s OLR-om 31

6. ZAKLJUČAK 32

7. SAŽETAK 34

8. SUMMARY 36

9. LITERATURA 38

10. ŽIVOTOPIS 41

Popis slika:

Slika 1. Raspodjela oboljelih od OLR-a prema dobnim skupinama.

Slika 2. Raspodjela pacijenata oboljelih od OLR-a po spolu.

Slika 3. Zastupljenost pojedinih oblika kliničke slike u oboljelih od OLR-a.

Slika 4. Koncentracija IgG u serumu u oboljelih od OLR-a i u zdravih ispitanika.

Slika 5. Koncentracija IgA u serumu u oboljelih od OLR-a i u zdravih ispitanika.

Slika 6. Koncentracija IgM u serumu u oboljelih od OLR-a i u zdravih ispitanika.

1. UVOD

1.1. LIHEN RUBER (LR)

Lihen ruber je česta bolest kože i sluznica koja je prvi put opisana još u 19.st. Iako se promjene na koži mogu pojavljivati zajedno s oralnim manifestacijama, bolest se u 30-70% slučajeva pojavljuje samo u ustima (1).

Istovremeno pojavljivanje promjena na sluznici usta, jednjaka, želudca i cerviksa uterusa, bez promjena na koži, naziva se plurimukoznim lihenom.

Prevalencija pojavljivanja lihena rubera s kožnim promjenama kreće se od 0,9 do 1,2 % (2), dok je prevalencija bolesti sa samo oralnim lezijama od 0,1 do 2,2% (1).

Ova bolest je prisutna među svim rasama i na svim kontinentima, pretežno je bolest srednje i starije životne dobi te se češće pojavljuje kod žena.

Kožne promjene mogu biti prisutne lokalno na bilo kojem dijelu kože. Najčešće su to trajne lividne papule na eritematoznoj površini s uobičajenim bijelim prugama, tzv. Wickhamovim strijama. Predilekcijsko mjesto pojavljivanja su fleksorne strane podlaktica i šaka (3).

1.2. Oralni lihen ruber (OLR)

Oralni lihen ruber je kronična autoimuna bolest. Za razliku od kožnih promjena lihena rubera koje imaju jedinstvenu kliničku sliku, oralne promjene mogu biti prisutne u različitim kliničkim oblicima.

1.2.1. Klinička obilježja OLR-a

Podjela prema Andreasenu dijeli OLR prema mjestu pojavljivanja patoloških promjena u odnosu na razinu oralne sluznice (4). Ta podjela je na:

- Lichen ruber planus (promjene u razini oralne sluznice)
- Lichen ruber bulosus (promjene iznad razine oralne sluznice)
- Lichen ruber erosivus (promjene ispod razine oralne sluznice).

Zbog velike morfološke raznolikosti promjena postoji daljnja podjela lezija oralnog lihena.

Papularni oblik čine hiperkeratotične papule, veličine 0,5-1 mm, koje se nalaze na upalno promijenjenoj sluznici. Kada te papule konfluiraju i tvore pruge i strije (tzv.

Wickhamove strije) takav oblik se naziva retikularni oblik. Ovaj oblik OLR-a je najčešći i pretežno se pojavljuje na sluznici obraza, vestibuluma i jezika.
Plakozni oblik karakterizira pojava hiperkeratotičnih plakova koji su najčešće prisutni na sluznici jezika i gingive.
Anularni oblik nastaje proširivanjem središnjeg dijela retikularne mrežice, a sadrži erozivno dno s uzdignutim hiperkeratotičnim rubovima.
Atrofični oblik karakteriziran je atrofičnom i upaljenom sluznicom, a promjene su najčešće na dorzumu jezika koji je tada gladak.
Najrjeđi oblik je bulozni oblik kod kojeg se pojavljuju bule koje brzo pucaju i potom ostavljaju erozije i ulceracije.

1.2.2. Histološka obilježja OLR-a

Svi klinički oblici OLR-a imaju jedinstvenu patohistološku sliku. U patohistološkoj slici se pojavljuju: hiperkeratoza, ortokeratoza i odebljanje granularnog sloja epitela, a klinički se to očituje kao pojava Wickhamovih strija. Ostali prisutni nalazi su: akantoza, intracelularni edemi, epitelni produljci koji imaju izgled „poput zubaca pile“, vakuolarna degeneracija bazalnog sloja epitela i vrpčasti subepitelni upalni infiltrat u lamini propriji (5).
Za OLR je karakteristično pojavljivanje upalnog infiltrata. U početku se javljaju Langerhansove stanice, a potom dominiraju nakupine limfocita. Karakterističan je subepitelni vrpčasti upalni infiltrat limfocita. Kao posljedica toga nastaje likvefakcijska degeneracija stanica bazalnog sloja, a te stanice se pretvaraju u filamentozna tjelešca, tzv. „Civatte bodies“. Ispod bazalne membrane se formiraju i nakupine eozinofila.

1.2.3. Etiologija OLR-a

Etiologija OLR-a nije u potpunosti razjašnjena i smatra se da više etioloških čimbenika može utjecati na nastanak ove bolesti.

Ispitivanja genetske sklonosti ovoj bolesti pokazala su da su određeni HLA antigeni češće prisutni u oboljelih od OLR-a (6).

Kao mogući uzročni čimbenici OLR-a navode se: primjena brojnih lijekova i utjecaj dentalnih materijala.
Najčešći lijekovi koji se spominju u etiologiji OLR-a su: tiazidi, diuretici, penicilamini, salicilna kiselina, betablokatori, fenotiazini, litij, streptomicini, lorzepam, ketokonazol, levamizol. Kombinacija nesteroidnih protuupalnih lijekova i inhibitora angiotenzin – konvertirajućeg enzima može uzrokovati nastanak lezija koje nalikuju lezijama OLR-a. Ipak, smatra se da lijekovi i dentalni materijali prvenstveno uzrokuju nastanak lihenoidne reakcije. Lihenoidna reakcija je klinički i patohistološki veoma slična OLR-u, ali to je prvenstveno alergijska ili toksična reakcija

OLR se pojavljuje u sklopu mnogih autoimunih bolesti kao što su: reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, autoimuni hepatitis, sarkoidoza, skleroderma, vitiligo (7).

