



Република Македонија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј"
Стоматолошки факултет – Скопје



Д-р. Панче Мишковски

**ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА
НАЈФРЕКВЕНТНИТЕ ДЕРМАТОЗИ СО МОЖНИ ПРОМЕНИ
НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА-- 5 годишна студија**

- магистерски труд -

Скопје, 2013 година



Република Македонија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј"
Стоматолошки факултет – Скопје



Д-р. Панче Мишковски, д-р. стом.

**ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА
НАЈФРЕКФЕНТНИТЕ ДЕРМАТОЗИ СО МОЖНИ ПРОМЕНИ
НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА – 5 годишна студија**

- магистерски труд -

МЕНТОР
Проф. Др. Марија Накова

Скопје, 2013 година



Republic of macedonia
University "Ss. Cyril and Methodius" - Skopje
Faculty of Dentistry - Skopje



Panche Mishkovski, DMD

**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES ON THE MOST FREQUENT SKIN
DISEASES WITH POSSIBLE CHANGES OF THE ORAL MUCOUS
MEMBRANE— a 5 year study**

- master thesis -

MENTOR
Marija Nakova DMD Ph.D.

Научна област: стоматологија, орална патологија
Skopje, 2013

Ментор:

Проф. д-р. Марија Накова, dr. sci
Стоматолошки факултет - Скопје

Членови на комисија за одбрана:

1. Проф. д-р. Мирјана Поповска, dr. sci
2. Проф. д-р. Киро Ивановски, dr. sci
3. Проф. д-р. Марија Накова, dr. sci

Научна област: стоматологија, орална патологија

Особена чест ми претставува, што можам, на овој начин да ја изразам мојата благодарност кон проф. д-р Марија Накова, мојот ментор во изработката на овој магистерски труд, и ми претставува посебна чест, задоволство и привилегија да се има учител како неа. Нејзината поддршка, сугестии и насоки придонесоа за ново место во мојот професионален живот.



Искрено се заблагодарувам на проф. д-р Кристина Василевска, од институтот за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, при Медицинскиот факултет Скопје, за беспрекорно изработениот статистички дел од овој труд, за несебично одвоеното време, како и за сите професионални сугестии и критики, без кои што овој труд не би бил комплетен.



Посебна благодарност изразувам до клиниката за дерматовенерологија, до директорот проф. др. Небојша Пешиќ и Оливера Кузмановска, за обезбедените потребни материјали за изработката на овој магистерски труд.



Голема благодарност изразувам на мојата фамилија, а посебно на мојата сестра Наталија. Имаа разбирање за времето во кое го пишував овој труд и за поддршката во неговата изработка.

ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА НАЈПРЕВЕНТИВНИТЕ
 ДЕРМАТОЗИ СО МОЖНИ ПРОМЕНИ НА ОФАЛНАТА МУКОЗНА

АБСТРАКТ

Безнаправена – ретроспективна епидемиолошка студија на заболувањата кои најчесто, покрај кожни промени, даваат и промени на мукозните мембрани, односно на оралната мукозна мембрана, а тие се: *Penicillium vulgaris*, *Erythema exudativum multiforme* и *Lichen planus*. Епидемиолошката студија беше реализирана преку hospitализирани и клинички третирани пациенти со дерматозо-енеролошки центар при клиничкиот центар "Мајка Тереза", во периодот од 2007 до 2011 година.

Како материјал во оваа студија користена е историјата на болеста на сепак поединечен пациент, со претходно спомнатите дијагнози. За таа цел, без конкретни специјални формулари, ние без целосни податоци кои се однесуваат на испитуваната популација, во кои што ја вклучуваме: дијагнозата на болеста, возраста на пациентите, полот, географските подрачја, професијата, социјалните карактеристики, можните други фактори, етиолошките чинители, лабораториските испитувања, видот на тераписниот третман и должината на тераписниот третман.

Добиените резултати се статистички обработени.

Од резултатите добиени во направената ретроспективна епидемиолошка студија, може да се види дека најголемиот број hospitализирани пациенти се со *Penicillium vulgaris*, односно 1,7% во однос на вкупно hospitализираните пациенти, *Lichen planus* со 1,18%, а со *Erythema exudativum multiforme* со 0,9%, или од вкупно третирани 2750 пациенти од 2007-2011 година, вкупниот број на пациенти од целната група на оваа студија за сите три заболувања изнесува 3,9%.

Абстракт

Две третини од заболелите се жени, а една третина мажи. Тестирањето на мукозата со дистрибуција по пол, покажува дека оваа дистрибуција е статистички значителна со ниво $p < 0.01$, односно сигурноста со која што се обработена овие резултати е 99%.

ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА НАЈФРЕКВЕНТНИТЕ ДЕРМАТОЗИ СО МОЖНИ ПРОМЕНИ НА ОРАЛНАТА МУКОЗНА МЕМБРАНА– 5 годишна студија

АБСТРАКТ:

Беше направена ретроспективна епидемиолошка студија на заболувањата кои најчесто, покрај кожните промени, даваат и промени на мукозните мембрани, односно на оралната мукозна мембрана, а тоа се: *Pemphigus vulgaris*, *Erythema exudative multiforme* и *Lichen planus*. Епидемиолошката студија беше реализирана врз пациентите хоспитализирани на клиниката за дерматовенерологија при клиничкиот центар “Мајка Тереза”, во периодот од 2007 до 2011 година.

Како материјал во оваа студија користена е историјата на болеста на секој поединечен пациент, со претходно споменатите дијагнози. За таа цел, беа креирани специјални формулари, каде беа внесувани податоците кои се однесуваа на испитуваната популација, во кои што ја евидентиравме: дијагнозата на болеста, возраста на пациентите, полот, географското подрачје, професијата, цикличните варијации, можните ризик фактори, етиолошките чинители, лабораториските испитувања, видот на терапискиот третман и должината на терапискиот третман.

Добиените резултати се статистички обработени.

Од резултатите добиени со направената ретроспективна епидемиолошка студија, може да се види дека најголем број хоспитализирани пациенти се со *Pemphigus vulgaris*, односно 1,7% во однос на вкупно хоспитализираните пациенти, *Lichen planus* со 1,19%, а со *Erythema exudative multiforme* со 0,9%, или од вкупно прегледани 2756 пациенти од 2007-2011 година, вкупниот број на пациенти од целната група на оваа студија за сите три заболувања изнесува 3,9%.

Половата дистрибуција покажа поголем афинитет кон женскиот пол, односно две третини од болестите се жени, а една третина мажи. Тестирањето на хипотезата за дистрибуција по пол, покажува дека оваа дистрибуција е статистички сигнификантна за ниво $p < 0.01$, односно сигурноста со која што се обработени овие резултати е 99%.

Најчесто среќавани пациенти од болестите кои беа предмет на нашето иследување се во возрастната група од 50-59 години и учествуваат со 26% од вкупниот број на пациенти од кои 71% се жени, а 29% се мажи. Нултата хипотеза за возрастната група се отфрла со сигурност од 99%, затоа што кога се анализира возраста на сите испитаници, се добива сигнификантна распределба помеѓу возрастните групи кај овие заболувања.

Во однос на географската дистрибуција, анализата покажа дека највисока фреквенција на заболените има од Скопје, што сметаме дека е и логично, имајќи го во предвид бројот на населението и местоположбата на клиничкиот центар "Мајка Тереза".

Од направените лабораториски испитувања констатиравме дека видни промени се забележани кај пациентите со Pemphigus vulgaris во однос на количината на хемоглобинот во еритроцитите, и тоа кај една третина од испитуваните евидентиран е низок хемоглобин, односно постои хипохромна анемија.

Од клиничкиот преглед и анализа на оралните промени, можевме да заклучиме дека од вкупно 48 пациенти со дијагноза Pemphigus vulgaris, кај 25 пациенти се евидентирани орални промени, а кај 8, не. Кај пациентите со Erythema exudative multiforme, од вкупно обсервирани 27 пациенти, 15 се со орални промени, а 12 се без. Кај Lichen planus пак, од вкупно регистрирани 33 испитаници, промена во оралната празнина се евидентира кај 25 пациенти, а кај 8 од нив, не се регистрирани орални промени.

Терапискиот третман на Pemphigus vulgaris е ефектуиран со кортикостероиди, по потреба антибиотици, антимикотици и витаминска терапија. Времето потребно за регресија на промените после терапискиот третман е подолг кај пациентите со орални промени и изнесува 31 ден, а кај пациентите без орални промени, 21 ден.

Просечното време на тераписки третман (кортикостероиди и антихистаминици) и регресија на промените кај пациентите со Erythema exudative multiforme со орални промени изнесува 13 дена, а кај оние без орални промени, 10 дена.

Времето потребно за санација на промените кај Lichen planus, со терапија на избор од кортикостероиди и антихистаминици, изнесува 21 ден кај пациентите со орални промени, а без орални промени, 19 дена.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES ON THE MOST FREQUENT SKIN DISEASES WITH POSSIBLE CHANGES OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE – a 5-year study

ABSTRACT:

We made retrospective epidemiological study of the diseases, which most frequently, apart from the skin changes, also give changes of the mucous membranes, more specifically on the oral mucous membrane, and those are: Pemphigus vulgaris, Erythema exudativum multiforme и Lichen planus. The epidemiological study was made on the patients hospitalized on the clinic of dermatovenerology in the clinical center "Mother Theresa", during the period of 2007 until 2011.

As a material in this study, we used a medical history, of each individual patient with the previously mentioned diseases. For that purposes, we made a special formularies, where we put the data for each individual patient, in which we recorded the diagnose, age of the patients, gender, geographical region, profession, cyclic variations, possible risk factors, etiological factors, laboratory blood work, type of therapy treatment and the length of the therapy treatment.

The gathered data was statistically processed.

From the processed results of the retrospective epidemiological study, it can be seen that highest number of hospitalized patients are with Pemphigus vulgaris, 1,2% from the total of patients hospitalized, Lichen planus 1,19%, and with Erythema exudativum multiforme 0,5%, from the total of 2756 patients from 2007-2011, and the total number of patients from the target group in this study for all three diseases is 3,0%.

The gender distribution showed higher affinity towards the female gender, or two thirds of the patients are female, and one third are male. The testing of the hypothesis for or the reliability of which the data was processed is 99%.

The most common patients of the researched diseases are in the age group of 50-59 years and they represent 26% from the total number of patients, of which 71% are women, and 29% are men. The zero hypothesis for the age group is rejected with the safety

Abstract

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES ON THE MOST FREQUENT SKIN DISEASES WITH POSSIBLE CHANGES OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE– a 5 year study

ABSTRACT:

We made retrospective epidemiological study of the diseases, which most frequently, apart from the skin changes, also give changes of the mucous membranes, more specifically on the oral mucous membrane, and those are: Pemphigus vulgaris, Erythema exudative multiforme и Lichen planus. The epidemiological study was made on the patients hospitalized on the clinic of dermatovenerology in the clinical center "Mother Theresa", during the period of 2007 until 2011.

