

# Terapijske mogućnosti u liječenju oralnog lihena planusa

---

Vindiš, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:212213>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-14**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ema Vindiš

# **TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU ORALNOG LIHENA PLANUSA**

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu medicinu.

Voditeljica rada: doc. dr. sc. Ana Andabak Rogulj, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Valerija Gotić, profesor hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Melita Kovačev, mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 37 stranica

2 tablice

4 slike

CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskoga rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracijama koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenoga preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila potpora tijekom cijeloga mog obrazovanja i bez koje ne bih bila danas ovdje. Hvala vam na strpljenju, razumijevanju i potpori kad je bila najviše potrebna.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi studiranje još dodatno obogatili.

Također, zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ani Andabak Rogulj na pomoći te stručnim savjetima prilikom izrade diplomskog rada.

## **Terapijske mogućnosti u liječenju oralnog lihena planusa**

### **Sažetak**

Oralni lihen planus (OLP) je kronična upalna bolest sluznice usne šupljine nepoznate etiologije. Najčešće je zahvaćena obrazna sluznica obostrano, i nešto rjeđe jezik, gingiva, nepce, usnice i dno usne šupljine. Promjene OLP-a variraju u kliničkoj slici od retikularnog oblika koji je u najvećem broju slučajeva asimptomatski, do atrofično-erozivnog oblika kojeg prate simptomi pečenja i boli te otežano uzimanje hrane. S obzirom na činjenicu da je OLP bolest nepoznate etiologije, liječenje je simptomatsko i podrazumijeva suzbijanje znakova i simptoma bolesti te se u tu svrhu koriste razni topikalni i sustavni lijekovi. Kao prva linija terapije u liječenju simptomatskog OLP-a koriste se topikalni kortikosteroidi, dok se za liječenje tvrdokornih lezija koje ne odgovaraju na lokalno liječenje koriste sistemski kortikosteroidi. Međutim, nedostatak uvjerljivih dokaza o učinkovitosti dosadašnjih terapija, uključujući i topikalne kortikosteroide, i brojne nuspojave koje se javljaju, u posljednjih nekoliko godina, rezultiralo je pojavljivanjem i razvojem novih terapija. Samo neke od spomenutih terapija su takrolimus, efalizumab, dapson, interferon, retinoična kiselina, fotokemoterapija psoralenom i ultraljubičastim A zrakama (PUVA), aloe vera, antimalarici, antibiotici i mnogi drugi. Navedene terapije samo dijelom zadovoljavaju svojstva djelotvornosti i sigurnosti primjene, što opravdava kontinuirano traženje i ispitivanje novih metoda liječenja.

**Ključne riječi:** oralni lihen planus; kortikosteroidi; liječenje; nuspojave

## **Therapeutic options for the treatment of oral lichen planus**

### **Summary**

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of the mucose membrane of the mouth of an unknown etiology. The most commonly affected part is buccal mucosa bilaterally, less commonly tongue, gingiva, palate, lips and the bottom of oral cavity. Changes in OLPs vary in clinical features from reticular form that is in most cases asymptomatic, to atrophic-erosive one, accompanied by symptoms of burns and pain followed by difficulties in food intake. Given the fact that the OLP is a disease of unknown etiology, the treatment is symptomatic and involves suppression of signs and symptoms of the disease using various topical and systemic drugs for that purpose. The first line of therapy for the treatment of symptomatic OLPs are topical corticosteroids, while systemic corticosteroids are used for the treatment of persisting lesions that do not respond to local treatment. However, lack of convincing evidence of the efficacy of previous therapies, including topical corticosteroids, and numerous side effects that have occurred over recent years have resulted in the emergence and development of new therapies. Only some of the therapies mentioned are tacrolimus, efalizumab, dapson, interferon, retinoic acid, photochemotherapy with psoralen and ultraviolet A rays (PUVA), aloe vera, antimalarials, antibiotics and many others. These therapies only partially meet the properties of efficacy and safety of use, justifying the continuous search and testing of new treatment methods.

**Key words:** oral lichen planus; corticosteroids; therapy; side effects

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ORALNI LIHEN PLANUS .....	4
2.1 Klinička obilježja.....	5
2.2 Dijagnoza.....	8
2.2.1 Patohistološki nalaz.....	8
2.2.2 Diferencijalna dijagnoza .....	9
2.2.3 Lihenoidna reakcija .....	9
3. LIJEČENJE ORALNOG LIHENA PLANUSA .....	10
3.1. Kortikosteroidi .....	12
3.1.1. Djelovanje kortikosteroida .....	13
3.1.2. Topikalna primjena kortikosteroida.....	13
3.1.3. Sistemska primjena kortikosteroida.....	15
3.1.3.1 Interakcije s drugim lijekovima.....	15
3.1.3.2. Nuspojave.....	15
3.1.3.3. Adrenalna kriza .....	16
3.2. Imunosupresivi .....	16
3.2.1. Ciklosporin .....	16
3.2.2. Takrolimus i pimekrolimus .....	17
3.2.3. Azatioprin .....	17
3.3. Retionidi .....	17
3.4. Ostale terapijske metode liječenja OLP-a .....	18
3.4.1. Dapson .....	18
3.4.2. Amleksanoks .....	18
3.4.3. Aloe vera.....	19
3.4.4. Antimalarici .....	19
3.4.5. Hijaluronska kiselina .....	19
3.4.6. Efalizumab.....	19

3.4.7. Antibiotici .....	20
3.4.8. Glicirizin .....	20
3.4.9. Interferon .....	20
3.4.10. Levamisol .....	20
3.4.11. Mesalazin.....	20
3.4.12. Talidomid.....	21
3.4.13. BCG-PSN .....	21
3.4.14. Enoksaparin .....	21
3.4.15. Fotokemoterapija psoralenom i ultraljubičastim A zrakama (PUVA) .....	21
3.4.16. Laser .....	22
3.4.17. Kirurške metode .....	22
4. RASPRAVA.....	23
5. ZAKLJUČAK .....	26
6. LITERATURA .....	28
7. ŽIVOTOPIS .....	36



## **Popis kratica**

AZA – azatioprin

BCG-PSN – bacillus Calmette-Guerin polisaharidna nukleinska kiselina

CSA – ciklosporin

FK-506 – takrolimus

GVHD – graft versus host disease

HA – hijaluronska kiselina

HCV – hepatitis C virus

OLP – oralni lihen planus

PUVA – fotokemoterapija psoralenom i ultraljubičastim A zrakama

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

## **1. UVOD**

Lihen planus je kronična upalna bolest kože i sluznice nepoznate etiologije. Promjene lihen planusa koje zahvaćaju sluznicu usne šupljine nazivaju se oralni lihen planus (OLP). Javlja se u srednjoj životnoj dobi s povećanom incidencijom kod ženskog spola. Najčešća lokalizacija kožnog lihena su fleksorne strane podlaktice i šake na kojima se javlja u obliku ljubičastih papula. Lezije lihena na koži su samoograničavajuće i traju manje od godinu dana, dok su lezije na sluznici usne šupljine kronične i prolaze kroz brojne faze remisije i egzacerbacije. Osim promjena na koži i sluznici usne šupljine, promjene karakteristične za LP mogu se pojaviti i na noktima, sluznici jednjaka, u folikulu dlake, i genitalijama (1).