Povezuje se i s jetrenim bolestima – kroničnim hepatitisom i primarnom bilijarnom cirozom. Zamijećena je pojavnost i u bolesnika oboljelih od crijevnih bolesti – ulceroznog kolitisa i Chronove bolesti.
ORL se često susreće u pacijenata s poremećajem metabolizma glukoze.
Imunodeficijentna stanja u kojima se značajnije pojavljuje su hipogamaglobulinemija i HIV bolest kod koje se javlja generalizirani LR.

Ostali etiološki čimbenici koji se navode su: psihogeni uzroci, glomerulonefritis, Turnerov sindrom i žučni kamenci.

1.2.4. Patogeneza OLR-a

Stanična imunost ima ključnu ulogu u patogenezi OLR-a.
Postoje dvije osnovne hipoteze o nastanku ove bolesti:

- nepoznati antigen u epitelu uzrokuje antigensku pretvorbu keratinocita što uzrokuje nastanak imunološke reakcije
- primarna imunološka reakcija uzrokuje promjenu keratinocita (8).

Autoimunosna reakcija je bitan patogenetski mehanizam ove bolesti.
Imunološka reakcija se odvija u sloju bazalnih stanica epitela, a u njoj limfociti imaju glavnu ulogu.
Nepoznati antigen u epitelu pokreće patogenetski proces. Antigen se pomoću Langerhansovih stanica prezentira limfocitima CD4+ koji se potom aktiviraju i uzrokuju nakupljanje limfocita CD8+. Limfociti CD8+ mogu uzrokovati oštećenje keratinocita. Aktivirani limfociti CD4+ luče brojne upalne medijatore čime se razaraju keratinociti i jača se ekspresija antigena HLA na samim keratinocitima. Na taj način je omogućeno trajno perzistiranje prezentacije antigena memorijskim limfocitima T (9). Te promjene rezultiraju vakuolarnom degeneracijom i lizom bazalnih epitelnih stanica te likvefakcijskom degeneracijom bazalnog sloja stanica uz vrpčastu infiltraciju limfocita u lamini propriji.

1.2.5. Dijagnostika OLR-a

Dijagnostički trijas sastoji se od uzimanja iscrpne anamneze, kliničkog pregleda i patohistološkog nalaza bioptiranih promjena (7).
Anamneza je bitna jer se tako mogu dobiti informacije o načinu života pacijenta i postojanju sistemnih bolesti, a time se nastoji pronaći suspektni antigen ili bolest koja bi mogla utjecati na nastanak OLR-a.
Kliničkim pregledom se određuje stupanj upale, hiperkeratoza i veličina lezija te se određuje pojedini oblik kliničke slike OLR-a. Time se donosi klinička dijagnoza. Klinička dijagnoza potvrđuje se isključivo patohistološkim nalazom koji je karakterističan za OLR.

Ostale dijagnostičke metode uključuju laboratorijsko testiranje te imunološku obradu. Laboratorijski testovi mogu ispitivati upalnu aktivnost, hematološke i biokemijske vrijednosti.

Imunološki testovi su bitni jer se OLR može pojaviti u sklopu nekih drugih autoimunih bolesti. Analiziraju se vrijednosti limfocita T i B, te serumskih imunoglobulina (IgG, IgA, IgM).

1.2.6. Liječenje OLR-a

Terapija uključuje primjenu antibiotika kako bi se eliminirao nepoznati bakterijski antigen. Zatim se primjenjuju kortikosteroidi koji trebaju suprimirati upalnu reakciju i tako zaustaviti destruktivni proces u epitelu. Za normalnu epitelizaciju patološki promijenjene sluznice primjenjuju se keratolitici kao što je vitamin A. Također se primjenjuju i antimikotici kako bi se spriječila gljivična infekcija.

OLR je kronična bolest koja ima faze remisije i recidiva. Potrebno je liječiti osnovnu sistemsku bolest, ukoliko ona postoji, te održavati sluznicu primjenom odgovarajućih preparata i tako produžavati vrijeme remisije.

1.2.7. OLR kao prekancerozna lezija

WHO je uvrstio OLR među stanja koja se smatraju prekancerozama (10). Izvještaji govore da se učestalost malignih promjena kreće od 1,3 do 2,2 %, a negdje se spominje i učestalost od 10 %. To zahtijeva redovito praćenje stanja bolesti i uzimanje biopsije s mjesta promjene. Oblici OLR-a koji su češće skloni malignoj alteraciji su: atrofični, erozivni i ulcerozni oblici (11). Mjesta u ustima gdje je češća maligna alteracija su: ventralna strana jezika i sublingvalno područje.

1.3. Imunosni sustav

Zadaća imunosnog sustava je obrana od infekcije, od tumora i održavanje antigenske i genske homeostaze organizma. Imunosni sustav obuhvaća dva mehanizma koji međusobno surađuju i nadopunjuju se, a to su: nespecifična i specifična otpornost organizma.

Nespecifična otpornost prisutna je od rođenja, postoji bez prethodnog dodira s antigenom i usmjerena je protiv svih antigena koji ulaze u organizam (12).

Nespecifična imunost temelji se na jednostavnim mehanizmima, a to su:

- anatomske zaprjeke (koža i sluznice)
- fiziološke zaprjeke (temperatura, pH tkiva, kemijske tvari, količina kisika)
- stanične zaprjeke (makrofagi, granulirani leukociti, stanice NK)
- upalne zaprjeke.

Specifična otpornost predstavlja „imunost u užem smislu“, vrlo je složena i podložna kvarenju. Pojavljuje se tek nakon dodira organizma s nekim antigenom i usmjerena je specifično protiv njega. Čine ju humoralni i celularni efektori imunosti. Humoralni izvršioci su protutijela, a celularni izvršioci su limfociti.

Imunosni sustav može se podijeliti prema sastavnim dijelovima, koji su difuzno raspoređeni u tijelu. Imunosni sustav čine:

- organi: primarni (timus i koštana srž) i sekundarni (slezena i limfni čvorovi)
- stanice:
    - limfociti :
        - limfociti T
            - regulacijski: TH1 i TH2
            - izvršni: citotoksični limfociti
        - limfociti B → plazma stanice
        - stanice NK
    - fagociti:
        - monociti- makrofagi
        - stanice koje limfocitima predočuju antigen
        - neutrofilni i eozinofilni leukociti

- medijatorske stanice: mastociti
  bazofilni leukociti
  trombociti
- geni i molekule

Nakon što se pojavi neki antigen u organizmu može doći do imunoreakcije ili do imunološke nereaktivnosti. Imunoreakciia obuhvaća: imunost u užem smislu, imunološku preosjetljivost i autoimunost. Imunološka nereaktivnost obuhvaća specifičnu imunotoleranciju, imunosupresiju i imunodeficijencije.