As a material in this study, we used a medical history, of each individual patient with the previously mentioned diseases. For that purposes, we made a special formularies, where we put the data for each individual patient, in which we recorded the diagnose, age of the patients, gender, geographical region, profession, cyclic variations, possible risk factors, etiological factors, laboratory blood work, type of therapy treatment and the length of the therapy treatment.

The gathered data was statistically processed.

From the processed results of the retrospective epidemiological study, it can be seen that highest number of hospitalized patients are with Pemphigus vulgaris, 1,7% from the total of patients hospitalized, Lichen planus 1,19%, and with Erythema exudative multiforme 0,9%, from the total of 2756 patients from 2007-2011, and the total number of patients from the target group in this study for all three diseases is 3,9%.

The gender distribution showed higher affinity towards the female gender, or two thirds of the patients are female, and one third are male. The testing of the hypothesis for gender distribution showed that this distribution is statistically significant for level of $p < 0.01$, or the reliability of which the data was processed is 99%.

The most common patients of the researched diseases are in the age group of 50-59 years and they represent 26% from the total number of patients, of which 71% are women, and 29% are men. The Zero hypotheses for the age group is rejected with the safety

of 99%, because when we analyze the age of all the tested subject, we got significant distribution between the age group in these diseases.

In terms of geographical distribution, the analysis showed that the highest frequency of the patients are from Skopje, for which we think that it is logical, considering the fact the number of the population and the location of the clinical center "Mother Theresa".

From the laboratory blood work, we concluded and we have seen significant changes in the patients with Pemphigus vulgaris, regarding the level of hemoglobin in the red blood cells, and that in one third of the patients, we have observed low hemoglobin or hypochromic anemia.

From the clinical examination and analysis of the oral changes, we have concluded that from the total of 48 patients with diagnose Pemphigus vulgaris, in 25 patients are registered oral changes, and not in 8. Patients with Erythema exudative multiforme, from the total of 27 observed, 15 are with oral changes, and 12 without. Patients with Lichen planus, from the total of 33 subjects, changes in the oral cavity are registered in 25 patients, and in 8 of them, we didn't registered any oral changes.

The therapy treatment of Pemphigus vulgaris is effectuated with corticosteroids, antibiotics if needed, antimycotics and vitamin therapy. Time needed for regression of the changes after the therapy treatment is longer in the patients with oral changes and that time is 31 days, a in the patients without oral changes, 21 days.

The average time for therapy treatment (corticosteroids and antihistamines) and regression of the changes in the patients with Erythema exudative multiforme with oral changes is 10 days, and in those patients without oral changes, 13 days.

Time needed for rehabilitation of the changes in the patients with Lichen planus, with therapy of corticosteroids and antihistamines, is 21 days in the patients with oral changes, and without oral changes, 19 days.

КРАТКА СОДРЖИНА

1

Вовед.....	2
Литературен преглед.....	5
Цел на трудот.....	17
Материјал и метод.....	19
Резултати.....	22
Дискусија.....	56
Заклучоци.....	67
Литература.....	72

Вовед

Вовед

1

Несомнен е фактот дека оралното здравје претставува огледало на општото здравје на секој поединец. Често пати промените на оралната мукозна мембрана можат да се појават како почетен симптом на некое друго заболување и да го навестат неговото постоење или пак да се појават како придружен симптом на истото.

Важната состојба го доведува стоматологот-практичар во секундарната рутинска пракса да ги припоише настанетите промени и во границите на своите можности да ја постави опсервационата дијагноза, да го упати пациентот во соодветната специјалистичка клиничка или лабораториска и да ја спроведе симптоматската терапија на промените на оралната мукоза што се последица на примарното заболување. Една група од заболувањата кои можат да доведат до промени односно натамошна можност за инфекција на оралната мукозна мембрана се дерматозите од кои најфреквентни се Erythema exudativum multiforme, Pemphigus vulgaris и Lichen planus. За клучните епидемиолошки карактеристики постојат многу малку објавени и систематизирајќи податоци. Податоците кои се објавени во однос на Erythema exudativum multiforme и Lichen planus се однесуваат најчесто на етиологијата, варијантите во клиничката презентација, основните дијагностички методи и терапевтиот третман на заболувањата. Сепак, дека ова може да биде резултат на повеќа специфичност што ги одликуваат овие заболувања, инцидентноста на нивното појавување и потребата од тераписки приод.

За стоматолошката струка од големо значење се сите нивни карактеристички вклучувајќи ја и нивната клиничка презентација и имајќи ја во предвид можноста дека не секогаш и кај секоја од овие дерматози е мал процентот кој се манифестира со промени на оралната мукоза, а особено кај Erythema exudativum multiforme и Lichen planus кои се од овие заболувања. Кога докторот стоматолог пре дојде во контакт со пациентот, наредно е барем да ја постави опсервационата дијагноза, за да знае и да може да го упати во соодветната специјалистичка организација.

Вовед

Вовед

Несомнен е фактот дека оралното здравје претставува огледало на општото здравје на секој поединец. Често пати промените на оралната мукозна мембрана можат да се појават како почетен симптом на некое општо заболување и да го навестат неговото постоење или пак да се појават како пропратен симптом на истото.

Ваквата состојба го доведува стоматологот-практичар во секојдневната рутинска пракса да ги препознае настанатите промени и во границите на своите можности да ја постави опсервационата дијагноза, да го упати пациентот во соодветната специјалистичка клиника или ординација и да ја определи симптоматската терапија на промените на оралната мукоза што се последишна реакција на примарното заболување. Една група од заболувањата кои можат да доведат до промени односно кога постои можност за афекција на оралната мукозна мембрана се дерматозите од кои најфреквентни се Erythema exudative multiforme, Pemphigus vulgaris и Lichen planus. За нивните епидемиолошки карактеристики постојат многу малку објавени и систематизирани податоци. Податоците кои се објавени во однос на Erythema exudative multiforme и Lichen planus се однесуваат најчесто на етиологијата, варијациите во клиничката презентација, можните дијагностички методи и терапискиот третман на заболувањата. Секако дека ова може да биде резултат на повеќе специфичности што ги одликуваат овие заболувања, инциденцијата на нивното појавување и потребата од тераписки приод.

За стоматолошката струка од големо значење се сите нивни карактеристики вклучувајќи ја и нивната клиничка презентација и имајќи ја во предвид можноста дека не секогаш и кај секоја од овие дерматози е мал процентот кога таа се јавува со соодветни промени на оралната мукозна мембрана и го навестува почетокот на било кое од овие заболувања. Кога докторот стоматолог прв доаѓа во контакт со пациентот, непходно е барем да ја постави опсервационата дијагноза, за да знае и да може да го упати во соодветната специјалистичка ординација.

Тоа секако дека не е така ниту лесно ниту едноставно. Фактот што морфите кои што го претставуваат заболувањето и кои што се карактеристични за секое од нив поединечно, не ги задржуваат своите карактеристики заради специфичните услови во оралната празнина. Заради мацерирачкото дејство на плунката и мастикаторната активност на стоматогнатниот систем, секако дека уште повеќе се отежнува можноста за насетување на опсервационата дијагноза. Во однос на примената на дијагностички методи, докторот стоматолог во стоматолошката ординација е лимитиран. Единствена можност за поставување на опсервационата дијагноза се анамнестичките податоци, заедно со некои епидемиолошки карактеристики и евентуално изведувањето на некои клинички тестови познати во дијагностиката на заболувањето на оралната лигавица.

Од досегашните литературни податоци што ги имавме на располагање, јасно може да се види дека од овие три дерматози кои покажуваат тенденција и за орална локализација, најфреквентен е Lichen planus (неговата застапеност се движи од 1,5-2,2% во популацијата). (13)

Во групата на имуно-медијаторните заболувања кои покажуваат тенденција за да ја напаѓаат и оралната мукоза спаѓаат: оралниот Lichen planus, Pemphigus vulgaris, Erythema exudative multiforme, бенигниот Pemphigoid и Lupus erythematosus. (28, 51, 92)

Преваленцијата на лезиите на овие мукокутани заболувања варира и секако дека зависи од типот на заболувањето. Денес со сигурност е докажано дека најфреквентни се оралните промени кај Lichen planus, потоа кај Pemphigus vulgaris и бенигниот Pemphigoid. (8, 65, 92)

Литературен преглед

Литературен преглед

2

Најчеста дерматоза која дава примарни промени на оралната мукоза е *Lichen planus*. Кај најголемиот процент од овие пациенти промените се задржуваат на оралната мукоза, без да ги напаѓаат другите дермални делови.

Lichen planus, како ентитет за прв пат е опишан во 1859 година од страна на Erasmus Wilson, како идиопатско заболување, што ги зафаќа кожата и мукозните мембрани, а поретко може да ги зафаќа и космите делови и ноктите. Од мукозните мембрани може да ги зафати гениталната, аналната, езофагеалната, назалната и ларингеалната (40, 51, 101).

Во однос на етиологијата на заболувањето, се споменуваат повеќе фактори: инфективни агенси, лекови, дијабетес, заболување на хепатот, психогени фактори, но ниту еден од нив не е задолжителен за сите пациенти (22, 89, 95).

Денес се повеќе се споменува дека во етиопатогенезата на *Lichen planus*, главно значење им се придава на имуно-медијаторите (24, 99).

Епидемиолошките испитувања покажуваат дека *Lichen planus* е застапен кај 0,9 до 1,2% од популацијата. Во однос на возраста на пациентите се смета дека најчеста клиничка експресија на ова заболување е помеѓу 30-та и 50-та година од животот, а многу ретко во детската возраст. Ретикуларните форма била застапена кај 16 пациенти, дисформната кај 5 и ерозивната кај 2, а додека пак половата дистрибуција покажува однос од 60:40 во однос на женскиот и машкиот пол. Кај 50% од испитаните инцијалните промени се на кожата, а кај 30-45% на оралната мукоза, додека пак во 5% до 50% оралните промени можат да бидат исклучиво присутни само на предниот на оралната мукоза. (14, 17)

Salah (87) со своите соработници констатира дека од вкупно 200 пациенти од типот на *Lichen planus*. Од нив 53% се од женски пол, а 47% од машки пол. Возраста на испитуваните пациенти се движела од 6 до 73 години, или просечната вредност на возраста изнесувала 39,7 години. Фамалијарната агениеза била негативна за сите испитувани пациенти. Кај 41% од испитуваните пациенти, *Lichen planus* бил

Литературен преглед

Најчеста дерматоза која дава примарни промени на оралната мукоза е Lichen planus. Кај најголемиот процент од овие пациенти промените се задржуваат на оралната мукоза, без да ги напаѓаат другите дермални делови.

Lichen planus, како ентитет, за прв пат е опишан во 1869 година од страна на Erasmus Wilson, како идиопатско заболување, што ги зафаќа кожата и мукозните мембрани, а поретко може да ги зафати и косматите делови и ноктите. Од мукозните мембрани може да ги зафати гениталната, аналната, езофагеалната, назалната и ларингеалната (40, 51, 101).