Klinički, OLP ima veliki spektar oblika u kojima se pojavljuje i to od retikularnog, asimptomatskog oblika do erozivnog, koji uzrokuje bol i nelagodu u usnoj šupljini. Kliničke i mikroskopske promjene konzistentne s OLP-om pojavljuju se kao reakcija na različite čimbenike i nazivaju se lihenoidna reakcija. Među najčešće uzročnike lihenoidne reakcije navode se stomatološki materijali i lijekovi. Po uklanjanju istih, uglavnom dolazi do povlačenja promjena na sluznici usne šupljine (2-4).

Svjetska zdravstvena organizacija kategorizirala je OLP kao prekanceroznu leziju (5). U dosadašnjim studijama stopa maligne transformacije tijekom petogodišnjeg razdoblja iznosila je 0.5 – 2% (6).

Promjene u usnoj šupljini liječe se u akutnoj fazi bolesti, odnosno kada postoji upala i/ili diskontinuitet epitela praćen simptomima boli i nelagode. Najčešće korišteni lijekovi su topikalni kortikosteroidi. Osim topikalne primjene, u težim slučajevima mogu se primijeniti i sistemski kortikosteroidi, te perilezijska instilacija kortikosteroida. Kod sistemske primjene kortikosteroida potreban je oprez zbog brojnih ozbiljnih nuspojava kad se oni primjenjuju kroz duži vremenski period i u velikim dozama. Retionoidi i imunosupresivi su lijekovi koji se uz kortikosteroide najčešće koriste u liječenju OLP-a, ali uz oprez zbog brojnih nuspojava i čestih recidiva.

U posljednjih nekoliko godina pojavljuju se nove terapijske metode poput dapsona, antimalarika, interferona, fotokemoterapije te brojnih drugih, međutim uz ograničenu primjenu i učinkovitost, stoga su potrebna dodatna klinička ispitivanja (7).

Svrha rada je prikazati dosadašnje terapijske mogućnosti u liječenju OLP-a te dobiti uvid u njihovu djelotvornost i sigurnost primjene u liječenju lezija OLP-a.

## **2. ORALNI LIHEN PLANUS**

OLP je kronična upalna bolest koja zahvaća sluznicu usne šupljine. Nepoznate je etiologije s prevalencijom od 0,1-4 % te se češće javlja kod žena srednje i starije životne dobi (7).

U etiologiji nastanka oralnog lihena navode se brojni etiološki čimbenici ali nedostaju dokazi kojima bi se sa sigurnošću mogla utvrditi povezanost određenog čimbenika/triggera i nastanka OLP. U literaturi se tako spominje povezanost OLP-a i bolesti jetre, dijabetesa, zatim stres, crijevne bolesti. Pravi je uzrok OLP-a do danas još uvijek nepoznat, međutim novija literatura objavljena posljednjih godina ističe imunopatogenetsku osnovu. Povezanost OLP-a i imunskog sustava očituje se u prisutnosti gustog mononuklearnog inflamatornog staničnog infiltrata u gornjem dijelu lamine proprije i povećanom broju imunoregulacijskih stanica koje se nalaze u tkivu lezija OLP-a (8). Danas je najšire prihvaćena Boisnicova hipoteza o OLP-u kao stanicama posredovanoj autoimunskoj bolesti čiji je nastanak potaknut antigenskom transformacijom površine stanica bazalnog sloja epitela (9,10). OLP se može pojaviti i u sklopu nekih drugih autoimunih bolesti kao što je reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, autoimuni hepatitis, sarkoidoza, skleroderma (1).

## 2.1 Klinička obilježja

Promjene u sklopu OLP-a mogu se pojaviti bilo gdje na sluznici usne šupljine iako postoje određena područja gdje se promjene javljaju češće kao što je bukalna sluznica. Osim na obraznoj sluznici promjene se nešto rjeđe javljaju na jeziku, gingivi, nepcu, usnicama i dnu usne šupljine (7).

Temeljem kliničke slike OLP je moguće klasificirati u dva glavna tipa: retikularni i atrofično-erozivni OLP. U odnosu na razinu oralne sluznice, moguće je razlikovati:

- Lichen ruber planus – 80% (u nivou oralne sluznice),
- Lichen ruber erosivus – 18% (ispod nivoa oralne sluznice),
- Lichen ruber bullosus – 2% (iznad nivoa oralne sluznice) (11).

Lichen ruber planus najčešći je oblik oralne bolesti koji pokazuje više morfoloških različitosti, pa tako razlikujemo retikularni, papularni (Slika 1), anularni, atrofični i plakozni (Slika 2) oblik. Retikularni oblik podrazumijeva pojavu bjelkastih, blago izdignutih tankih pruga koje se nazivaju Wickhamove strije i čine glavno kliničko obilježje OLP-a. Iste mogu biti

raspoređene u obliku čipke ili mrežice i prstenastih lezija. Jače kertonizirana područja pojavljuju se u obliku papula ili plakova koji najčešće zahvaćaju jezik, iako se mogu pojaviti bilo gdje na sluznici usne šupljine. Retikularni OLP (Slika 3) često je bezbolna i asimptomatična lezija, za razliku od erozivnog (Slika 4) i buloznog OLP-a koji prate simptomi pečenja i boli kao i otežano uzimanje hrane. Atrofični OLP karakterizira pojava područja istanjenog eritematoznog epitela koji vrlo često ulcerira i prelazi u erozivni oblik. Bulozni lichen planus rijedak je oblik bolesti s obzirom da bule vrlo brzo pucaju ostavljajući za sobom erozije (12,13). OLP se vrlo često pojavljuje na gingivi u obliku deskvamativnog gingivitisa koji se očituje ljuštenjem površinskog sloja epitela i pojavom crvenila. Gotovo uvijek prisutne su i hiperkeratotične promjene koje olakšavaju postavljanje dijagnoze s obzirom da pojava deskvamativnog gingivitisa nije patognomonična za OLP (14).



Slika 1. Oralni lichen planus – papularni oblik. Izvor: arhiva Zavoda za oralnu medicinu, ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Andabak Rogulj



Slika 2. Oralni lihen planus - plakozni oblik. Izvor: arhiva Zavoda za oralnu medicinu, ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Andabak Rogulj



Slika 3. Oralni lihen planus - retikularni oblik. Izvor: arhiva Zavoda za oralnu medicinu, ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Andabak Rogulj





Slika 4. Oralni lihen planus - erozivni oblik. Izvor: arhiva Zavoda za oralnu medicinu, ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Andabak Rogulj

## **2.2 Dijagnoza**

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog nalaza i histopatološke analize lezije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) (1).

### **2.2.1 Patohistološki nalaz**

Karakteristike patohistološkog nalaza tkiva OLP-a su:

- hiperkeratoza,
- hiperparakeratoza,
- zadebljanje stratum granulozuma,
- akantozna spinoznog sloja,
- vakuolarna degeneracija bazalnog sloja stanica i bazalne membrane,
- izdanci lamine proprije prema epitelu nalik “zupcima pile” posljedica su destrukcije epitelijalno-vezivnog spoja,

- subepitelni vrpčasti gusti T-stanični limfocitni infiltrate (CD4 i CD8) u gornjoj lamini propriji,
- povećani broj intraepitelnih T-stanica,
- normalna epitelijalna maturacija,
- koloidna tjelešca – eozinofilne homogene kuglice u donjem sloju epitela i u lamini propriji koje nastaju degeneracijom i preranom staničnom smrću bazalnih keratinocita (15,16).