Prema načinu na koji se obavlja imunosna obrana, razlikuje se humoralna imunost i stanična imunost. Humoralna imunost je posredovana topljivim tvarima koje se nalaze u tjelesnim tekućinama.

1.3.1. Humoralna imunost

Humoralna imunost je zaštita izvanstaničnog prostora humoralnim tvarima i to ponajprije protutijelima. Humoralna imunost će nastati nakon podražaja limfocita B antigenom, uz pomoć pomagačkih limfocita T (13). Diferencijacijom limfocita B nastat će plazma stanice koje luče protutijela. Stvaranje protutijela može se podijeliti u tri kronološke faze, iako granice tih događaja nisu oštro određene.

Aferentna faza imunoreakcije je razdoblje od ulaska antigena u organizam do njegovog predočavanja limfocitima. Makrofagi imaju važnu ulogu u predočavanju antigena limfocitima.

Centralna faza imunoreakcije karakterizirana je sazrijevanjem limfocita B u plazma stanice i lučenjem protutijela. U primarnim reakcijama na antigene ovisne o timusu pojavljuje se rano stvaranje IgM koje je zatim zamijenjeno sa stvaranjem IgG i IgA. Pri reakcijama na antigene neovisne o timusu dominantan ostaje IgM (13).

U eferentnoj fazi imunoreakcije, plazma stanice proizvode protutijela neovisno o prisutnosti antigena. Ta protutijela stupaju u niz različitih reakcija s antigenom.

Protutijela se veznim mjestom (Fab) vežu na epitope patogena, a Fc dijelom molekule obavlja se biološka efektorska funkcija uklanjanja antigena na nekoliko načina (13). Vezanjem protutijela za antigen stvaraju se imunokompleksi. Protutijela ne mogu izravno uništiti antigen. Aktiviranjem komplementa se liziraju mikroorganizmi, a vezanjem protutijela na viruse i bakterije sprječava se naseljavanje sluznica. Protutijela također neutraliziraju toksine i viruse, sljepljuju čestice, talože topljive antigene, olakšavaju fagocitozu, daju specifičnost djelovanja makrofazima i stanicama NK.

1.3.1.1. Imunoglobulini

Imunoglobulini su glikoproteini koje izlučuju zrele plazma stanice. Antigen se prepoznaje zajedničkim sudjelovanjem promjenjivih dijelova teškog i lakog lanca (V_H i V_L), a ostala svojstva su vezana uz konstantne dijelove teškog lanca (C_H).

Imunoglobulin G (IgG) normalno čini ¾ ukupnih imunoglobulina u krvi. Koncentracija mu izrazito ovisi o stimulaciji antigenima. Glavni je imunoglobulin koji se stvara u sekundarnoj reakciji,a najvažnije funkcije su mu neutraliziranje virusa i bakterijskih toksina, aktiviranje komplementa i pospješenje fagocitoze (14). Jedini je imunoglobulin koji može prijeći kroz posteljicu.

Imunoglobulin A (IgA) je drugi po količini imunoglobulin u krvi, a prvi u vanjskim sekretima. Nalazi se u slini, suzama, sekretu probavnog sustava, bronhalnom sekretu, vaginalnom sekretu, nazalnom sekretu i kolostrumu. Najvažnija funkcija mu je zaštita sluznica (14).

Imunoglobulin M (IgM) se naziva makroglobulinom. Najuspješnije od svih imunoglobulina veže komplement, a najvažnija uloga mu je zaštita intravaskularnog prostora od bakterijemije (14). Prvi je imunoglobulin koji se pojavljuje u primarnoj reakciji.

Imunoglobulin D (IgD) se nalazi u serumu u tragovima, a njegova uloga nije dovoljno istražena.
Imunoglobulin E (IgE) je najmanje zastupljen u serumu i posreduje u atopičnim alergijskim reakcijama.

Lokalno lučenje imunoglobulina u sekretima

Koncentracija imunoglobulina koji su lokalno prisutni rezultat je lokalne sekrecije. Imunoglobulini će dospjeti u sekrete najvećim dijelom preko izlučivanja iz lokalnih submukoznih plazma stanica, a manjim dijelom transudacijom iz seruma. Sekretorni IgA se veže s mucinom i tvori kompleks koji otežava kolonizaciju bakterija i virusa na mukoznim površinama što uz ostale antimikrobne čimbenike (npr. lizozim, laktoferin i laktoperoksidazu) doprinosi lokalnoj obrani. Prolazak IgA kroz sluznicu događa se nakon vezanja za receptore na epitelu. Osim IgA , na sluznicama se luči i IgM. IgG je zastupljen u jako malim količinama na sluznicama, a koncentracija IgE veća je u serumu nego na sluznicama.

1.4. Imunološka aktivnost u osoba oboljelih od OLR-a

Sistemski metabolički poremećaji koji mogu biti u etiologiji OLR-a mogu utjecati na imunološku reakciju oboljelih od OLR-a.
U epitelu je povećan ukupan broj Langerhansovih stanica, većinu stanica čine limfociti CD4+, a nalazi se i infiltrat CD8+ stanica koji razara bazalne keratinocite. Smatra se da je imunološki poremećaj prvenstveno vezan na staničnu reakciju koja može uzrokovati i imunološki poremećaj u oralnoj sluznici (15).

1.4.1. Humoralna imunost u osoba oboljelih od OLR-a

Imunološki mehanizmi su potencijalni čimbenici u patogenezi OLR-a. U OLR-u je prisutna stanično posredovana imunoreakcija, a poremećaji stanično posredovanih imunoreakcija mogu se odraziti i na humoralnu imunost (16).
Istraživanja o stanju humoralne imunosti u oboljelih od OLR-a pokazuju različite nalaze.
Autori Scully i Griffith u svojim istraživanjima nisu dobili značajne razlike u količinama imunoglobulina u serumu oboljelih od OLR-a u odnosu na zdrave osobe (17,18).
Gupta u svom radu iznosi da su IgG, IgM i IgA bili povišeni, ali samo značajno za IgA (19).
Sklavounou iznosi značajno povišenje IgG u serumu, značajno sniženje IgA u serumu i ne postojanje značajnosti za razine IgM (20). U svom radu navodi mogućnost da pacijenti s OLR-om mogu imati generalizirani imunološki poremećaj u kojem je oštećena humoralna imunost.
Albanidou u svom radu zaključuje da je humoralna imunost uključena u OLR, jer su rezultati pokazali značajno povišenje razine IgA u serumu, dok za IgG i IgM nije bilo značajne razlike (21).