Во однос на етиологијата на заболувањето, се споменуваат повеќе фактори: инфективни агенси, медикаменти, дијабетес, заболувања на хепарот, психогени фактори, но ниту еден од нив не е заеднички за сите пациенти (22, 89, 95).

Денес се повеќе се споменува дека во етиопатогенезата на Lichen planus, главно значење им се придава на имуно-медијаторите (24, 99).

Епидемиолошките испитувања покажуваат дека Lichen planus е застапен кај 0,9 до 1,9% од популацијата. Во однос на возраста на пациентите се смета дека најчеста клиничка експресија на ова заболување е помеѓу 30-та и 50-та година од животот, а многу ретко во детската возраст. Ретикуларната форма била застапена кај 16 пациенти, атрофичната кај 5 и ерозивната кај 2, а додека пак половата дистрибуција покажува однос од 60:40 во однос на женскиот и машкиот пол. Кај 50% од испитаниците иницијалните промени се на кожата, а кај 10-45% на оралната мукоза, додека пак во 5% до 50% оралните промени можат да бидат исклучиво присутни само во пределот на оралната мукоза. (14, 27)

Salah (87) со своите соработници констатира дека од вкупно хоспитализираните пациенти на клиниката за дерматовенерологија, 0,75% припаѓаат на афекции од типот на Lichen planus. Од нив 53% се од женски пол, а 47% од машки пол. Возраста на испитуваните пациенти се движела од 6 до 73 години, или просечната вредност на возраста изнесувала 39,7 години. Фамилијарната анамнеза била негативна за сите испитувани пациенти. Кај 41% од испитуваните пациенти, Lichen planus бил

дијагностициран на кожата, а во 49% била зафатена и кожата и оралната лигавица. Кај 58% била евидентирана класична форма на Lichen planus. Малигна алтерација авторите не забележале во ниту еден случај. Локализацијата на оралниот Lichen planus била најчеста на образите. Како заболување, може да даде клиничка експресија на било кој дел од телото, но предилекциони места се на екстремитетите, грбот, и оралната и гениталната лигавица. (7, 17, 36, 46, 51, 85)

Карактеристично за оралните промени е тоа што тие перзистираат многу подолго отколку кожните. (33, 34)

Оралниот Lichen planus според наодите на Cervoni (29) може да се јави во три клинички форми. Најчесто присутна во оралната патологија е ретикуларната форма на Lichen planus, што се карактеризира со појава на беличести стрии, наречени Wickham-ови стрии. Таа е пропратена со бројни улцерации и кај оваа форма промените најчесто се појавуваат билатерално и се без субјективни тегоби, односно се асимптоматски и обично се локализирани на лигавицата на образите, но не ги исклучуваат и останатите делови од оралната лигавица, вклучувајќи ја и гингивата.

Втората форма на Lichen planus е везикуло-булозната форма препознатлива и како пемфигоидна форма на Lichen planus, која што создава дијагностички и тераписки потешкотии во секојдневната рутинска пракса.

Третата орална форма е ерозивно-улцерозна, проследена со улцерации, кои што се прилично резистентни на терапија, а покажуваат и тенденција за малигнизација. Овој процент на малигнизација се смета дека е под 5%. (47)

Етиологијата на ова заболување не е добро позната. Кај одредени случаи, од анамнезата може да се утврди причината за појава на Lichen planus. Во литературата се опишани случаи на Lichen planus, како реакција на амалгамско полнење. Исто така, евидентирано е дека Lichen planus се јавува како последица на примање на одредени медикаменти кои содржат арсен, бизмут, злато, а исто така, одреден број автори како етиолошки причинител ја потенцираат и вирусната инфекција. (21, 32, 46, 82, 85, 96)

Rossi (86) и соработниците обсервирале 100 пациенти со орален Lichen planus од кои што 43 биле од машки и 57 од женски пол. Ги поделиле во две групи. Во првата група биле вклучени пациенти со папуларна форма на заболувањето, а во втората со атрофично-ерозивна клиничка презентација. Добиените резултати од спроведените

испитувања покажале дека постои поврзаност помеѓу оралниот Lichen planus и вирусот на хепатитис В. Разликата е статистички значајна помеѓу ерозивната форма на оралниот Lichen planus и вирусот на хепатитис В.

Arndt (9, 10) пак смета дека каузален чинител за Lichen planus е модулацијата на психичката стабилност, односно анксиозноста, депресијата, хистеријата, додека пак Walsh (103, 112), спротивно од него смета дека психичката компонента нема влијание.

Knezevic (58), со своите соработници, во шестгодишен период опсервирал пациенти со клинички и патохистолошки верифициран орален Lichen planus, и ги анализираше од аспект на возраста, полот, етничката припадност и локализацијата. При тоа констатирал дека возрасната амплитуда е од 31 до 81 година (средна вредност од 56,5 години), а во однос на полот констатиралме 66% се од женски, а 34% од машки пол.

Tag-El-Din-Aber (104), врз основа на своите епидемиолошки испитувања, во временски интервал од една година, обсервирал 50 пациенти со дијагноза Lichen planus. Обсервираните пациенти претставувале 0,28% од вкупниот број на пациенти (17,940) кои ја посетиле клиниката во тој временски период. Возрасниот дијапазон на обсервираните пациенти се движел од 10 до 65 години. Таа група испитаници била застапена со 66%. Интересно е, според авторот, да се напомене дека од сите обсервирани пациенти со Lichen planus, е евидентирано само едно дете на возраст од 10 години. Анализата на половата дистрибуција изнесувала 56:44 во однос на машкиот пол. Во врска со етиолошките моменти авторите не дошле до никакви посебни сознанија. Анализата на клиничката презентација на Lichen planus покажала дека кај 30% била евидентирана актинична форма на болеста, кај 12% хипертрофична, солитарната била кај 6%, атрофичната 4%, фоликуларната 2%. Кај 8% од испитаниците, авторите го евидентирале само оралниот Lichen planus, без кутани промени. Иницијалното место на промените биле екстремитетите (28%), устата (8%), телото (4%) и скалпот (4%).

Bhattacharya (19), врз основа на направените епидемиолошки испитувања направени кај 232 пациенти со Lichen planus, покажал дека најфреквентно е заболувањето кај возрасната група од 20 до 49 години. Иницијално место на појавата на болеста се екстремитетите со 55,6%, а перзистирањето на болеста било од 1 до 7 години. Кај 2,2% од испитаниците, промените на кожата биле поврзани со отстапувања во функцијата на црниот дроб. Не е забележана малигна алтерација на промените.

Во однос на возрасната група на пациентите со Lichen planus до слични сознанија како и претходните автори дошле и Boyd (24), Balasubramaniam (14) и Omar (81).

При испитувањата на Omal (80), направени кај 18.306 прегледани пациенти, дијагностицирани се 118 (0,64%) случаи со Lichen planus. Најмала возраст на испитаниците во ова истражување е 12 години, а најголема 65 години. Зголемена преваленција е регистрирана кај возрасната група од 40 до 60 години. Не била евидентирана статистички значајна полова разлика кај кожната форма на болеста, но високо значајна разлика е забележана кај женскиот пол во однос на локализацијата на заболувањето на оралната лигавица.

Испитувањата направени од страна на Cyntia (28) и соработниците, е посветена на имуномедијаторните заболувања на кожата. Во овие заболувања авторот ги сместува оралниот Lichen planus, Pemphigus vulgaris и Pemphigoid-от. Се покажало дека оралниот Lichen planus во целиот обсервиран примерок е најзастапен (64,5%). Во однос на половата дистрибуција, повисок процент на застапеност е евидентиран кај женскиот пол, (65,8%), а најфреквентна била возраста помеѓу 50 и 60 години. Во однос на етничката припадност, 26 испитаници биле од белата раса, 16 од кафеавата и 5 од црната раса. Од анатомски аспект гледано, најчеста локализација бил пределот на лигавицата на образите (46,8%), а потоа јазикот, усните и мекото непце. Времето на перзистирање на промените било од 1 до 4 години. До слични вакви сознанија дошол и Bermejo-Fenoll (18) и Eisen (39) и соработниците, кои исто така докажале дека оралниот Lichen planus е почесто присутен кај жените отколку кај мажите, и тој однос е 61% : 39%, како и тоа дека повисока е застапеноста на болеста кај белата раса. Во однос на возраста, најчесто заболуваат индивидуи помеѓу 50 и 60 години.

Во својата десетгодишна студија, Хие (117) и соработниците обсервираат 647 испитаници со дијагноза Lichen planus, од кои 69,5% биле од женски, а 34,1% од машки пол. Ретикуларната форма била презентирана кај 51,3%. Во 90,9% имало мултипни орални промени, во 8,95% промените биле на усниците, а на гингивата - 0,2%. Тие исто така евидентирале сигнификантна поврзаност помеѓу Lichen planus и дијабетот, кардиоваскуларните заболувања, пушењето и консумирањето на алкохол.

Thongprasom (106) со соработниците во својата студија, објавена во 2009 година, направиле компаративна анализа помеѓу пациенти хоспитализирани во клиниките за дерматовенерологија во Хрватска и Бангкок со дијагноза Lichen planus, и притоа евидентираат доминантност на заболените жени во однос на мажите (3,5:1). Пациентите со орален Lichen planus хоспитализирани во Хрватска биле повозрасни во однос на тие од Бангкок. Таа разлика била статистички сигнификантна на ниво од $p < 0.005$.

Како можен етиолошки фактор во настанувањето на Lichen planus од достапната литература може да се види дека имаат амалгамските полнења. Кај 87-97% од испитаниците со амалгамски полнења и со клиничка презентација на Lichen planus, после отстранување на амалгамските полнења, настанала регресија на промените. Покрај амалгамот, во етиологијата на Lichen planus го вклучуваат и златото како ризик фактор во клиничката објективизација на заболувањето. (37, 38, 62, 71, 83, 107, 116)

Терминот **Pemphigus** се опишува како група на хронични булозни дерматози, а потекнува од грчкиот збор pemphix, што значи була, и неговото вистинско име кое што потекнува од 1971 година е дадено од страна на Wichman.

Денес, под овој поим се подразбира група на автоимуни заболувања кои ја зафаќаат кожата и мукозните мембрани (оралната лигавица, носната, езофагеалната и вагиналната). Хистолошки, оваа група се карактеризира со интраепителна була, а имунопатолошки е врзан и циркулирачки имуноглобулин G (IgG), антитела директно насочени кон клеточната површина на кератиноцитите. (20, 26, 42, 49, 52, 55, 57, 66, 70, 108, 115)

Често пати, овие промени можат да бидат локализирани само во оралната празнина, и истите можат да ја навестат кожната манифестација или пак да се јават исклучиво на кожата. Литературните податоци укажуваат на фактот дека кај 50-70% од заболените пациенти од Pemphigus vulgaris, промените започнуваат во пределот на оралната мукозна мембрана. Особено за нас стоматолозите е значајно добро да ја познаваме етиопатогенезата и клиничката презентација на Pemphigus vulgaris, затоа што промените можат да се појават само во пределот на оралната лигавица, или пак да бидат предвесник на кожните промени.