Osim histopatološke analize biopsijskog uzorka oralne sluznice ponekad je potrebno učiniti i imunohistokemijsku i imunofluorescentnu analizu tkiva (17,18). Imunohistokemijskom analizom unutar epitela vidljiv je povećan broj Langerhansovih stanica koje vjerojatno procesiraju i prezentiraju antigene limfocitima T (19). Direktnom imunofluorescentnom pretragom u 90 – 100 % slučajeva vidljiv je fibrinogen u zoni bazalne membrane (12,20), kao i depoziti IgM protutijela (21).

### **2.2.2 Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti niz drugih lichenovih sličnih lezija poput lezija uzrokovanih lijekovima, kontaktnu preosjetljivost na živu, leukoplakiju, vulgarni pemfigus i pemfigoid sluznice, reakciju presatka protiv domaćina (engl. GVHD), oralne promjene kod diskoidnog i sistemnog lupusa i linearnu IgA bolest (1,22,23).

### **2.2.3 Lihenoidna reakcija**

Kliničke i mikroskopske promjene konzistentne s OLP-om pojavljuju se kao reakcija na različite čimbenike i nazivaju se lihenoidna reakcija. Klinička slika OLP-a i lihenoidne reakcije može biti jako slična, što predstavlja određene poteškoće u samoj dijagnozi. Najčešći uzročnik lihenoidne reakcije su lijekovi i dentalni materijali. Po uklanjanju istih, uglavnom dolazi do povlačenja promjena na sluznici usne šupljine (22).

### **3. LIJEČENJE ORALNOG LIHENA PLANUS-a**

S obzirom da je OLP bolest nepoznate etiologije, liječenje je simptomatsko i podrazumijeva suzbijanje znakova i simptoma bolesti te se u tu svrhu koriste razni topikalni i sustavni lijekovi.

Potentni topikalni kortikosteroidi prihvaćeni su kao prva linija liječenja, međutim ne postoje čvrsti znanstveni dokazi koji bi potkrijepili navedenu činjenicu. Nedostatak uvjerljivih dokaza o učinkovitosti dosadašnjih terapija, uključujući i topikalne kortikosteroide koji su prihvaćeni kao prva linija liječenja OLP-a, zabilježen je u Cochrane sistematskom pregledu (24). Kao razlog tome, autori navode nedostatak kvalitetnih, dobro kontroliranih studija, te mali broj ispitanika uključenih u iste.

Danas većina liječnika koristi topikalno ili perilezijski primijenjene kortikosteroide kao prvu liniju terapije u liječenju erozivnog oblika OLP-a (25). Međutim, ne postoji kliničko usuglašavanje kada je riječ o drugoj liniji terapije, iako se kratkotrajna primjena sistemskih kortikosteroida koristi za brzu kontrolu znakova i simptoma bolesti, odnosno za liječenje tvrdokornih lezija koje ne odgovaraju na topikalnu steroidnu terapiju (24). U posljednjih nekoliko godina navedena problematika svakako je rezultirala pojavljivanjem i razvojem novih terapija, kao što je takrolimus (26) i efalizumab (27).

S obzirom da erozivni oblik OLP-a uzrokuje neugodne simptome boli, a time i ograničava kvalitetu života bolesnika, cilj je liječenja upotreba najučinkovitijeg terapijskog pripravka. Današnje terapijske mogućnosti u liječenju OLP-a prikazane su u Tablici 1 (7).

Tablica 1. Terapijske mogućnosti u liječenju OLP-a.

Kortikosteroidi	Retinoidi	Imunosupresivi	Ostali lijekovi
<p><u>Topikalni:</u> betametazon fosfat, klobetazol propionat, flucinolon acetonid, flucinonid, flutikazon propionat, hidrokortizon hemisukcinat, triamcinolone acetonid</p> <p><u>Sistemiški:</u> prednizon, metilprednizolon</p>	<p><u>Topikalni:</u> fenretinid, izotretinoin, tazaroten, tretinoin</p> <p><u>Sistemiški:</u> acitretin, etretinat, izotretinoin, temaroten, tretinoin</p>	<p>azatioprin, ciklosporin, pimekrolimus, takrolimus</p>	<p>amfotericin A, baziliksimumab, dietilditiokarbamat, dapson, doksiciklin, enoksaparin, glicirizin, grizeofulvin, hidroksiklorokin sulfat, interferon, levamisol, magnetska terapija, mesalazin, fenitoin, fotofereza, psihoterapija, PUVA, refleksoterapija, kirurgija, talidomid, aloe vera, amleksanoks, alefacept, efalizumab, sulodeksid</p>

### 3.1. Kortikosteroidi

Kora nadbubrežne žlijezde sintetizira 3 skupine hormona, a to su mineralokortikoidi, glukokortikoidi i androgene-estrogene. Lučenje hormona kore nadbubrežne žlijezde je pod utjecajem hormona adenohipofize – kortikotropina (ACTH), a njegovo lučenje kontrolira hipotalamus preko kortikoliberina (CRH). Tako se dobije hipotalamično-hipofizna-adrenalna kontrola lučenja hormona. Sintetski kortikosteroidi su proizvedeni na temelju kemijske strukture glukokortikoida hidrokortizona (kortizol). Kortizol kao glavni predstavnik glukokortikoida ima svoje djelovanje na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti te protuupalno i imunosupresivno djelovanje (28).

### **3.1.1. Djelovanje kortikosteroida**

Najznačajnije djelovanje glukokortikoida je povećanje slobodne energije u tijelu u obliku glukoze putem glukoneogeneze u stresnim situacijama (28).

Na metabolizam:

- glukoneogenezom povećavaju količinu slobodne glukoze u tijelu,
- antianaboličko i kataboličko djelovanje na metabolizam bjelančevina,
- lipolitičko djelovanje i preraspodjela masti u tijelu.

Protuupalno:

- inhibicija aktivacije fosfolipaze A i posljedični izostanak sinteze arahidonske kiseline, prostaglandina i leukotriena što dovodi do stabilizacije membrane lizosoma, izostanka migracije leukocita i makrofaga, inhibicije proliferacije fibroblasta

Imunosupresivno:

- smanjenje reakcije organizma na reakciju antigen-protutijelo, smanjenje količine imunoglobulina, smanjenje broja limfocita te količine imunoglobulina, kočenje aktivnosti makrofaga (28).

Osim kao supstitucijska terapija kod insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde, kortikosteroidi se mogu primjeniti i kod različitih upalnih bolesti nepoznate etiologije (reumatske bolesti, lupus, sarkoidoza...), težih alergijskih bolesti te u stomatologiji za liječenje lezija sluznice različite etiologije (OLP, pemfigus, traumatski ulkus...) (28).

### **3.1.2. Topikalna primjena kortikosteroida**

U liječenju OLP-a danas se najčešće koriste topikalni steroidni pripravci u obliku masti, gela, kreme, adhezivne paste, otopine za ispiranje i spreja za usnu šupljinu. U najvećem broju slučajeva lezije OLP-a mogu se kontrolirati topikalnim visokopotentnim steroidnim pripravcima, za koje je dokazana vrlo visoka djelotvornost i manja učestalost nuspojava negoli primjenom sistemskih kortikosteroida. Topikalni kortikosteroidi mogu se podijeliti prema potentnosti što je prikazano u tablici (29).