Gandolfo na temelju svojih rezultata zaključuje da je uloga humoralne imunosti vjerojatno sekundarna od stanične imunosti (22).
Neka istraživanja u pacijenata s lihen ruberom pokazala su i značajno smanjenje razine imunoglobulina u serumu (23,24).

Kao što je vidljivo, rezultati istraživanja nisu jedinstveni. To može biti rezultat promijenjene imunološke reakcije kod oboljelih ili postojanja neke druge imunološke bolesti u kojoj se OLR češće pojavljuje.

2. CILJ I SVRHA RADA

Budući da etiologija, a time i prognoza oralnog lihen rubera još nije u potpunosti razjašnjena – a u patogenetskom mehanizmu je prisutna stanično posredovana imunost, cilj ovog istraživanja je utvrditi stanje humoralne imunosti u pacijenata oboljelih od oralnog lihen rubera, određivanjem vrijednosti IgG, IgM i IgA u serumu. Time bi se mogla potvrditi i autoimuna podloga za nastanak ove bolesti.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici

U ovom istraživanju sudjelovalo je 30 ispitanika s dijagnozom OLR-a. Ispitanici su bili pacijenti Stomatološke poliklinike Split na Odjelu oralne medicine. Kontrolnu skupinu je činilo 30 ispitanika sa simptomom pečenja usta, koji nisu imali patološki promijenjenu sluznicu usta i u anamnezi nisu imali nijednu sustavnu bolest. Anamnestičkim ispitivanjem dobiveni su podatci o dobi i spolu.

3.2. Dijagnostika kliničkih promjena

Vrsta OLR-a koju su imali bolesnici određena je prema klasifikaciji po Andreasenu. Dijagnoza OLR-a je postavljena na temelju kliničkih nalaza, a potvrđena je kod svih bolesnika patohistološkim nalazom biopsijskog uzorka.

3.3. Laboratorijski postupci

3.3.1. Određivanje vrijednosti IgG, IgA i IgM u serumu

Vrijednosti IgG, IgA i IgM u serumu određene su metodom laserske nefelometrije.

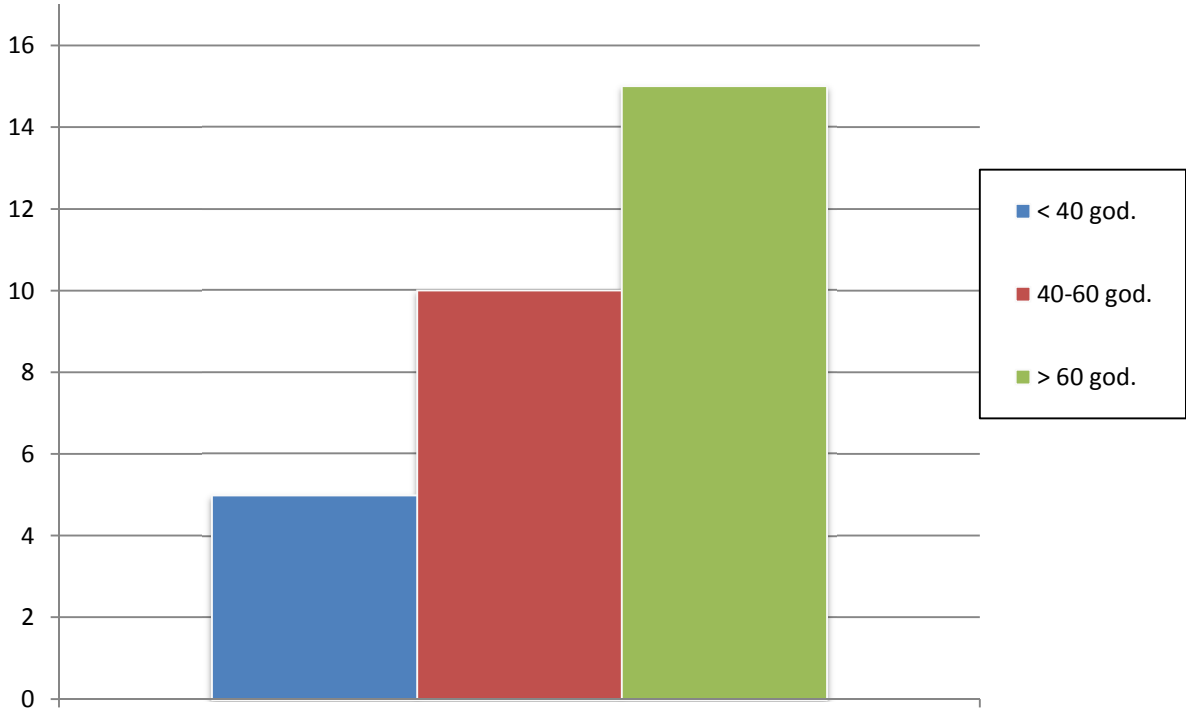
Antiserumi za IgG, IgA i IgM su razrijeđeni u puferu i pomiješani sa serumom bolesnika u jednakim omjerima, a potom su inkubirani na sobnoj temperaturi 90 minuta. Kompleksi antigen-antitijelo koji su nastali u reakcijskoj smjesi su određeni laserskim nefelometrom. Snop monokromatskog svjetla, valne duljine 360 nm, prilikom prolaza kroz uzorak rasipa se od precipitata stvorenog kompleksima antigen-antitijelo i mjeri se kao relativni postotak rasapa svjetlosti koji je izravno proporcionalan s koncentracijom ispitivanog specifičnog proteina. Prekalibriranje krivulje je definirano specifičnim parametrima svakog kita. Postotak rasapa svjetlosti ispitivanih uzoraka komparira se s referentnom krivuljom standarda i određuju se dobivene vrijednosti izražene u jedinicama g/l.