За разлика од Lichen planus, пемфигусот како везикуло-булозна дерматоза со можност за орална локализација е многу поретко заболување. Според испитувањата на Simon и соработниците (97), неговата инциденција е 4,2 на еден милион жители годишно. Пикот на возрастната инциденција на болеста е помеѓу 50 и 69 години од животот. Но сепак, овој став во поново време се менува и возрастната граница се поместува, а за тоа говори фактот што се пријавени случаи на заболувања кај педијатриската група на пациенти. Според пол, Pemphigus vulgaris се појавува еднакво кај мажите и кај жените. (44, 84, 16, 114)

Bordenave (23) при своите епидемиолошки испитувања, констатира преваленција на заболувањето кај еврејската популација, со 32 заболени на 1 милион жители годишно. Во групата на латино популацијата од Ново Мексико, преваленцијата била четири пати поголема од колку кај сите латино лица во целост.

Според Hans-Filho (48), ендемичниот пемфигус (fogo selvage) се среќава со висока преваленција во изолираните области од Бразил, (2,6%). Овие проучувања биле вршени во американско-индијанскиот резерват.

Во Велика Британија, инцидентноста на оваа дерматоза изнесува околу 7 заболени на еден милион жители со средна возраст од 71 година. (64)

Инциденцијата во државата Иран изнесува пак 5 случаи на еден милион жители со најизразена клиничка манифестација на промените во средната просечна возраст од 41,1 година. (11)

Bozdog K. и Bilgin I., ја евалуираат епидемиологијата на ова заболување во регионот на западна Турција, и во нивната ретроспективна студија кај вкупно 87 пациенти дијагностицирани со Pemphigus, дошле до констатација дека средната вредност на возраста во која се појавува заболувањето изнесува 48 години. Инциденцијата на болеста изнесувала 0,18 на еден милион жители. Односот помеѓу мажите и жените бил 1:1,64. За позитивен третман на кортикостероидната терапија во просек било потребно 23 дена. Во случај кога паралелно биле зафатени и кожата и оралната мукоза, за ремисија на болеста било потребно поголема доза на примање од кортикостероидната терапија. (25)

Во ретроспективна студија на Michailidou EZ и соработници, реализирана во Северна Грција, се евидентира инциденција на болеста од 8 пациенти на годишно ниво

во клиниката. Односот помеѓу мажите и жените изнесувал 1:2,25. Кај 86,1% регистрирани се орални промени, кај 13,3% кожни и орални промени, кај 1,3% евидентираат кожни, орални и окуларни промени. Од вкупно евидентирани 88 пациенти со Pemphigus, 28 од нив биле во пременопаузален период од животот, додека пак 19 испитаници од машкиот пол по професија биле фармери и секојдневно доаѓале во контакт со органофосфорни пестициди, 8% од испитаниците биле со дијагноза diabetes mellitus, 20% со хипертензија, 2% имале проблем со тиреоидната жлезда и 13,3% имале проблем со алергиска реакција. Инциденцијата на појавата на Pemphigus во Северна Грција е релативно повисока споредена со другите земји. (74)

Во временски период од 16 години во студијата на Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V., биле регистрирани 74 нови случаи на Pemphigus во Софија, со преваленца од околу 4 на еден милион жители. Најчеста клиничка форма била Pemphigus vulgaris, со најчеста возрасна инциденција помеѓу 5-та и 6-та деценија од животот. Инциденцијата на пемфигусот во Бугарија според овие истражувања била многу повисока отколку во другите држави. Па според Tsankov се поставува прашањето, дали Балканот претставува фокус на популациони групи со висока подложност на Pemphigus? Секако дека одговорот на ова прашање бара дополнителни епидемиолошки испитувања. (109)

Во Република Македонија од 15 годишната студија на В'лчкова и соработниците, кои опсервирале 133 случаеви на Pemphigus, може да се види дека средната годишна инциденција изнесува 4 случаи на еден милион жители. Инциденцијата двојно се зголемува и изнесува околу 9 случаи на еден милион жители за време на конфликтот во 2001 година. Просечната годишна инциденција на македонската етничка популација е 5 случаи на еден милион жители. Ромите имале статистички значајно повисока инциденција на појава од 24 случаи на еден милион жители, а кај албанската етничка популација инцидентноста била најниска и изнесувала 1 случај на еден милион жители. Најчестата форма на Pemphigus била Pemphigus vulgaris со 77,4%. (111)

Инциденцијата на **Erythema exudative multiforme** не е позната, иако оваа состојба се смета за релативно честа. Врвот на инциденцијата се појавува во втората и третата декада, и ретко се појавува кај пациенти под 3 и над 50 години. Скоро 20% од

случаите се сретнуваат кај деца. Помладите деца (под 5 години) развиваат потешки симптоми на болеста. Односот мажи-жени тука е 3:2, и оваа болест е рекурентна во најмалку 30% од пациентите. Се повеќе се смета дека Erythema exudative multiforme е заболување на младата и средната возраст и има тенденција да се јавува во пролет и есен. (12, 15, 45)

Ретроспективната студија од Kamaliah (53) и соработниците направена кај хоспитализирани пациенти во универзитетската болница во Малезија, во периодот од 1987 до 1994 година, укажуваат на фактот дека Erythema exudative multiforme е застапена со 13,8%, Stevens–Johnson синдромот со 75,9%, и токсичната епидермална некролиза со 10,3%. Медикаментите како етиолошки фактор ги регистрирале кај 25% од пациентите со Erythema exudative multiforme, 35,5% кај Stevens–Johnson синдромот и 66,7% кај токсичната епидермална некролиза. Евидентиран е пропорционален однос помеѓу застапеноста на Erythema exudative multiforme и Stevens–Johnson синдромот помеѓу мажите и жените. Кај 34,9% од испитаниците, авторите забележале леукоцитоза, а кај 34,6% забележале покачена трансминаза, но не забележале корелативен однос помеѓу биохемиските отстапувања и кожните промени. Секундарна инфекција со *Staphylococcus aureus* било евидентирано кај 37,9% од испитаниците.

Strom (102) и соработниците во временски период од четири години во државите Michigan, Minnesota и Florida, ја одредиле инциденцијата на Stevens–Johnson синдромот, која што изнесувала 7,1-2,6-6,8 на еден милион наеселение во секоја држава посебно. Исто така, авторите констатираат дека кај најголем број од испитаниците, како етиолошки момент е пеницилинот, односно аминопеницилинот.

Во својата десет годишна студија, Forman и соработниците (43), кои што ја реализирале во педијатриската клиника во Торонто, и притоа ги обсервираат пациентите со Erythema exudative multiforme, Stevens–Johnson синдромот и токсичната епидермална некролиза, и притоа вршат компарација на возраста и етиолошкиот фактор кој што доведува до нивна клиничка експресија. Со овие дијагнози за временскиот период кој е зацртан во студијата обсервирани биле 61 пациент. Орални промени дијагностицираат кај 67%, очни кај 39%. Компликации евидентирале кај 21 случај. Инфективниот агенс, особено со вирусот на херпес симплекс, медикаментите, особено пеницилинот и сулфонамидите биле најчест можен етиолошки фактор.

Finkelstein и соработниците (41), направиле анализа во временски период од 7 години во клиниката за педијатрија во Бостон на деца хоспитализирани со дијагноза Stevens–Johnson синдром и токсична епидермална некролиза. Обсервирале 55 пациенти, од кои 85% со дијагноза Stevens–Johnson синдром, 9% со токсична епидермална некролиза, а додека кај 6% од пациентите не е точно диференцирано дали се работи за Stevens–Johnson синдром или за токсична епидермална некролиза. Средната вредност на возраста на испитуваните пациенти била 9,8 години. Кај 53% од испитуваните, како причинители за заболувањето биле медикаментите и тоа кај 29% антиконвулзивна терапија, а кај 13% биле сулфонамидите. Од бактериолошки и вирусолошки причинители, кај 31% било изолирано *Mycoplasma pneumoniae*, кај 22% херпес симплекс, а кај 18% од испитаниците не била откриена инфективна етиологија.

Hyе-in Kim (56) и соработниците, во Националната болница во Кореа, обсервирале 82 пациенти со Stevens–Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, при што констатираат исто така преваленција на женскиот во однос на машкиот пол, со средна вредност на возраста од 53,8 години, а кај 85,4% од испитаниците била зафатена оралната мукозна мембрана, кај 59,8% очите, кај 32,9% гениталната слузница, носната лигавица кај 3,6%, фарингеалната лигавица 2,4% и ларингеалната лигавица кај 1,2%. Лабораториските испитувања покажале леукоцитоза кај 54,9%, анемија кај 59,8%, кај 25,6% неутропенија, а средната вредност на C-реактивниот протеин изнесувал 8,75 mg/dl. Од општата анамнеза, некои од нив боледувале од diabetes mellitus, други пак од хронична ренална инсуфициенција, цироза на црниот дроб, Cushing синдром и милијарна туберкулоза, епилепсија, тумор на мозокот, пареза на n. trigeminus и анксиозност.

Lam (63) со своите соработници ја следи имунопатогенезата на заболувањето преку следење на патогенетските случувања и дејството на вирусот на херпес симплекс, кое било аналогно на тоа кое се случува кај Erythema exudative multiforme, и од тука смета дека болеста се јавува како резултат на дејството на вирусот на херпес симплекс инфекцијата, со што го наметнува и проспективниот модел за етиотропичната терапија на ова заболување.

Ludwig (67) со своите соработници клинички дијагностицира Erythema exudative multiforme како последична реакција на примање на аseclofenac (BIOFENAC®)

во третманот на артритис кај една пациентка на 75 годишна возраст, после 15 дневен третман со овој медикамент. Промените биле презентирани со инфламаторни ареи во чиј центар била поставена везикула или була, а локализацијата била на вратот, градите и палмо-плантарната регија. Од мукозните мембрани биле зафатени очите, гениталиите и оралната мукоза. Проминентна инфламација е забележана во пределот на оралната лигавица со бројни ерозии.