Tablica 2. Podjela topikalnih steroidnih pripravaka po potentnosti.

Nisko potentni kortikosteroidi	1% hidrokortizon acetat 0.05% alklometazon dipropionat 0.25% metilprednizolon acetat
Srednje potentni kortikosteroidi	0.05% klobetazon butirat 0.1% hidrokortizon butirat 0.5% fluokortolon pivalat
Visoko potentni kortikosteroidi	0.025% beklometazon dipropionat 0.05% betametazon dipropionat 0.025% betametazon benzoat 0.1% betametazon valerat 0.1% diflukortolon valerat 0.025% flucinolon acetonid 0.05% flutikazon propionat 0.05% flucinonid
Vrlo visoko potentni kortikosteroidi	0.05% klobetazol propionat 0.3% diflukortolon valerat 0.01% halcinonid

Triamcinolon acetonid je topikalni kortikosteroid koji se koristi u obliku adhezivne paste, pastila ili oralne suspenzije u terapiji OLP-a (30). Otopine betametazon dinatrijevog fosfata i klobetazon propionata se uspješno primjenjuju u terapiji difuznog oblika OLP-a uz povećanu mogućnost sistemske apsorpcije te komplikacija izazvanih supresijom nadbubrežne žlijezde (31).

Betametazon valerat, klobetazol, flucinonid acetonid, flucinonid i triamcinolon acetonid u obliku adhezivne paste često se koriste u liječenju OLP-a (30,32-35) dok se Flutikazon propionat primjenjuje u kratkotrajnom liječenju zbog manje tolerancije (36). 0.05 %-tni flucinonid i 0.5 % flucinolon acetonid su preparati koji se primjenjuju kod težih, tvrdokornih slučajeva koji ne reagiraju uspješno na terapiju (30,35) te visoko potentni klobetazon sa svojim vrlo učinkovitim djelovanjem i u održavanju remisije bolesti (33,37). Kod visoko potentnih topikalno apliciranih kortikosteroida u liječenju kožnih postoji mogućnost sistemske apsorpcije i adrenalne supresije (38,39), međutim kod 0.05% flucinonida, 0.1 % flucinolon acetonida i 0.05% klobetazola nisu uočene nuspojave uzrokovane sistemskom apsorpcijom prilikom dugotrajne primjene (30,33,37,40). Oralna kandidijalna infekcija predstavlja najčešću nuspojavu kod topikalne primjene kortikosteroida, a može se prevenirati primjenom antimikotika i klorheksidinskih otopina za ispiranje usta (30,35,37).

Intralezijskom primjenom se na brzi način dobiva poželjni terapijski učinak, međutim prisutnost boli i nelagode te mogućnošću razvoja atrofije na mjestu primjene smanjuju popularnost njezine primjene (41).

Topikalna terapija je indicirana kod izoliranih lezija uz minimalnu mogućnost sistemske apsorpcije te nepoželjnog djelovanja na nadbubrežnu žlijezdu. Pregledom literature, se osim lokalnih nuspojava u vidu kandidijaze i atrofije (41), mogu pronaći podatci o nuspojavama koje se povezuju s sustavnom apsorpcijom (hirzutizam, mjesečasto lice između 4.-6. tjedna topikalne terapije) (31). Ostale nuspojave koje se pojavljuju rjeđe su osjećaj suhih usta, lošeg okusa i mirisa, otečenih usana, mučnine (36), 2 slučaja vlasate leukoplakije u imunokompetentnih pacijenata (37), reakcija preosjetljivosti oralne sluznice (42), hemoragijske efuzije na koži i sluznici tijekom primjene 0,05% otopine klobetazon propionata (43) te jatrogeni Cushingov sindrom u pacijenata s OLP i pemfigoidom uz terapiju 0,05% klobetazol propionatom (44).

### **3.1.3. Sistemska primjena kortikosteroida**

Sistemske kortikosteroidi smatraju se najučinkovitijima u liječenju pacijenata s difuznim erozivnim OLP-om, u pacijenata čija bolest ne reagira na topikalne steroidne pripravke, kao i u bolesnika sa mukokutanom oblikom bolesti. U tu svrhu ordiniraju se metilprednizolon i prednizon u dozama od 1,5-2 mg/kg/ dnevno uz postupno snižavanje doze nakon kliničkog poboljšanja. Sistemska primjena kortikosteroida ima značajno ozbiljnije i češće nuspojave od topikalnih preparata stoga je potreban oprez prilikom ordiniranja istih (7,45,46).

#### **3.1.3.1 Interakcije s drugim lijekovima**

U literaturi su opisani slučajevi interakcije između oralni antikoagulansa i kortikosteroida s posljedičnim smanjenim učinkom samih antikoagulansa ali mehanizam interakcije je još uvijek nepoznat. Kortikosteroidi mogu umanjiti učinak oralnih antidijabetika. Krvarenje u probavnom sustavu može biti izazvano istodobnom primjenom kortikosteroida sa salicilatima i ostalim NES-analgeticima, a kod osoba na terapiji diureticima se povećava mogućnost hipokalijemije. Barbiturati, fenitoin, rifampicin koji se ubrajaju u induktore mikrosomalnih enzima jetre mogu smanjit djelovanje kortikosteroida i do izostanka terapijskog učinka (28).

#### **3.1.3.2. Nuspojave**

Sa sistemskom primjenom kortikosteroida povezuju se brojne ozbiljne nuspojave, a koliko će one biti izražene ovisi o dozi i trajanju terapije. Najozbiljnija komplikacija koja nastaje zbog supresije nadbubrežne žlijezde uzrokovane kortikosteroidima je adrenalna kriza. Osim



adrenalne krize, sistemska primjena kortikosteroida ima i brojne druge nuspojave od kojih je najznačajniji ijtrogeni Cushingov sindrom za koji je karakteristična retencija natrija i vode, hipokalijemija, hiperlipidemija, pretilost središnjeg dijela tijela, mjesečasto lice. Osim toga javlja se i osteoporoza, hiperglikemija i dijabetes, hipertenzija, glaukom i katarakta, atrofične promjene kože uz purpuru, usporeno cijeljenje rana, sklonost modricama, gastritis, ulkus, katabolično djelovanje na skeletne mišiće i gubitak mišiće mase, imunosupresija, psihijatrijski simptomi (22).

### **3.1.3.3. Adrenalna kriza**

Dugotrajna primjena sistemskih kortikosteroida uzrokuje supresiju nadbubrežne žlijezde koja vodi u po život opasno stanje nazvano adrenalna kriza koju karakterizira nemogućnost normalnog odgovora organizma na stresne situacije. Takvo stanje obilježeno je padom krvnog tlaka, mučninom, kardiovaskularnim kolapsom, moždanim udarom, komom i u najgorem slučaju smrću (22,28).