3.4. Statistička analiza podataka

U empirijskom dijelu ovog rada korištene su deskriptivne metode: aritmetička sredina i mjere varijacije (standardna devijacija). Testiranje je provedeno neparametrijskom metodom Mann-Whitney *U* testom. Zaključci su doneseni pri razini značajnosti od 5%.

4. REZULTATI

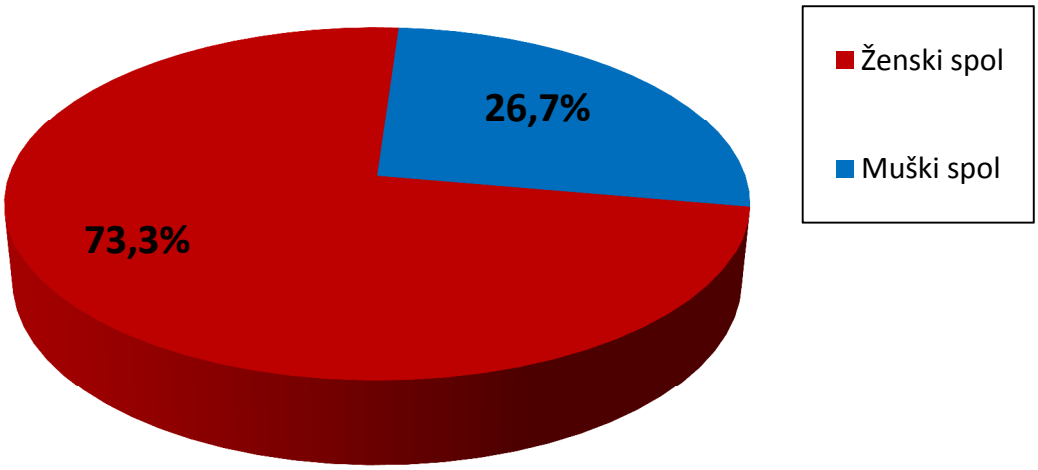
4.1. Dob oboljelih od OLR-a.



Slika 1. Raspodjela oboljelih od OLR-a prema dobnim skupinama.

Slika 1. prikazuje raspodjelu oboljelih prema dobnim skupinama. Vidljivo je da najveći broj oboljelih ima preko 40 god. starosti. Prosječna starosna dob iznosila je 60, 17 ± 11,75 godina.

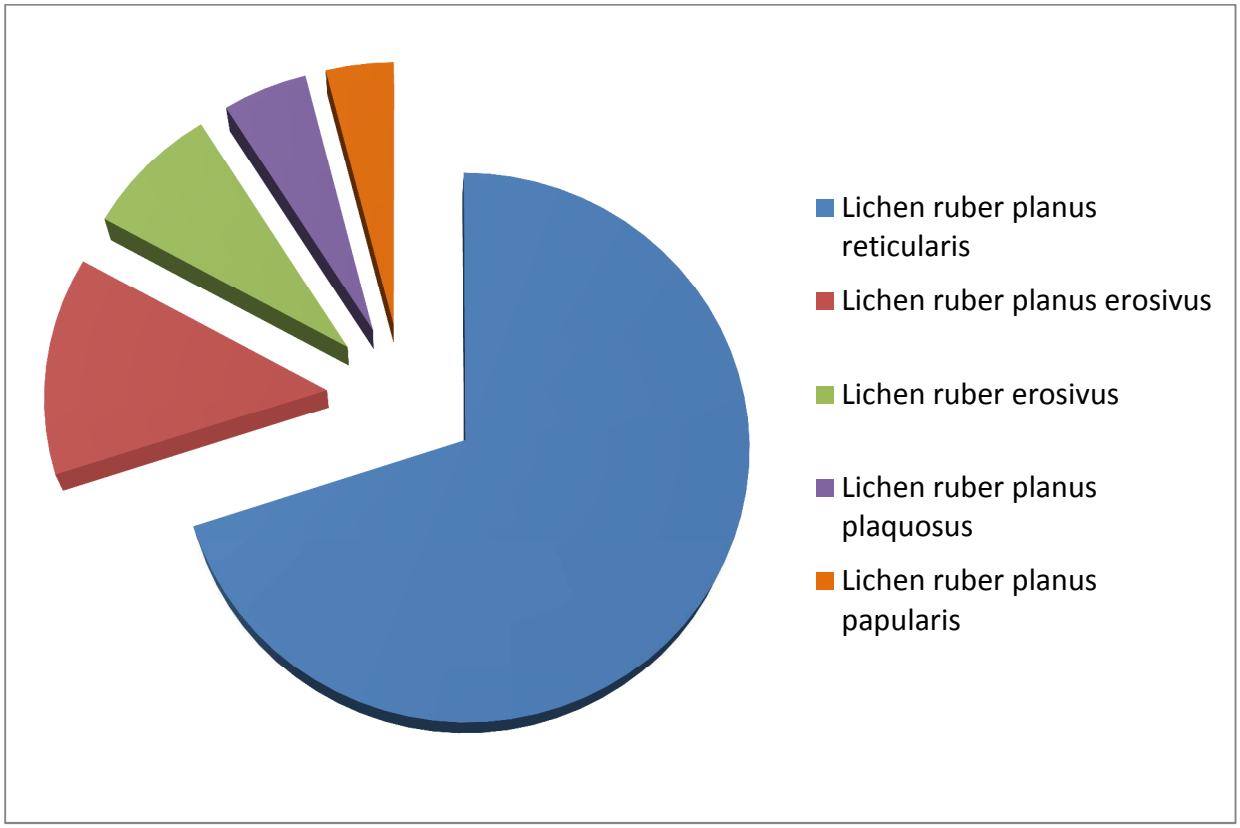
4.2. Spol oboljelih od OLR-a.



Slika 2. Raspodjela pacijenata oboljelih od OLR-a po spolu.

Na slici 2. je vidljivo da je 2/3 pacijenata bilo ženskog spola.