Во однос на етиологијата на Erythema exudative multiforme постојат различни хипотези, односно различни етиолошки фактори кои доведуваат до нејзина клиничка презентација. Една од тие хипотези е дека Erythema exudative multiforme е предизвикана од вирусна или бактериска инфекција (херпес симплекс вирус, Mycoplasma Pneumoniae, Mycobacterium, Tinea, Chlamydia, Rickettsia), потоа од медикаментите (антибиотици, НСАИД, антимикотици, антинеопластици), алероголошки пореметувања, крвни заболувања, малигни заболувања и гравидитет. (76, 77, 113)

Во едно истражување, биле испитани 22 пациенти со еритема мултиформе (14 мажи и 8 жени), 27% (6 пациенти) имале јасна медикаментозна етиологија (5 минорна еритема мултиформе, metamizol, cefuroxime, amoxicilin и бариумов контраст, 1 мајорна форма со ciprofloxacin), а кај 32% (7 пациенти) етиологијата била herpes labialis инфекција. Случаите каде што етиологија била HSV или медикаменти, биле примарно минорна еритема мултиформе, со поблаги симптоми. Повеќето од мајорните случаи немале јасна етиологија. (91)

Во една 14 годишна студија која што ја испитувала инциденцата на еритема мултиформе, заедно со други слични заболувања, дошле до заклучок дека од 260.000 регистрирани пациенти, вкупно 61 имале суспектна дијагноза. Од овие, 37 пациенти (61%) биле класифицирани во оваа група. Кај 16 од нив, (43%) било докажано дека симптомите се од администрираната терапија за време на хоспитализацијата. Вкупната инциденција на хоспитализации за овие болести без разлика на етиологијата била 4,2 на 10 (6) пациенти/години. (31)

Erythema exudative multiforme за прв пат се јавува во младоста за да потоа рецидивира во текот на целиот живот. Подеднакво се сретнува кај сите раси и цивилизации. И покрај тоа што се јавува кај обата пола, почесто ја зафаќа машката популација. Рецидивите обично се јавуваат двапати годишно, во пролет и есен.

Етиологијата е непозната. Како основни етиолошки агенси се истакнуваат вирусите (вирусот на herpes simplex), стрептококи, кај пациенти со ЕЕМ се забележани високи вредности на АСТ и зголемени стрептококни антигени. Како етиолошки фактор се посочуваат фокал супстанции од дентогени жаришта. Се смета дека фокалните супстанции можат да предизвикаат оштетување на кожата и слузокожата. Антигени материи, како што се пеницилинот, сулфонамиди, антипирин, аспирин и други предизвикуваат алергиски реакции кои што се манифестираат како Erythema exudative multiforme. Промените кои се карактеристични за ЕЕМ може да се јават по давање на серум, некои вакцини и друго. Заболувањето може да биде израз на фотодермална реакција, во такви случаи промените се јавуваат на непокриените делови на телото. ЕМ покажува сезонски карактер, инциденцата е највисока на есен и пролет. За ЕМ се вели дека не е етиолошка болест, туку дека е симптом на повеќе етиолошки фактори како што се храна, медикаменти, вируси, бактерии, стресни состојби, системски заболувања, додека пак некои велат дека е туберкулоидна реакција. (27, 90)

Цел на трудот

Цел на трудот

3

• Да се проследат епидемиолошките карактеристики на *Pemphigus vulgaris*, *Erythema exudativum multiforme* и *Lichen planus*, како дерматози кои покажуваат тенденција за српна локализација на промените, изолирано или во сноп на нежните промени кај населението во Република Македонија.

• Да се проследат етиолошките фактори за клиничката експресија на *Pemphigus vulgaris*, *Erythema exudativum multiforme* и *Lichen planus*.

• Да се проследат параклиничките испитувања и мнание отстапувања, значајни за сепарат од овчидијачните дерматози, а неопходно за воспоставување на точната дијагноза на неопне.

• Да се проследи видот на терапевтискиот третман кај *Pemphigus vulgaris*, *Erythema exudativum multiforme* и *Lichen planus*, ефектот од третманот и да се определат просечното време потребно на болеста да ремисира или потполно излекување на заболувањето.

Цел на трудот

Цел на трудот

- Да се проследат епидемиолошките карактеристики на Pemphigus vulgaris, Erythema exudativum multiforme и Lichen planus, како дерматози кои покажуваат тенденција за орална локализација на промените, изолирано или во склоп на кожните промени кај населението во Република Македонија.
- Да се проследат етиолошките чинители за клиничката експресија на Pemphigus vulgaris, Erythema exudativum multiforme и Lichen planus.
- Да се проследат параклиничките испитувања и нивните отстапувања, значајни за секоја од поединечните дерматози, а неопходно за поставување на точната дијагноза на истите.
- Да се проследи видот на терапискиот третман кај Pemphigus vulgaris, Erythema exudativum multiforme и Lichen planus, ефектот од третманот и да се определи просечното време потребно на болеста за ремисија или потполно излекување на заболувањето.

Материјал и метод

Материјал и метод

4

3 За реализација на поставената цел во соработка со клиниката за Дерматогенералологија при Медицинскиот факултет во Скопје извршена е ретроспективна студија за временски период од 10 - години (2007 - 2017). Идентифицирани и анализирани се инфрефективните дерматози кај кои што се забележуват врзани промени, а тоа се: *Pemphigus vulgaris*, *Erythema exudativum multiforme* и *Urtica planus*.

Материјалот за ова студија беше користан од историјата на болеста на секој поединечен пациент со претходно сломенатите дијагнози.

Сите добиени податоци за секој пациент се внесувани во лажбен формулар изготвен за таа намена. Во него се евидентирани следни параметри:

- Дијагнозата на болеста
- Возраст на пациентот
- Полот
- Географското подрачје
- Занимање на пациентот
- Инциденцијата на болеста
- Цикличните варијации
- Секундарните баријери
- Можните ризик фактори
- Етиолошки фактори
- Терапевтскиот ефект

Попи, без евидентирани клиничките промени и нивната локализација на

Материјал и метод

Паралелните испитувања (биолошки, цитолошки и епитоморфолошки) се групирани според опсервационата дијагноза и се направен обид, да врз брза на анализа

Материјал и метод

За реализација на поставената цел во соработка со клиниката за Дерматовенерологија при Медицинскиот факултет во Скопје направена е ретроспективна студија за временски период од пет години при што верифицирани и анализирани се најфреквентните дерматози кај кои што се забележуваат орални промени, а тоа се: Pemphigus vulgaris, Erythema exudativum multiforme и Lichen planus.

Материјалот за оваа студија беше користен од историјата на болеста на секој поединечен пациент со претходно споменатите дијагнози.

Сите добиени податоци за секој пациент се внесувани во посебен формулар изготвен за таа намена. Во него се евидентирани следните параметри:

- Дијагнозата на болеста
- Возраста на пациентот
- Полот
- Географското подрачје
- Занимање на пациентот
- Инциденцијата на болеста
- Цикличните варијации
- Секундарните варијации
- Можните ризик фактори
- Етиолошките чинители
- Терапискиот ефект

Потоа, беа евидентирани клиничките промени и нивната локализација на кожата и оралната лигавица и другите мукозни мембрани, нивната топографска поставеност и видот на морфите.

Параклиничките испитувања (биохемиски, цитолошки и патохистолошки) се групирани според опсервационата дијагноза и се направи обид, да врз база на анализа

на истите и отстапувањата на истите да можеме да го олесниме поставувањето на дефинитивната дијагноза.

Анализирани се и видот на терапискиот третман кај овие болести, и секако времето потребно за да настане ремисија односно санација на болеста.

Добиените податоци од направените епидемиолошки испитувања ќе бидат анализирани и статистички обработени во програмата Statistica 7.1 и SPSS v12.

Резултати

Резултати

Податоците од ова истражување се обработени според можностите да се добијат соодветни и квалитетни податоци за три кожни ентитети, заради истражување на преваленцијата на орални промени кај истите.

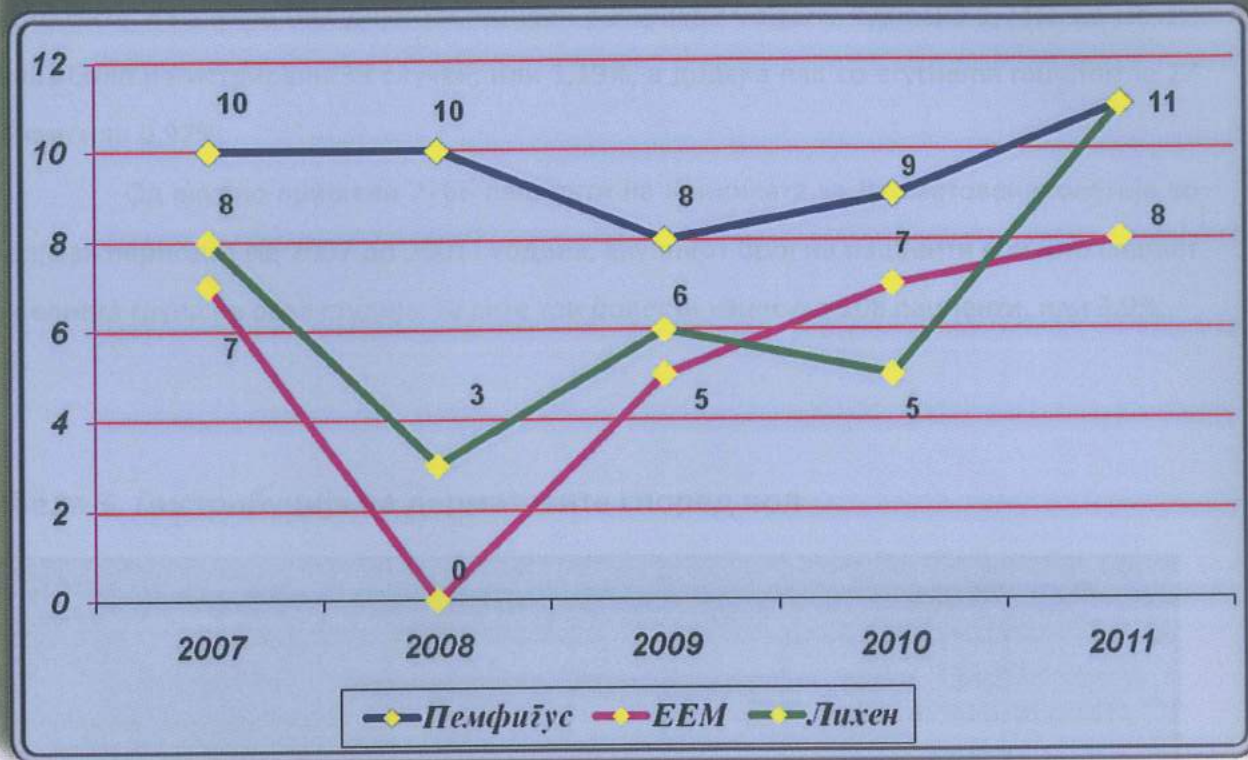
Испитани се пациенти и нивните анамнези во периодот од 2007 до 2011 година. Тоа е прикажано на табела 1.

Табела 1. Дистрибуција на фреквенциите на испитуваните болести во периодот 2007-2011

година	БОЛЕСТ			Вкупно
	Пемфигус	ЕЕМ	Лихен	
2007	10	7	8	25
2008	10	0	3	13
2009	8	5	6	19
2010	9	7	5	21
2011	11	8	11	30
Вкупно	48	27	33	108

Од табела 1 се гледа движењето на фреквенциите на болестите (за кои што се знае дека спаѓаат во ретките кожни болести). Се забележува дека меѓу овие болести, најчест е пемфигусот кој учествува со 44%. Понатаму следи lichen planus со 31%, додека erythema multiforme 25%.