## **3.2. Imunosupresivi**

Imunosupresivi su lijekovi koji inhibiraju proliferaciju i funkciju limfocita T te dovode do smanjenja imunološkog odgovora organizma. U liječenju OLP-a koriste se ciklosporin, azatioprin, takrolimus i pimekrolimus. Iako su mnoge studije potvrdile učinkovitost imunosupresiva u liječenju OLP-a, važno je naglasiti i njihove nepoželjne učinke poput lošeg okusa, peckanja nakon prve aplikacije, nefrotoksičnosti, hipertenzije te visoke cijene samog pripravka (28,47-50).

### **3.2.1. Ciklosporin**

Ciklosporin (CSA) je makrolidni imunosupresiv koji je prvenstveno indiciran za prevenciju odbacivanja presatka s ciljem redukcije imunološkog sustava pacijenta. CSA reverzibilno i specifično suprimira aktivnost T-limfocita. CSA vezivanjem za unutarstanični protein ciklofilin, koji se nalazi u limfocitima, stvara kompleks CSA-ciklofilin koji nadalje inhibira kalcineurin. Kalcineurin je protein koji u normalnim uvjetima inducira transkripciju interleukina IL-2 a njegovom inhibicijom je smanjena količina IL-2 uz smanjenje funkciju T-limfocita. CSA, uz takrolimus i pimekrolimus, se naziva još i kalcineurinskim inhibitorom.

Zbog svog djelovanja se koristi u terapiji tvrdokornih slučajeva OLP-a u obliku tekućina za ispiranje usta (100 mg po ml, 2x dnevno) ili topikalno u adhezivnoj pasti. Njegovi nedostaci su visoka cijena, hidrofobnost i neugodan okus te ciklosporinom inducirana hiperplazija gingive (22,51).

### **3.2.2. Takrolimus i pimekrolimus**

Takrolimus (FK-506) je makrolidni imunosupresiv iz skupine inhibitora kalcineurina i koristi se za sprječavanje odbacivanja organa. Svoje djelovanje postiže inhibicijom kalcineurina kroz interakciju s unutarstaničnim proteinom koji veže FK-506. Dolazi do izostanka aktivacije T-limfocita odnosno do njihove inhibicije. U usporedbi za CSA, takrolimus ima veći kapacitet penetracije kroz mukozu i 10 - 100 puta veću potentnost.

U terapiji OLP-a se primjenjuje topikalno u koncentraciji od 0,1% na zahvaćeno područje 2x dnevno. Pokazao se učinkovitim u liječenju erozivnog OLP-a uz određene nuspojave u obliku pečenja sluznice i relapsa unutar 12 mjeseci od prekida terapije. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA -food and drug administration) je uvrstila takrolimus i pimekrolimus u grupu lijekova, nazvanu "Black Box", s upozorenjem na moguće postojanje povećanog rizika za nastanak planocelularnog karcinoma i limfoma.

Pimekrolimus, imunosupresiv iz skupine kalcineurinskih inhibitora, ima slično djelovanje kao takrolimus. Primjenjuje se topikalno u koncentraciji od 1% u terapiji OLP (22,51-53).

### **3.2.3. Azatioprin**

Azatioprin (AZA) je antimetabolit koji remeti sintezu purina i dovodi do smanjene proliferacije T i B-limfocita. Uz imunosupresivno djelovanje ima i značajna protuupalna svojstva. Primjenjuje se u generaliziranim slučajevima, sistemno i uz veliki oprez zbog brojnih ozbiljnih nuspojava kao što je supresija koštane srži, pancitopenija i disfunkcija jetara (22, 54).

### **3.3. Retionidi**

Retinoidi su metaboliti vitamina A (retinol) i u terapiji OLP-om se primjenjuju topikalno i sistemski. U tijelu su inače potrebni za normalan rast i proliferaciju epitelnih stanica, a u slučaju manjka dolazi do keratinizacije epitelnih stanica u usnoj šupljini. Retinoidi svojim

djelovanjem mogu regulirati rast i diferencijaciju epitelnih stanica – imaju antikeratinizirajuće djelovanje i imunomodulatorski efekt. Najčešće korišteni topikalni retinoidi su tretinoin, izotretinoin i fenretinid u obliku gela (0,1%) koji brzo dovode do smanjenja retikularnih i pločastih lezija, ali i recidiva nakon prekida terapije.

Od sistemskih retinoida najzastupljeniji su etretinat, ezotretinoin i tretinoin, a njihova primjena u terapiji OLP-a je ograničena zbog brojnih nuspojava kao što su pojava heilitisa, oštećenje jetre i teratogenog učinka. Novi lijek za sistemnu primjenu, temaroten, se pokazao učinkovit u liječenju OLP-a uz smanjeni broj nuspojava što otvara dodatne mogućnosti u njegovoj primjeni uz potrebna dodatna klinička ispitivanja (22,51,55).

Zbog brojnih nuspojava i čestih recidiva po završetku liječenja, retinoidi se preporučuju kao dodatna terapija u liječenju OLP-a (7).

### **3.4. Ostale terapijske metode liječenja OLP-a**

#### **3.4.1. Dapson**

Dapson je antibakterijski pripravak koji inhibira sintezu bakterijske dihidrofolne kiseline. Koristi se u dermatologiji u terapiji kožnih bolesti i pokazuje protuupalno djelovanje. U terapiji OLP-a se primjenjuje sistemski kod jakih, rezistentnih slučajeva uz brojne nuspojave kao što su hemoliza i reakcija preosjetljivosti. Osobe s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze imaju povećan rizik za nastanak hemolitičke anemije ili methemoglobinemije što ukazuje potrebu za povećanim oprezom kod primjene dapsona. Reakcija preosjetljivosti na dapson je česta i naziva se "Dapson reaction" sa pojavom vrućice, osipa i žutice unutar prvih 6 tjedana primjene lijeka. Zbog nuspojava dapson ne predstavlja lijek izbora u terapiji OLP-a, ali se može koristiti kod rezistentnih slučajeva uz povećan oprez (51).

#### **3.4.2. Amleksanoks**

Amleksanoks je topikalni protuupalni lijek koji se koristi u terapiji rekurentnog aftoznog stomatitisa kao pasta koja sadržava 5% amleksanoks. Svojom djelovanjem inhibira formaciju i otpuštanje histamina, TNF-alfa i leukotriena iz mastocita, neutrofila i mononuklearnih stanica. S obzirom da je objavljena samo jedna studija koja uspoređuje djelovanje amleksanoksa i deksametazona, sa približno sličnim učinkom, potrebna su dodatna klinička ispitivanja lijeka (56).

### **3.4.3. Aloe vera**

Alove vera je kaktusu slična biljka iz porodice Liliaceae. Spekter njezinog djelovanja uključuje protuupalno, antibakterijsko, antivirusno i protugljivično djelovanje. Postoji nekoliko istraživanja koja pokazuju smanjenje subjektivnih simptoma OLP-a nakon primjene aloe vere. Opisana je primjena aloe vere kod erozivnih lezija OLP-a u obliku 30 injekcija koje se tjedno apliciraju svaki drugi ili treći dan s pauzom nakon 10 injekcije i rezultiraju povlačenjem promjena (56,57).

### **3.4.4. Antimalarici**

Antimalarici su lijekovi koji se koriste u liječenju autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis i eritematozni lupus što je potaknulo mogućnost njihove primjene u liječenju OLP-a s obzirom na autoimunu komponentu bolesti. Hidroksiklorokin i klorokin su korišteni u terapiji OLP-a s ograničenim uspjehom i brojnim nuspojavama od kojih su najbrojnije lihenoidna reakcija, hematološke abnormalnosti i poremećaji vida. Kontraindikacije za sistemsku primjenu antimalarika su trudnoća, osobito prvo tromjesečje, oštećenja koštane srži, anemija, kronični hepatitis i ciroza jetre (54,57).