4.3. Klinička slika oboljelih od OLR-a.

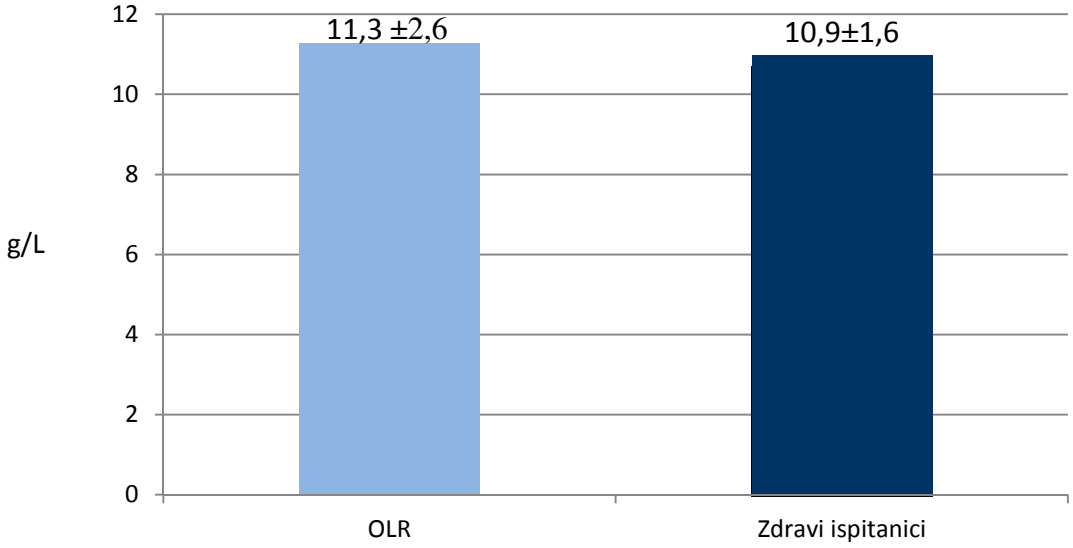


Slika 3. Zastupljenost pojedinih oblika kliničke slike u oboljelih od OLR-a.

Slika 3. prikazuje zastupljenost kliničkih oblika OLR-a. Najveći broj oboljelih (70 %) imali je su kliničku sliku lichen ruber planus reticularisa, 13 % imalo je lichen ruber planus erosivus, 8% je imalo lichen ruber erosivus, 5% lichen ruber planus plaquosus, a 4 % je imalo lichen ruber planus papularis.

4.4. Humoralna imunost bolesnika s OLR-om.

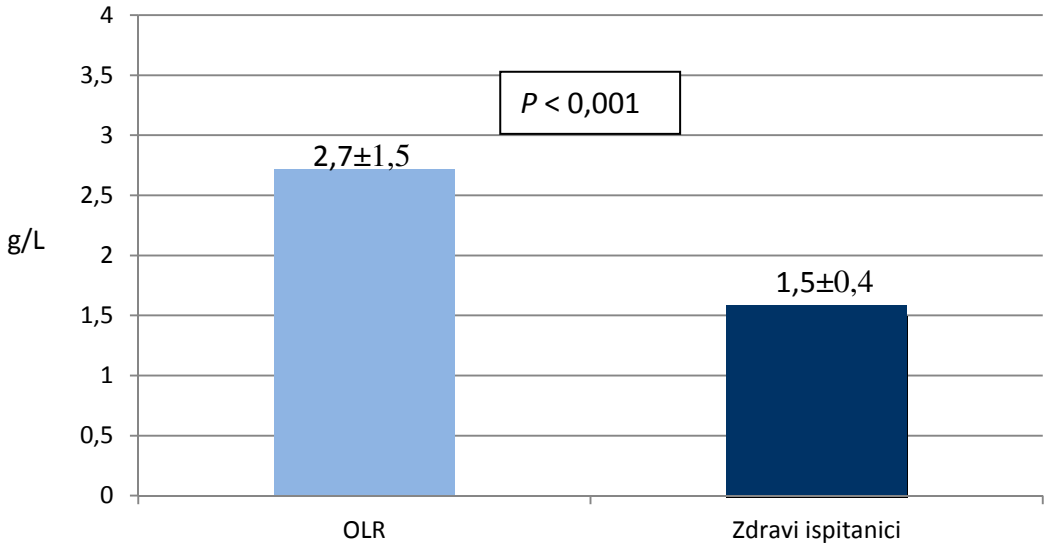
4.4.1. Koncentracija IgG u serumu.



Slika 4. Koncentracija IgG u serumu kod oboljelih od ORL-a i kod zdravih ispitanika.

Aritmetička sredina vrijednosti IgG-a kod pacijenata oboljelih od OLR-a iznosi 11,28 g/L, a standardna devijacija iznosi 2,61 g/L. Kod zdravih ispitanika aritmetička sredina vrijednosti IgG iznosi 10,96 g/L, a standardna devijacija je 1,62 g/L.
Na slici 4. vidljivo je da oboljeli od OLR-a imaju višu koncentraciju imunoglobulina IgG u serumu od zdravih ispitanika.
Testiranjem vrijednosti IgG-a u serumu kod oboljelih od OLR-a s kontrolnom skupinom metodom Mann- Whitney *U* testa zaključeno je da se vrijednosti serumskog IgG ne razlikuju značajno.

4.4.2. Koncentracija IgA u serumu



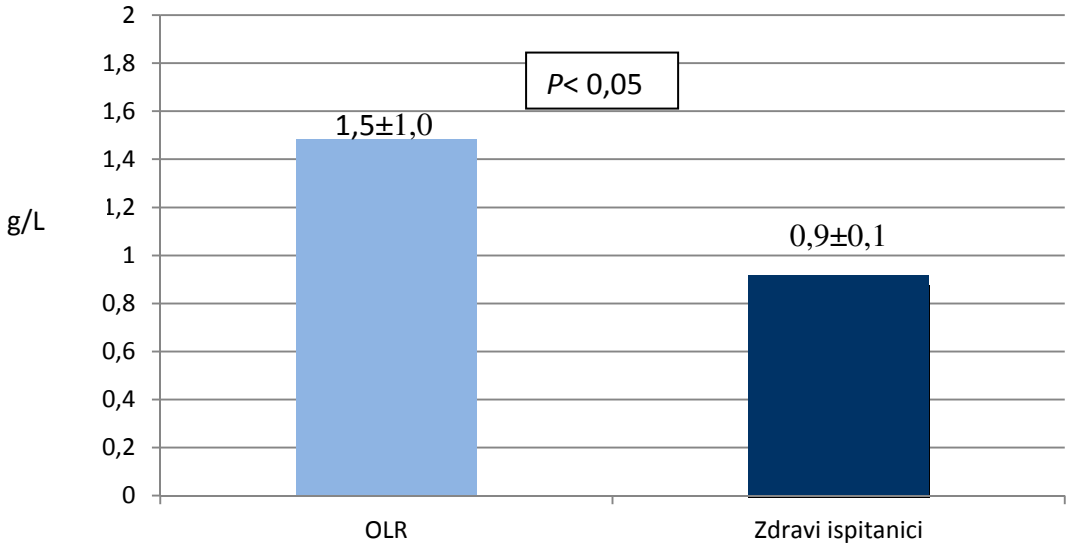
Slika 5. Koncentracija IgA u serumu u oboljelih od ORL-a i u zdravih ispitanika

Aritmetička sredina vrijednosti IgA kod pacijenata oboljelih od OLR-a iznosi 2,71 g/L, a standardna devijacija iznosi 1,49 g/L. Kod zdravih ispitanika aritmetička sredina vrijednosti IgA iznosi 1,58 g/L, a standardna devijacija je 0,45 g/L.