Графикон 1. Движење на дијагностицираните заболени од пемфигус, лихен
 и ЕЕМ во периодот 2007-2011



На графикон 1 се гледа движењето на дијагностицираните и испитувани ентитети.

Табела 2. Процентуална застапеност на испитуваните болести со вкупниот
 број на хоспитализирани пациенти

година	вкупно хоспитализирани	БОЛЕСТ		
		Пемфиџус	ЕЕМ	Лихен
2007	539	10 (1,85%)	7 (1,29%)	8 (1,48%)
2008	541	10 (1,84%)	0	3 (0,55%)
2009	585	8 (1,36%)	5 (0,85%)	6 (1,02%)
2010	552	9 (1,63)	7 (1,26%)	5 (0,90%)
2011	548	11 (2%)	8 (1,45%)	11 (2%)
Вкупно	2765	48 (1,74%)	27 (0,97%)	33 (1,19%)

График: На табела 2 се прикажани процентуалните односи на секоја испитувана болест посебно, како и вкупниот збир на сите испитувани болести посебно во рамките на пет години. Од табелата можеме да забележиме дека кај најголем број од пациентите, 48 случаи бил дијагностициран *remphigus vulgaris*, односно 1,74%. Со *Lichen planus* биле регистрирани 33 случаи, или 1,19%, а додека пак со *erythema multiforme* 27 случаи, или 0,97%.

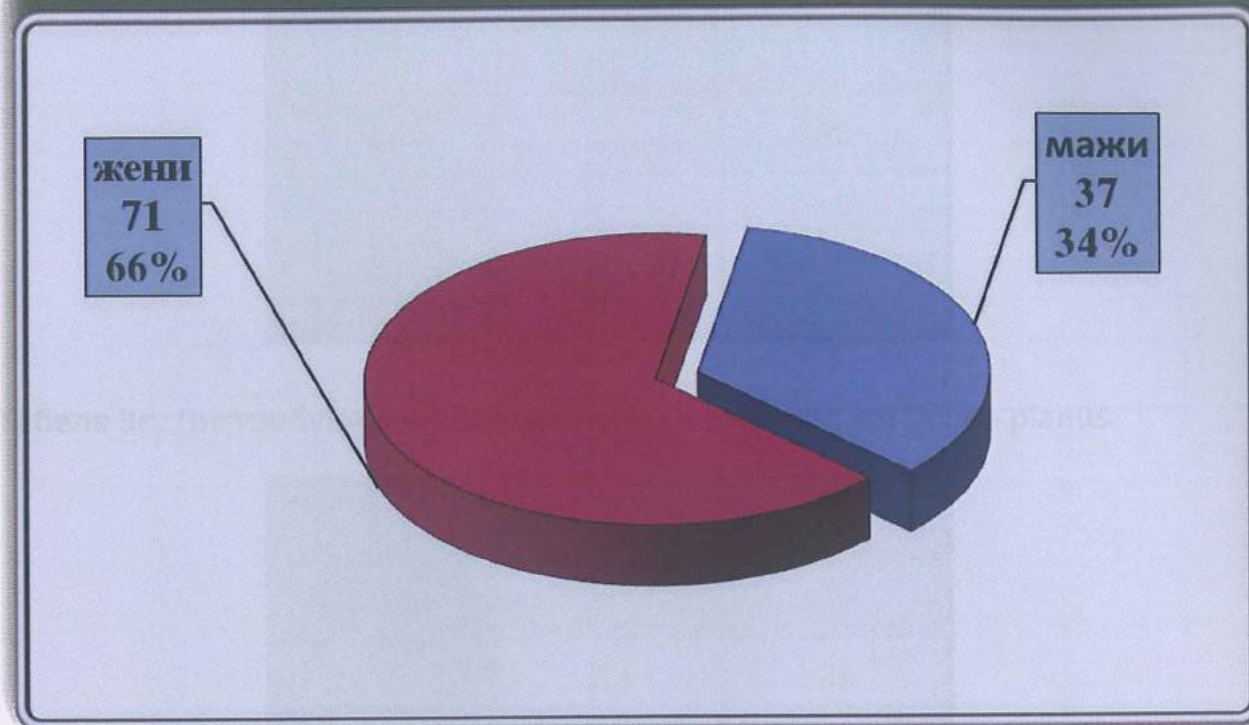
Од вкупно примени 2765 пациенти на Клиниката за Дерматовенерологија во Скопје за периодот од 2007 до 20011 година, вкупниот број на пациенти кои што спаѓаат во целната група на оваа студија, за сите три болести изнесува 108 пациенти, или 3,9%.

Табела 3. Дистрибуција на дерматозите според пол

Пол	f	%
мажи	37	34.3
жени	71	65.7
Вкупно	108	100

Мажите и жените кои се вклучени во оваа студија покажуваат дека коефициентот на однос е на штета на женскиот пол. Тоа покажува дека само една третина се мажи (34%). Двојно поголемата фреквенција на заболени жени е во сооднос со патологијата на овие кожни болести. Тестирањето на хипотезата за дистрибуција по пол, покажува дека оваа дистрибуција е статистички сигнификантна за ниво $p < 0,01$ т.е. сигурноста со која овие резултати се обработени е 99% .

Графикон 3. Графички приказ на дистрибуција на дерматозите според пол



Од графикон 3 може да се види состојбата на дистрибуција според пол.

Графикон 3а. Графички приказ на дистрибуција на дерматозите според пол

Табела 3а. Дистрибуција на дерматозите според пол кај Pemphigus vulgaris

пол	f	%
мажи	19	40
жени	29	60
Вкупно	48	100

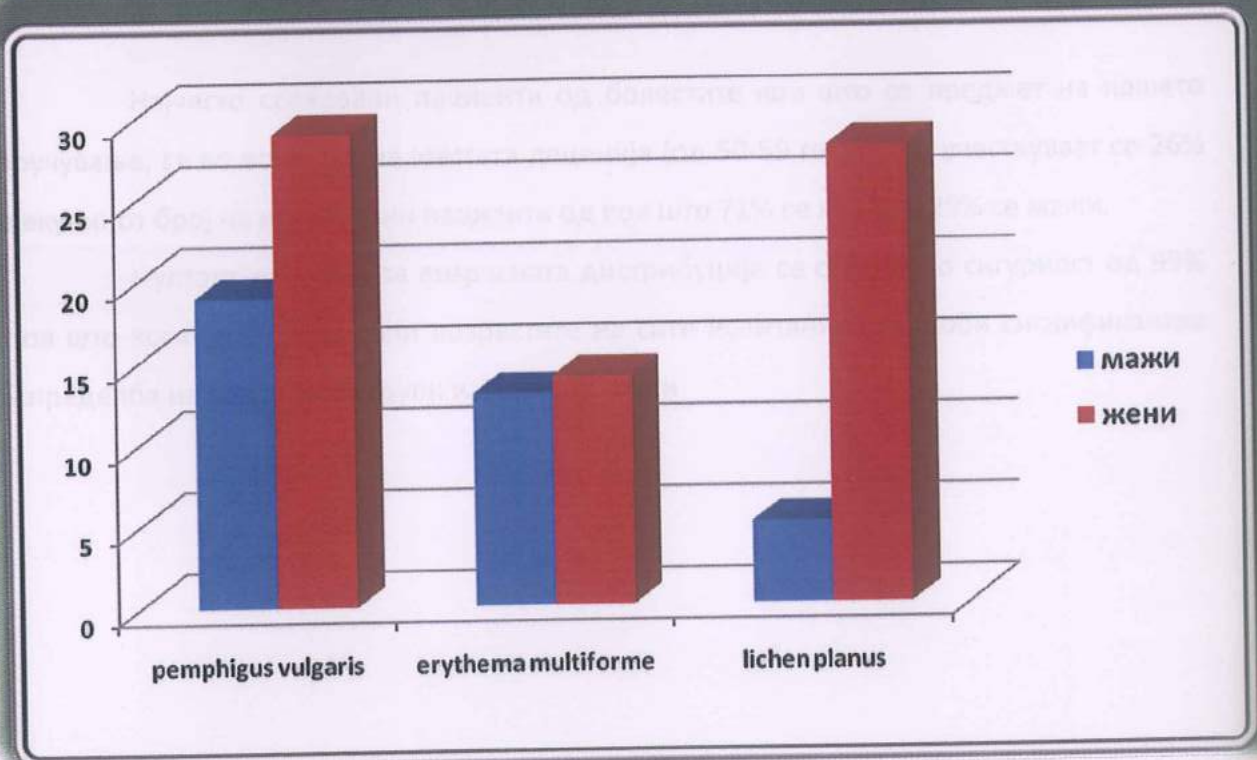
Табела 3б. Дистрибуција на дерматозите според пол кај Erythema multiforme

пол	f	%
мажи	13	48
жени	14	52
Вкупно	27	100

Табела 3в. Дистрибуција на дерматозите според пол кај Lichen planus

пол	f	%
мажи	5	15
жени	28	85
Вкупно	33	100

Графикон 3а. Графички приказ на дистрибуција на дерматозите според пол



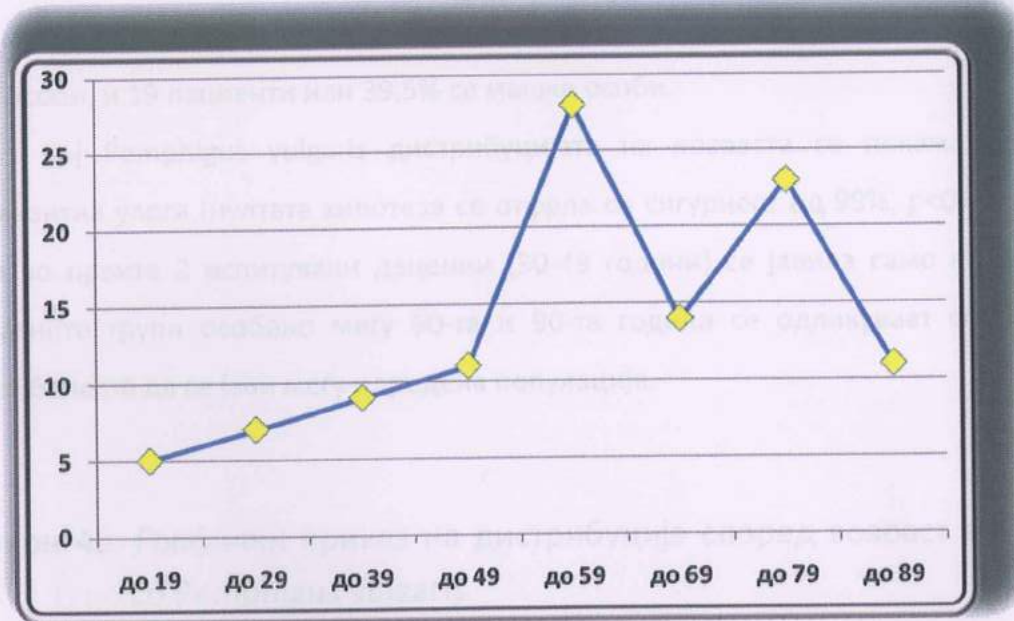
Табела 4. Дистрибуција според возраст и пол кај лицата со Pemphigus vulgaris, Lichen planus и Erythema multiforme

Возраст (години)	пол		Вкупно
	мажи (f / %)	жени (f / %)	
до 19	2 / 5,4	3 / 4,2	5 / 4,6
до 29	2 / 5,4	5 / 7,0	7 / 6,5
до 39	3 / 8,1	6 / 8,3	9 / 8,3
до 49	4 / 10,8	7 / 9,9	11 / 10,2
до 59	8 / 21,6	20 / 28,2	28 / 25,9
до 69	7 / 18,9	7 / 9,9	14 / 13,0
до 79	7 / 18,9	16 / 22,5	23 / 21,3
до 89	4 / 10,8	7 / 9,9	11 / 10,2
Вкупно	37 / 100	71 / 100	108 / 100

Најчесто среќавани пациенти од болестите кои што се предмет на нашето проучување, се во возраста на шестата деценија (од 50-59 години) и учествуваат со 26% од вкупниот број на испитувани пациенти од кои што 71% се жени, а 29% се мажи.