### **3.4.5. Hijaluronska kiselina**

Hijaluronska kiselina (HA) je linearni polimer glukuronske kiseline, koja je topikalnom primjenom u obliku 0,2% gela, u jednom istraživanju izazvala smanjenje erozivnih lezija OLP-a. Pretpostavlja se da HA formira zaštitni sloj na sluznici koji potiče cijeljenje i hidrataciju. S druge strane, ostala istraživanja nisu dokazala razliku između djelovanja HA i placeba što ukazuje na potrebu za dodatnim istraživanjima. (53,56).

### **3.4.6. Efalizumab**

Efalizumab je monoklonsko protutijelo koje se koristi u terapiji psorijaze zbog njegovog imunosupresivnog djelovanja. Istraživanje koje je uključivalo subkutanu primjenu efalizumaba tijekom 12 tjedana je pokazalo obećavajuće rezultate ali uz brojne nuspojave kao što su urtikarija, subkutani kožni lupus i stafilokokna infekcija kuka. Potreban je oprez prilikom primjene (27,51).

### **3.4.7. Antibiotici**

Provedena su istraživanja o mogućnosti liječenja erozivnog lihen primjenom velikih doza penicilina od 2,400.000 IU kroz 10-15 dana depo preparatima uz povoljne rezultate. Metronidazol se također pokazao djelotvoran napose kod erozivno-buloznog OLP-a ali s ograničenim uspjehom. Danas se antibiotici ne preporučuju za rutinsko liječenje OLP-a (7,57,58).

### **3.4.8. Glicirizin**

OLP se češće pojavljuje kod osoba s hepatitis C virusnom infekcijom (HCV) a glicirizin je lijek koji se zbog svog hepatoprotektivnog učinka koristi u liječenju bolesnika s kroničnom disfunkcijom jetre uzrokovanom HCV. Istraživanje provedeno na pacijentima s OLP-om uz HCV na intravenskoj terapiji glicirizinom pokazalo je djelotvornost glicirizina, međutim dodatne kliničke studije su potrebne kako bi se potvrdila navedena činjenica (7).

### **3.4.9. Interferon**

Topikalno apliciran gel koji sadrži beta-interferon i alfa-interferon je u nekoliko istraživanja pokazao povoljni učinak u terapiji erozivnog OLP-a. Istraživači su primijetili razvoj i egzacerbaciju OLP-a tijekom i nakon terapije interferonom alfa u pacijenata s HCV-om iako se on uspješno sistemski koristi u terapiji OLP-a u pacijenata sa i bez HCV infekcije (7).

### **3.4.10. Levamisol**

Levamisol je zbog svog imunomodulatornog djelovanja korišten u terapiji OLP-a. Istraživanje provedeno kombinacijom levamisola i kineskih ljekovitih bilja u terapiji OLP-a je pokazalo izvrsne rezultate. Isto tako kombinacija levamisola i niskih doza sistemskih kortikosteroida može pomoći u terapiji težih erozivnih oblika OLP-a uz potreban oprez jer levamisol može inducirati nastanak lihenoidne reakcije (7).

### **3.4.11. Mesalazin**

Mesalazin odnosno 5-aminosalicilna kiselina je relativno novi lijek koji se koristi u terapiji upalnih bolesti crijeva uz mogućnost njegove topikalne primjene u terapiji OLP-a. Isto kao i levamisol, može uzrokovati nastanak lihenoidne reakcije (7).

#### **3.4.12. Talidomid**

Talidomid je kontroverzni lijek, prepoznat kao teratogen koji uzrokuje deformitete udova tijekom trudnoće. Ponovna istraživanja su dokazala njegovo imunomodulatorno, protuupalno i anti-angiogeno djelovanje. Provedeno je jedno istraživanje gdje se uspoređuje djelovanje 1% paste talidomida i 0,043% paste deksametazona u terapiji erozivnog OLP-a uz nestanak lezija tijekom primjene i jednog i drugog preparata. Talidomid zbog svog teratogenog djelovanja i malog broja provedenih istraživanja ukazuje na potrebu za dodatnim detaljnim istraživanjima (56).

#### **3.4.13. BCG-PSN**

BCG-PSN je polisaharidna nukleinska kiselina podrijetlom iz Calmette-Guerin bacila koja pokazuje imunomodulatorni učinak. Jedna studija, koja je uspoređivala djelovanje intralezijske primjene BCG-PSN i intralezijske primjene kortikosteroida triamcinolone acetonid-a u terapiji erozivnog OLP, je postigla slične rezultate oba 2 preparata što otvara mogućnosti, uz potrebna dodatna istraživanja, za korištenje BCG-PSN u terapiji OLP (56, 59).

#### **3.4.14. Enoksaparin**

Enoksaparin je heparin niske molekularne težine koji u niskim dozama, osim antikoagulantnog djelovanja, inhibira aktivnost heparanaze iz T-limfocita što se pokazalo učinkovito u terapiji kožnog oblika lihena. To otvara mogućnosti, uz dodatna istraživanja, za terapiju oralnog oblika lihena (60).

#### **3.4.15. Fotokemoterapija psoralenom i ultraljubičastim A zrakama (PUVA)**

PUVA ili fotokemoterapija je kombinacija tretmana UVA zrakama uz lokalnu ili sistemnu primjenu 8-metoksipsoralena. Psoraleni se nalaze u brojnim biljkama i njihovom primjenom koža ili sluznica postane privremeno osjetljiva na UV zračenje. Istraživanja su pokazala učinkovitost PUVA terapije kod težih oblika OLP-a. Nuspojave koje se povezuju s PUVA terapijom su mučnina, vrtoglavica, okularni simptomi, glavobolja i parestezije uz opisani onkogeni potencijal (planocelularni karcinom) stoga se ne preporuča za konvencionalnu terapiju (7,61).

#### **3.4.16. Laser**

Opisano je više slučajeva liječenja OLP-a primjenom različitih lasera (Excimer, CO<sub>2</sub>, diodni). Liječenje OLP-a primjenom 308-nm Excimer laserom se pokazalo učinkovitim, bezbolnom i dobro toleriranim od strane pacijenata. CO<sub>2</sub> laser također je pokazao dobre rezultate u liječenju OLP-a koji ne reagira na kortikosteroidnu terapiju (62).

#### **3.4.17. Kirurške metode**

Kirurška ekscizija i kriokirurgija predstavljaju mogućnost terapije posebno kod lezija sa sumnjivom kliničkom slikom i prisutnom displazijom. Time se ujedno uz terapiju lezije omogućava i uzorak za patohistološku analizu (61). Nakon uklanjanja lezija kriokirurgijom čest je recidiv, kao i stvaranje novih lezija u ranama koje cijele i na ožiljcima, praćene jačim simptomima (63).