Na slici 5. vidljivo je da oboljeli od OLR-a imaju višu koncentraciju imunoglobulina IgA u serumu od zdravih ispitanika.

Testiranjem vrijednosti IgA u serumu kod oboljelih od OLR-a s kontrolnom skupinom metodom Mann- Whitney *U* testa zaključeno je da su vrijednosti serumskog IgA statistički značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu ($P<0,001$).

4.4.3. Koncentracija IgM u serumu



Slika 6. Koncentracija IgM u serumu u oboljelih od ORL-a i u zdravih ispitanika.

Aritmetička sredina vrijednosti IgM kod pacijenata oboljelih od OLR-a iznosi 1,48 g/L, a standardna devijacija iznosi 1,0 g/L. Kod zdravih ispitanika aritmetička sredina vrijednosti IgM iznosi 0,91 g/L, a standardna devijacija je 0,18 g/L.

Na slici 5. vidljivo je da oboljeli od OLR-a imaju višu koncentraciju imunoglobulina IgM u serumu od zdravih ispitanika.

Testiranjem vrijednosti IgA u serumu kod oboljelih od OLR-a s kontrolnom skupinom metodom Mann- Whitney *U* testa zaključeno je da su vrijednosti serumskog IgM-a statistički značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu ($P<0,05$).

5. RASPRAVA

Oralni lihen ruber je bolest koja nema jasno razjašnjenu etiologiju. Pretpostavlja se da nepoznati endogeni ili egzogeni antigen pokreće imunološku reakciju koja uzrokuje uništavanje epitela usne šupljine i potom dolazi do pojave kliničke slike oralnog lihena. OLR se češće pojavljuje u osoba koje imaju druge autoimunosne bolesti, što navodi na pretpostavku o promijenjenom imunosnom odgovoru kod tih osoba.

U ovom radu proučavan je jedan aspekt imunosnog sustava - humoralna imunost, u osoba oboljelih od OLR-a kako bi se bolje shvatilo funkcioniranje imunološkog sustava kod tih bolesnika i tako doprinijelo razotkrivanju patogeneze te bolesti.

5.1. Dob i spol pacijenata oboljelih od OLR-a

U ovom istraživanju, prosječna dob ispitanika bila je 60,17 godina. Starost ispitanika slaže se s navodima da se OLR pretežno javlja kod osoba srednje i starije životne dobi

Osobe ženskog spola bile su zastupljene 73,33%. To se slaže sa izvještajima koji govore da žene češće imaju OLR. Mogući uzrok su hormonalne promjene koje se događaju u menopauzi, a utječu na oralnu sluznicu. Pod utjecaj hormonalnih promjena nastaje atrofija oralne sluznice, koja slabi funkcionalnu sposobnost sluznice.

5.2. Klinička slika oboljelih od OLR-a

Najveći udio oboljelih imao je kliničku sliku retikularnog oblika lihena (70 %), a sljedeći je bio erozivni oblik (13%). Ostali oblici su bili još manje zastupljeni. ORL je bolest kroničnog tijeka koja ima svoje akutne faze koje su teže, a potom nastupaju lakši oblici.

5.3. Humoralna imunost u bolesnika s OLR-om

U ovom radu se pokušalo dobiti uvid u stanje humoralne imunosti ispitivanjem vrijednosti IgG, IgM i IgA u serumu oboljelih od OLR-a. Istraživanja o stanju humoralne imunosti kod oboljelih od OLR-a pokazuju različite nalaze.

Naši rezultati pokazuju da je razina IgG u serumu bila nešto viša kod osoba oboljelih od OLR-a, ali to nije bilo značajno. Takvi rezultati za IgG mogu se pronaći u literaturi, gdje je IgG bio povišen ali bez značajnosti ili gdje nije bio povišen (19, 21).

Nalazi serumskog IgA u ovom istraživanju pokazuju njegovu značajnu višu koncentraciju kod osoba oboljelih od OLR-a. IgA je glavni zaštitini imunoglobulin vanjskih površina, tj.sluznica. Njegova povišenost u ovom nalazu mogla bi značiti pokrenutu humoralnu reakciju na neki strani antigen i pokušaj zaštite sluznice u stanju bolesti kao što je OLR.
U literaturi neki autori također navode značajno povišenje IgA u serumu, dok neki navode i značajno sniženje (19, 20). Snižen IgA u serumu moguća je posljedica promijenjene imunoreakcije kod oboljelih od OLR-a, uzrokovano nekih drugim poremećajem u sklopu kojih se OLR može javljati.

Koncentracija serumskog IgM-a značajno je viša u oboljelih od OLR-a, što se može objasniti time da je IgM glavni imunoglobulin u akutnoj fazi reakcije a upućuje se na akutno upalu koja je pokrenuta zbog nekog bakterijskog antigena. IgM je glavni zaštitnik intravaskularnog prostora od bakterijemije. Rezultati drugih istraživanja nisu pokazali značajnu povišenost razine IgM u serumu (20), što može biti zbog uzimanja uzoraka u različitim fazama ove bolesti.

6. ZAKLJUČAK

Ispitivanje humoralne imunosti određivanjem IgG, IgM i IgA u serumu bolesnika oboljelih od OLR-a pokazalo je ove rezultate:

1. Razina IgG u serumu oboljelih je povišena, ali neznačajno.
2. Razina IgA u serumu oboljelih je povišena i to značajno.
3. Razina IgM u serumu oboljelih je značajno povišena .