Нултата хипотеза за возрасната дистрибуција се отфрла со сигурност од 99% затоа што кога се анализирани возрастите на сите испитаници се доби сигнификантна распределба на возрасните групи кај овие болести.

Графикон 4. Графички приказ на дистрибуција според возраст кај лицата со Pemphigus vulgaris, Lichen planus и Erythema multiforme



Кога станува збор за болеста pemphigus vulgaris, показателите за возраста се дадени на следната табела.

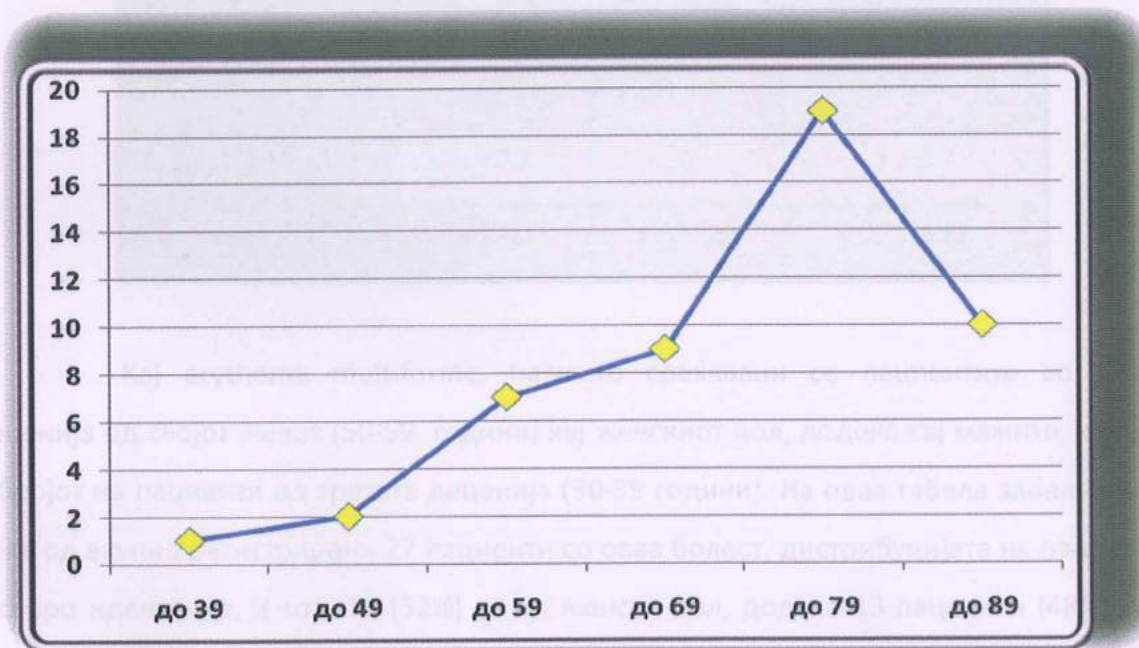
Табела 4а. Дистрибуција според возраст и пол кај лицата со Pemphigus vulgaris

Возраст (години)	пол		Вкупно
	мажи (f / %)	жени (f / %)	
до 39	0	1 / 3,4	1 / 2,1
до 49	1 / 5,3	1 / 3,4	2 / 4,2
до 59	4 / 21,1	3 / 10,3	7 / 14,6
до 69	5 / 26,3	4 / 13,8	9 / 18,8
до 79	6 / 31,6	13 / 44,8	19 / 39,6
до 89	3 / 15,8	7 / 24,1	10 / 20,8
Вкупно	19 / 100	29 / 100	48 / 100

Кај pemphigus vulgaris, најчесто среќавани се пациентите во седмата деценија од својот живот (70-79 години), и на оваа табела забележуваме дека од вкупно регистрирани 48 пациенти со оваа болест, поголемиот дел, 29 пациенти или 60,5% се женски особи, и 19 пациенти или 39,5% се машки особи.

Кај Pemphigus vulgaris дистрибуцијата на возраста се покажа дека има сигнификантна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 99%, $p < 0,01$) бидејќи болеста во првите 2 испитувани децении (30-49 години) се јавила само во 3 случаи. Повозрасните групи особено меѓу 60-та и 90-та година се одликуваат со поголема можност болеста да се јави меѓу одредена популација.

Графикон 4а. Графички приказ на дистрибуција според возраст кај лицата со Pemphigus vulgaris



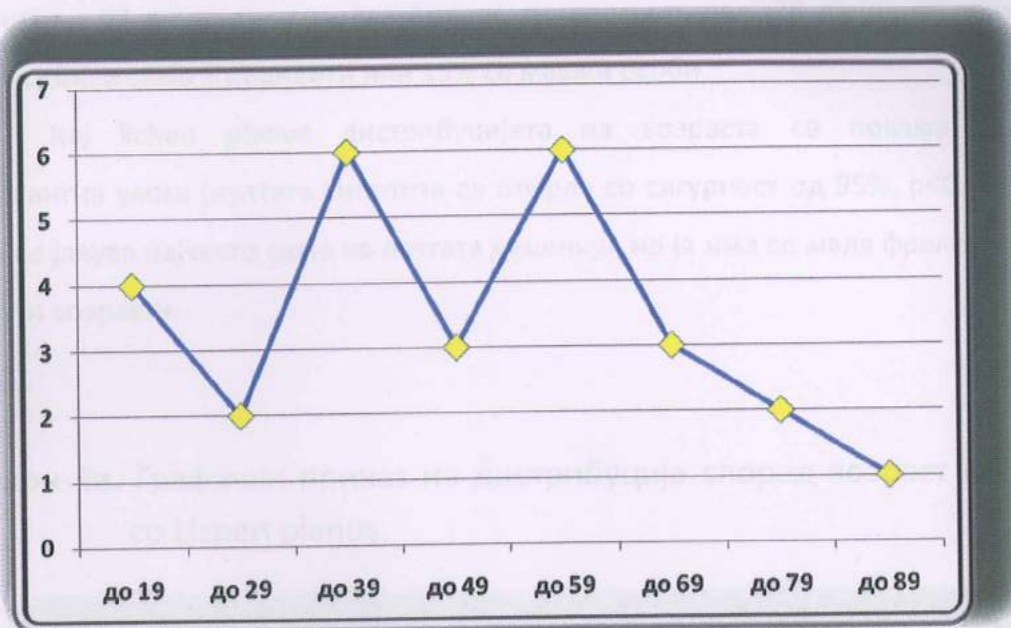
Табела 46. Дистрибуција според возраст и пол кај лицата со Erythema multiforme

Возраст (години)	пол		Вкупно
	мажи (f / %)	жени (f / %)	
до 19	2 / 15,4	2 / 14,3	4 / 14,8
до 29	1 / 7,7	1 / 7,1	2 / 7,4
до 39	3 / 23,1	3 / 21,4	6 / 22,2
до 49	2 / 15,4	1 / 7,1	3 / 11,1
до 59	1 / 7,7	5 / 35,7	6 / 22,2
до 69	2 / 15,4	1 / 7,1	3 / 11,1
до 79	1 / 7,7	1 / 7,1	2 / 7,4
до 89	1 / 7,7	0	1 / 3,7
Вкупно	13 / 100	14 / 100	27 / 100

Kaj erythema multiforme, најчесто среќавани се пациентите во петтата деценија од својот живот (50-59 години) кај женскиот пол, додека кај мажите, најголем е бројот на пациенти од третата деценија (30-39 години). На оваа табела забележуваме дека од вкупно регистрирани 27 пациенти со оваа болест, дистрибуцијата на пациентите е скоро идентична, и тоа, 14 (52%) се од женски пол, додека 13 пациенти (48%) се од машки пол.

Ако го отфрлиме EEM заради тоа што има премалку пациенти, (мал примерок испод 30) тогаш произлегува дека несигнификантноста на возраста како ризик фактор за оваа болест може да остане да важи само за оваа болест. Доказ за ова е испитувањето со тестот на Kolmogorov-Smirnov кој што не покажа статистичка значајност на испитуваната дистрибуција ($p > 0.05$).