#### **4. RASPRAVA**



S obzirom na činjenicu da još uvijek nije poznat pokretač koji početno aktivira formiranje lezija OLP-a, ne čudi kako trenutno ne postoji idealno terapijsko sredstvo u liječenju istih. U literaturi sve ponuđene metode liječenja samo dijelom zadovoljavaju svojstva djelotvornosti i sigurnosti primjene, što opravdava kontinuirano traženje i ispitivanje novih pripravaka i metoda liječenja. Cilj svake terapije je olakšanje subjektivnih tegoba i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Terapija koja se koristi je simptomatska i rijetko dovodi do izlječenja bolesti zbog još uvijek nepoznate etiologije. Navedena činjenica svakako stvara određene poteškoće u odabiru terapije i ističe potrebu za novim istraživanjima koja će rezultirati novim, djelotvornijim lijekovima uz smanjenje nuspojava. Kortikosteroidi predstavljaju prvu liniju terapije u liječenju OLP-a, iako veliki broj lezija ne reagira na njihovu primjenu. Najzastupljenija je topikalna primjena pripravaka u obliku masti ili gela flucinonida i klobetazona kod solitarnih lezija, ograničenih na manje područje, dok veće difuzne lezije zahtijevaju pripravke u obliku tekućine za ispiranje ili spreja. Osim topikalne, kod tvrdokornih lezija i kod lezija koje ne reagiraju na topikalnu primjenu, preporučljiva je intra/perilezijska i sistemska primjena kortikosteroida. Nuspojave uz interakcije s drugim lijekovima uzrokovane primjenom kortikosteroida, koje su kod topikalne primjene minimalne, dolaze do svog izražaja kod sistemske primjene u vidu supresije nadbubrežne žlijezde, ijtrogenog Cushingovog sindroma, hipertenzije, hiperglikemije, te brojnih drugih (22,23,28).

Imunosupresivi, lijekovi koji se redovito koriste u svrhu imunosupresije nakon transplantacije, pronašli su svoju primjenu u terapiji OLP-a zbog autoimune komponente nastanka bolesti. Preparati koji su najzastupljeniji i imaju dokazano medikamentozno djelovanje su ciklosporin, takrolimus, pimekrolimus i azatioprin. Svi oni sa sobom nose i brojne ozbiljne nuspojave koje dovode do slabljenja obrambenih snaga organizma. U njihovoj primjeni potrebno je dobro razmotriti njihov pozitivan učinak u usporedbi s negativnim učinkom na organizam. Retinoidi, topikalno ili sistemski, pokazuju antikeratinizirajuće i imunomodulatorno djelovanje što se pokazalo korisno u terapiji OLP-a. Zbog brojnih nuspojava, kao i imunosupresivi, ne predstavljaju prvu liniju terapije, ali mogu poslužiti u vidu dodatne terapije (7,22,51,55).

Iz navedenog možemo zaključiti da kortikosteroidi, imunosupresivi i retinoidi ne predstavljaju idealno rješenje u terapiji OLP-a što je potaknulo novija istraživanja i potragu za novim, učinkovitijima mogućnostima terapije uz manji broj nuspojava. U tu svrhu se aktivno istražuju novi lijekovi a kod većine postoje ograničeni dokazi o njihovoj učinkovitosti, upitan

uspjeh terapije uz brojne nuspojave. Dapson, antibakterijski pripravak koji se normalno primjenjuje u terapiji kožnih bolesti, je korišten u terapiji jakih, rezistentnih slučajeva OLP-a. Nuspojave su faktor zbog kojeg dapson ne predstavlja lijek izbora, ali se može koristiti kod neuspjeha s primjenom drugih oblika terapije (51). Amleksanoks je topikalni protuupalni lijek korišten u terapiji OLP-a s mogućim potencijalom za širu primjenu, ali zbog malog broja istraživanja ne preporučuje se za liječenje OLP-a. (56). Aloe vera se pokazala kao potencijalni prirodni lijek u terapiji OLP-a, ali su potrebna dodatna istraživanja (56,57). Antimalarici, levamisol i mesalazin također se mogu koristiti u terapiji OLP-a, ali su poznati po tome što mogu uzrokovati lihenoidnu reakciju (7,54,57). Primjena hijaluronske kiseline u liječenju OLP-a pokazala je oprečne rezultate u provedenim istraživanjima (53,56). Glicirizin, interferon, talidomid i BCG-PSN nove su terapijske mogućnosti koje pokazuju određeni uspjeh u liječenju te potrebu za brojnim novim istraživanjima u kojima bi se potvrdila njihova učinkovitost (7). Antibiotici, kao najčešće korišteni lijekovi u svijetu, su pokazali određenu djelotvornost, ali se danas ne preporučuju za rutinsko liječenje OLP-a. Efalizumab se može koristiti u terapiji uz dodatan oprez zbog nuspojava (27,51). Interferon i enoksaparin pokazali su obećavajuće rezultate u liječenju lezija OLP-a (7,60). U literaturi je opisana i primjena talidomida u liječenju OLP-a s određenim uspjehom (56). PUVA, nefarmakološka metoda, pokazuje dobre rezultate u terapiji težih oblika OLP-a, ali se uz nju povezuju i brojne nuspojave i onkogeni potencijal te nije preporučena za konvencionalnu terapiju (7,61). Laser i kirurške metode predstavljaju terapiju kod lezija koje ne reagiraju na farmakološku terapiju ili kod sumnje na displastične promjene (61,62).

## **5. ZAKLJUČAK**

Nepoznata etiologija i autoimuna komponenta bolesti činjenice su koje predstavljaju poteškoće prilikom liječenja lezija OLP-a. Liječenje OLP-a je simptomatsko i podrazumijeva suzbijanje znakova i simptoma bolesti, u čiju svrhu su predložene brojne metode liječenja. Čini se kako za liječenje OLP-a postoji niz terapijskih pripravaka, međutim, navedeni pripravci imaju ograničenu upotrebu zbog brojnih, u nekim slučajevima i teških, po život opasnih, nuspojava. Svakako valja naglasiti činjenicu da usprkos nuspojavama koje se vežu uz topikalnu i sistemska primjenu kortikosteroida, oni su i dalje još uvijek najčešće ordinirani lijekovi od strane liječnika u liječenju lezija OLP-a. Kortikosteroidi su svakako prva linija u liječenju OLP-a sa svojom dokazanom djelotvornošću, ali i nuspojavama koje se mogu javiti. Osim navedenih predložena je i upotreba imunosupresiva i retinoida, ali također uz manje više istu problematiku kao i kortikosteroidi, a to su nuspojave i neuspjeh u liječenju. Navedene činjenice potaknule su brojne istraživače na ispitivanje i pronalazak brojnih terapijskih metoda za liječenje OLP-a. Određeni preparati su se pokazali uspješni te se mogu primjenjivati kad konvencionalna terapija nije djelotvorna. Nove mogućnosti terapije OLP-a postoje, aktivno se istražuju i pokazuju djelomične uspjehe, ali za njihovu konvencionalnu upotrebu potrebna su brojna dodatna istraživanja.