Time je dokazana promijenjena imunoreakcija u oboljelih od OLR-a, što govori u prilog autoimunoj reakciji kao ključnoj za nastanak ove bolesti.

7. SAŽETAK

Oralni lihen ruber je kronična mukokutana autoimuna bolest nerazjašnjene etiologije. Smatra se da alteracija keratinocita stimulira početak imunoreakcije ili imunoreakcija dovodi do preobrazbe keratinocita.

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi stanje humoralne imunosti kod oboljelih od OLR-a.

U ispitivanju je sudjelovalo 30 osoba oboljelih od OLR-a i 30 zdravih osoba kao kontrolna skupina. Humoralna imunost određena je utvrđivanjem vrijednosti IgG, IgM i IgA u serumu.

Rezultati su pokazali značajno povišenje razine IgA i IgM u pacijenata s OLR-om, te neznačajno povišene razine IgG.

To govori o sistemnoj imunoreakciji kod oboljelih i moglo bi pomoći u razumijevanju patogeneze ove bolesti.

8. SUMMARY

Oral lichen ruber (OLR) is a chronic mucocutaneous autoimmune disease with unknown etiology. Either alteration of keratinocytes stimulates the beginning of the immunological reaction or keratinicyte changes are result of a immunological reaction.

The aim of this study was to investigate humoral immunity of patients with OLR.

The study sample consisted of 30 patients with OLR and 30 healthy participants who were serving as control group. Humoral immunity was determined with concentration of immunoglobulins IgG, IgA and IgM in serum.

Results showed significantly elevated values of IgA and IgM in serum of patients with OLR and unsignificantly elevated value of IgG.

Results showed that sistemic immunoreactin was present in patients with OLR and it could help understanding pathogenesis of this disease.

9. LITERATURA

1. Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1991;-25:-593- 619.
2. Dusk JJ, Frick WG. Lichen planus - oral manifestations and suggested treatments. J Oral Maxillofac Surg 1987; 40: 240-4.
3. Wincent SD, Fotos PG, Baker KA. Oral lichen planus. The clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;69:165-71.
4. Andreasen JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;-25:-31-42.
5. Hedberg N, Ng A, Hunter N. A semi-quantitative assessment of the histopathology of oral lichen planus. J Oral Pathol. 1986;15:268-72.
6. Ognjenović M, Karelović D, Vrebalov-Cindro V, Tadin I. Oral lichen planus and HLA A. Coll Antropol 1998; -22: 89-92.
7. Cekić-Arambašin A. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga 2005.
8. Boisonic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Charmpentier YL. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspest. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990;-70:-462-5.
9. Aliabac M, Morris J, Yu R, Chu AC. T lymphocytes bearing the y5 T-cell receptor: a study in normal human skin and pathological skin conditions. Br J Dermatol. 1992;127458-62.
10. WHO. Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of Leukoplakia and related Lesions. An aid to studies on Oral Precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;-46:-518-39.
11. Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Miglioreti C. Clinical efficacy of prednisone in treatment of patients with oral inflammatory diseases: a study of fifty-five patients. Oral Surg Oral Med Oral Patho 1985; 59: 360-3.
12. Brown E, Atkinson JP, Fearon DT. Innate immunity: 50 ways to kill a microbe. Curr Opin Immunol. 1994;6:73-4.
13. Roitt I, Brostroff J, Male D. Regulation of the immune response. Regulation by antibody. U: Immunology,4. Izd. Barcelona: Mosby, 1996.
14. Roitt I, Brostroff J, Male D. Antibodies and their receptors. U: Immunology,4. Izd. Barcelona: Mosby, 1996.
15. Morhen VB. Cell-mediated autoimmune diseases of the skin: some hypotheses. Medical Hypotheses. 1997; 49:241-245.

16. Lundstrdm JMC. Serum Immunoglobulina and autoantibodie in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg. 1985; -14: -259-68.
17. Scully C. Serum IgG, IgA, IgM, IgD and IgE in lichen planus: no evidence for a humoral immunodeficiency. Clin Exp Dermatol. 1982 Mar;7:163-70.
18. Griffith M, Kaufman HS, Silverman SJr. Studies on Oral Lichen Planus: Serum Immuno-globulins and Complement. J Dent Res. 1974;-53:-623–6.
19. K Rajiv Gupta, Vijay Kumar, Sardari Lal, Ra Sharma. Serum immunoglobulin levels in lichen planus. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 1994;60:146-8.
20. Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983;55:47-51.
21. Albanidou-Farmaki E, Kayavis I, Sideropoulos I, Papanayiotou P, Polymenidis Z. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM, and oral lichen planus. Stomatologia (Athenai). 1990;47:114-20.
22. Gandolfo S, Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Cascio G. Humoral immunological parameters in Italian patients with oral lichen planus. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol. 1994;37:71-7.
23. Stankler L. Deficiency of circulating IgA and IgM in adult patients with lichen planus. Br J Dermatol. 1975; 93: 25-7.
24. Jacyk WK, Greenwood BM. Serum immunoglobulins in Nigerian patients with lichen planus. Clin Exp Dermatol. 1978 ;3:83-4.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime : Matea Ćurčija

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 24.02.1992. godine, Split

Adresa stanovanja: Odeska 15, Split

E-mail : matea.curcija@gmail.com

Izobrazba:

- 1998.-2006. Osnovna škola Mertojak, Split
- 2006.-2010. Prva gimnazija, Split
- 2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Studij dentalne medicine

Materinski jezik : Hrvatski

Ostali jezici : Engleski jezik, Talijanski jezik

Aktivnosti i priznanja:

- Aktivna sudionica prvog kongresa studenata Dentalne medicine s međunarodnim sudjelovanjem u Rijeci, prosinac 2013. godine na temu: „Koncentracija IL-6 u slini bolesnika s oralnim lichen planusom“ pod mentorstvom prof.prim.dr.sc. Dolores Biočina- Lukenda.

- Aktivna sudionica za list studenata studija Dentalne medicine u Splitu pod nazivom „DentiSt“ sa stručnim člankom „Principi liječenja i načini cijeljenja frakture korijena zuba“.

- Pasivni sudionik na raznim kongresima poput „Dentexa“ u Zagrebu, „Stomatologija danas“ u Splitu, „Ljepota i estetika“ u Šibeniku.

- Demonstrator na studentskim vježbama iz predmeta „Fiksna protetika“.