## **6. LITERATURA**

1. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević-Boras V, Biočina-Lukenda D, et al. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 355.
2. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol.* 1985;14(6):431-58.
3. Bolewska J, Holstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosa lesion of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(1):39-42.
4. Yiannias JA, El-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS. Relevant contact sensitivities in patients with diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(2 Pt 1):177-82.
5. World Health Organization. Tobacco or health: a global overview. In: Tobacco or health: a global status report. Geneva: WHO; 1997. p.5-65.
6. Mattson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):390-6.
7. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugarman PB, Thongprason K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2, Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(2):164-78.
8. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dental and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(3):358-66.
9. Boisnic S, Ouhayoun JP, Branchet MC, Frances C, Beranger JY, Le Charpentier Y, et al. Alteration of cytokeratin expression in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(2):207-15.
10. Bloor BK, Sedon SV, Morgan PR. Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1 and K10) in oral non-dysplastic keratoses and lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(8):376-84.

11. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25(1):31-42.
12. Scully C. *Oral and Maxillofacial Medicine – The Basis of Diagnosis and treatment.* 3th ed. Edinburgh: Wright; 2004. p.448.
13. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations.* 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2003. p.407.
14. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32:1029-33.
15. Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. *Eur J Oral Sci.* 2001;109(5):361-4.
16. Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Surgeman PB. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(2):77-83.
17. Mravak-Stipetić M, Cekić-Arambašin A, Pirkić A. Patohistološki i morfometrijski parametri u procjeni oralnog lichen rubera. *Acta Stomatol Croat.* 1992;26:185-90.
18. Mravak-Stipetić M, Pirkić A, Cekić-Arambašin A. Promjene aktivnosti kisele fosfataze (KF) kod oralnog lichen planusa pri različitom kliničkom intenzitetu bolesti i promjene aktivnosti kisele fosfataze u epitelnim stanicama. *Acta Stomatol Croat.* 1995;19:91-6.
19. Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(1):44-52.
20. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2007;46:1237-41.
21. Busm KJ. *Dermatopathology: A Volume in the Foundations in Diagnostic Pathology Series, Expert Consult-Online and Print.* 1st edition. New York: Saunders; 2009. p. 788.

22. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina, dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
23. Cekić-Arambašin A. Protokol u dijagnozi oralnog lihen planusa (OLP) i oralne lihenoidne reakcije (OLR). Posebna izdanja ANUBiH CLXV; OMN 47:38-50.
24. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008092. doi:10.1002/14651858.CD008092.pub2.
25. Carbone M, Arduino PG, Carozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical betasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus, randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. J Oral Pathol Med. 2009;38(2):227-33.
26. Lozada-Nur FI, Sroussi HY. Tacrolimus powder in Orabase 0,1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod. 2006;102(6):744-9.
27. Heffernan MP, Smith DI, Bentley D, Tabacchi M, Graves JE. A single-center, open-label, prospective pilot study of subcutaneous efalizumab for oral erosive lichen planus. J Drugs Dermatol. 2007;6(3):310-4.
28. Linčir I. i suradnice. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 465.
29. Pels R, Sterry W, Ledermann J. Clobetasol propionate-where, when, why? Drugs Today. 2008;44:547-57.
30. Thongprason K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1992;21:456-8.
31. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;93:264-70.



32. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1991;71:283-7.
33. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis.* 1999;5:44-9.
34. Lozada F, Silverman S Jr. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol.* 1980;116:898-901.
35. Voute AB, Schulten EA, Langendijk PN, Kostense PJ, van der Waal I. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1993;75:181-5.
36. Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR. Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:271-9.
37. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from proprionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1994;77:598-604.
38. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:318-21.
39. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:141-7.
40. Plemons JM, Rees TD, Zachariah NY. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1990;69:688-93.

41. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:611-7.
42. González-Moles MA, Scully C. Vesciculo-erosive oral mucosal disease-Management with topical corticosteroids: (1) Fundamental principles and specific agents available. *J Dent Res.* 2005;84:294–301.
43. González-Moles MA, Scully C. Vesciculo-erosive oral mucosal disease-Management with topical corticosteroids: (2) Protocols, monitoring of effects and adverse reactions, and the future. *J Dent Res.* 2005;84:302–8.
44. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013;25(6):495-500.
45. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer p, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:901-9.
46. Carbone M, Goss E, Carozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral pathol Med.* 2003;32:323-9.
47. Epstein JB, Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:532-6.
48. Porter SR, Scully C, Eveson JW. The efficacy of topical cyclosporin in the management of desquamative gingivitis due to lichen planus. *Br J Dermatol.* 1993;129:753-5.
49. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double blind analysis. *N Engl J Med* 1990;323:290-4.
50. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1259-63.

51. Lavanya N, Jayanthi P, Umadevi K Rao, Ranganathan K. Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15:127-32.
52. Oral lichen planus. In: Scully C, Lodi G, eds. *EAOM Handbook* [Internet]. European Association of Oral Medicine; 2017 [cited 2018 Jun 30]. Available from: [http://www.eaom.eu/pdf/content/lichen\\_planus.pdf](http://www.eaom.eu/pdf/content/lichen_planus.pdf)
53. Radwan-Oczko M. Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(6):893-8.
54. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesion: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(Suppl 1):1-12.
55. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauriteno D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology.* 2013;226(1):61-7.
56. Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(10):721-7.
57. Vidas I. Terapijski pristup oralnim prekancerozama. *Acta Stomatol Croat.* 1992;26(2):133-8.
58. Cekić-Arambašin A, Đurčević-Matić A. Mogućnosti medikamentozne terapije oralnog lichen rubera. *Acta stom Croat.* 1985;19(3):183-91.
59. Xiong C1, Li Q, Lin M, Li X, Meng W, Wu Y, et al. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:551-8.
60. Uçmak D, Balcı G, Harman M. The effectiveness of treatment with enoxaparin in lichen planus. *J Clin Exp Invest.* 2012;3(2):172-3.
61. Sahebamee M, Arbabi-Kalati F. Management of oral lichen planus. *Arch Iranian Med.* 2005;8(4):252-6.
62. Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehidipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect.* 2010;4(1):3-9.

63. Bekke JP, Baart JA. Six years' experience with cryosurgery in the oral cavity. *Int J Oral Surg.* 1979;8:251-70.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Ema Vindiš rođena je 1. studenog 1992. godine u Zagrebu, a ubrzo nakon rođenja se trajno nastanjuje u Ormožu, Slovenija, gdje završava Osnovnu školu Ormož te nakon tog upisuje gimnaziju Franca Miklošiča u Ljutomeru. Stomatološki fakultet upisuje 2011. godine. Za vrijeme studija se bavi brojnim aktivnostima. Aktivna je članica Udruge studenata dentalne medicine i preventivnog projekta Geronto. Od 2014. godine aktivno surađuje na Projektu za promociju oralnog zdravlja slijepih i slabovidnih osoba i dobiva službeni naziv volonterke. U 2015. i 2016. je voditeljica studentskog projekta Dentakl za kojeg je u lipnju 2015. godine nagrađena Posebnom Rektorovom nagradom. Od 2016. do 2018. godine voditeljica je studentske sekcije za oralnu medicinu. Organizatorica je 1. kongresa studenata dentalne medicine u 2017. godini te je održala predavanje na temu Hepatitis C i B i predavanje o tužbama pacijenata. U 2017. godini organizator je 1. Simpozija studenata dentalne medicine te voditelj radionice na temu ranog otkrivanja oralnog karcinoma. U 2017. godini na poziv studenata medicine održala je predavanje i radionicu na CROSS 13 s naslovom Oral health 101. Aktivno se služi slovenskim, hrvatskim i engleskim jezikom.