Графикон 46. Графички приказ на дистрибуција според возраст кај лицата со Erythema multiforme (бимодална крива)



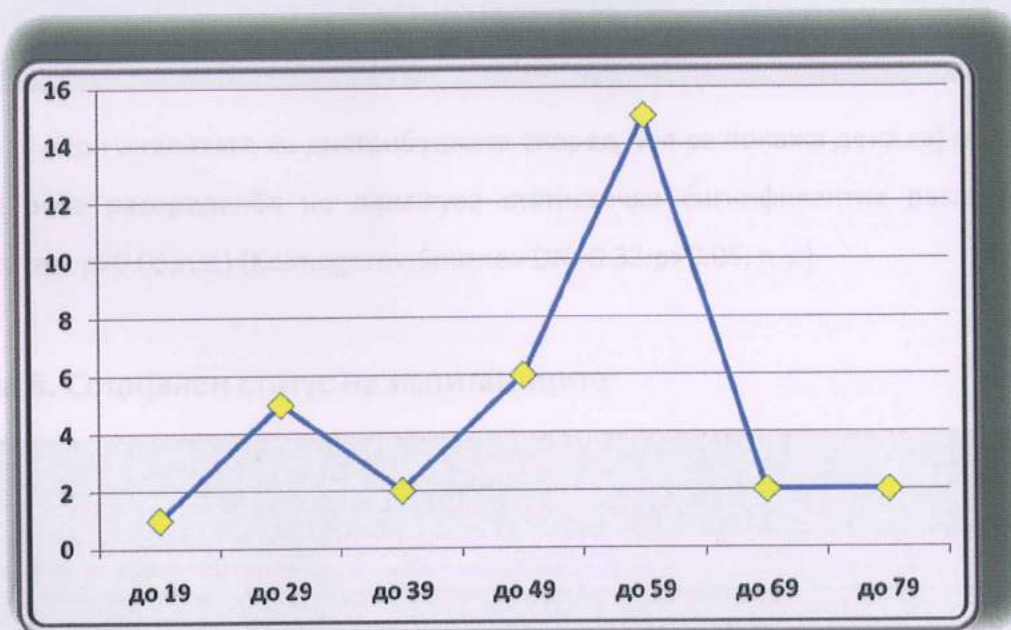
Табела 4в. Дистрибуција според возраст и пол кај лицата со Lichen planus

Возраст (години)	пол		Вкупно
	мажи (f / %)	жени (f / %)	
до 19	0	1 / 3,6	1 / 3,0
до 29	1 / 20,0	4 / 14,3	5 / 15,2
до 39	0	7 / 7,1	2 / 6,1
до 49	1 / 20,0	5 / 17,9	6 / 18,2
до 59	3 / 60,0	12 / 42,9	15 / 45,5
до 69	0	2 / 7,1	2 / 6,1
до 79	0	2 / 7,1	2 / 6,1
Вкупно	5 / 100	28 / 100	33 / 100

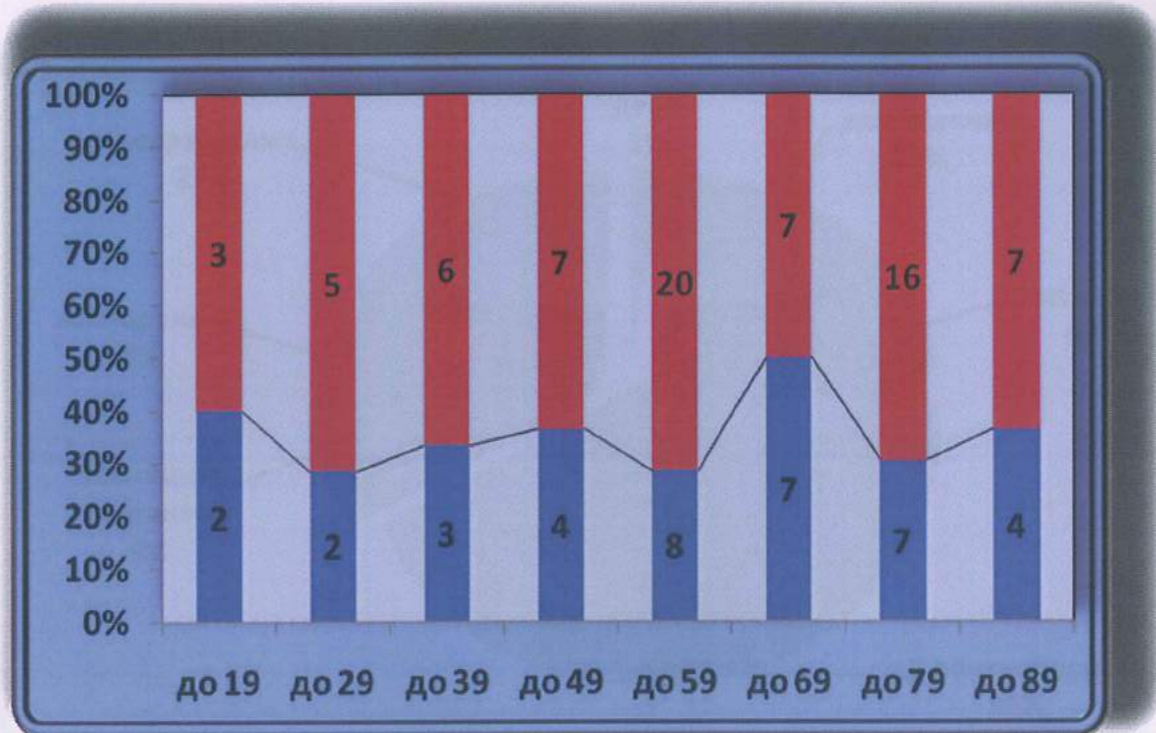
Кај lichen planus, најчесто среќавани се пациентите во петтата деценија од својот живот (50-59 години), и на оваа табела забележуваме дека од вкупно регистрирани 33 пациенти со оваа болест, поголемиот дел, 28 пациенти или 85% се женски особи, и само 5 пациенти или 15% се машки особи.

Кај lichen planus дистрибуцијата на возраста се покажа дека има сигнификантна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 95%, $p < 0,05$) бидејќи болеста се јавува најчесто само во петтата деценија, но ја има со мала фреквенција и во сите други возрасти.

Графикон 4в. Графички приказ на дистрибуција според возраст кај лицата со Lichen planus.



Графикон 4г. Графичка распределба на возрастните групи според пол

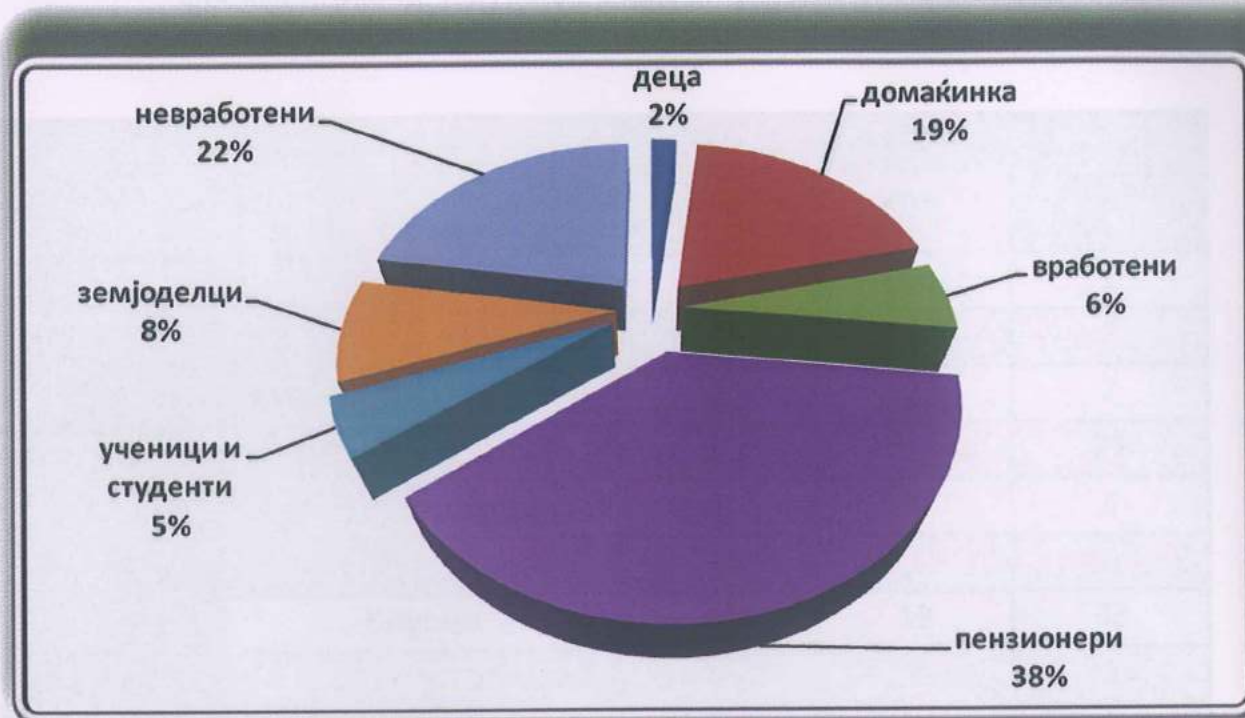


При анализата на дистрибуциите според пол се покажа дека кај мажите и кај жените оваа распределба не покажува статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney test $p > 0.05; n.s.$) (Kolmogorov-Smirnov $DN = 0.32; p > 0.05; n.s.$)

Табела 5. Социјален статус на испитаниците

	Фреквенција	%
Деца	2	2
Домаќинка	21	19
Вработени	6	6
Пензионери	41	38
Ученици / студенти	5	5
Земјоделци	9	8
невработени	24	22
ВКУПНО	108	100

Графикон 5. Процентуална застапеност на професионални категории



Од табела 5 и графикон 5 податоците за овие болести покажуваат зачудувачки дистрибуции според возраст. Податоците зборуваат дека од овие три кожни болести заболуваат и студенти и деца. Наше мислење е дека, и покрај тоа што сме благодарни на Клиниката за Дерматовенерологија, сепак, потребно е поимите домаќинка, пензионер, невработен да се дефинираат од една страна што тој пензионер всушност работел кога бил активен, или, ако се работи за невработени, која е професионалната едукација токму на тие луѓе кои што некогаш биле вработени (ова го коментираме од аспект не само како социјален статус, туку, кои би биле ризиците кои во минатото допринеле за појава на овие кожни ентитети).

Табела 6. Податоци за испитуваните кожни ентитети според најчеста
фреквенција на јавување во дефинирани населени места

болест			Орални Промени		Вкупно
			нема	има	
<i>Pemphigus vulgaris</i>	Место на живеење	Гостивар	1	0	1
		Куманово	1	1	2
		Прилеп	0	2	2
		Скопје	9	12	21
		Струмица	1	3	4
		Тетово	2	1	3
	Вкупно	14	19	33	
<i>Erythema multiforme</i>	Место на живеење	Гостивар	0	2	2
		Куманово	0	2	2
		Скопје	8	8	16
		Струмица	1	1	2
		Тетово	2	0	2
	Вкупно	11	13	24	
<i>Lichen planus</i>	Место на живеење	Гостивар	0	1	1
		Куманово	2	4	6
		Прилеп	0	2	2
		Скопје	3	9	12
		Струмица	0	1	1
		Тетово	0	3	3
	Вкупно	5	20	25	

Од аспект на местоположбата на Клиниката за Дерматовенерологија, на некој начин и очекувана е висока фреквенција на заболени од трите испитувани болести од Скопје.

Meѓу другите градови можеме да кажеме дека од Pemphigus vulgaris се лекувани 2 лица од Куманово, од кое едното со орални промени; од две лица од Прилеп, двајцата имале орални промени. Од Струмица имало 4 заболени од кои дури кај 3 имало орални промени; од Тетово се регистрирани вкупно 3 пациенти, а еден имал орални промени.

Кај erythema multiforme состојбата во Скопје е иста, со највисока фреквенција (16 пациенти од кои половината – 8 имале и орални промени); од Гостивар и од Куманово имало по 2 пациенти од кои и двајцата имале орални промени; во Тетово пак, од вкупно 2 пациенти, и двајцата немале орални промени, а додека во Струмица, од 2 пациенти, едниот имал а другиот немал орални промени.

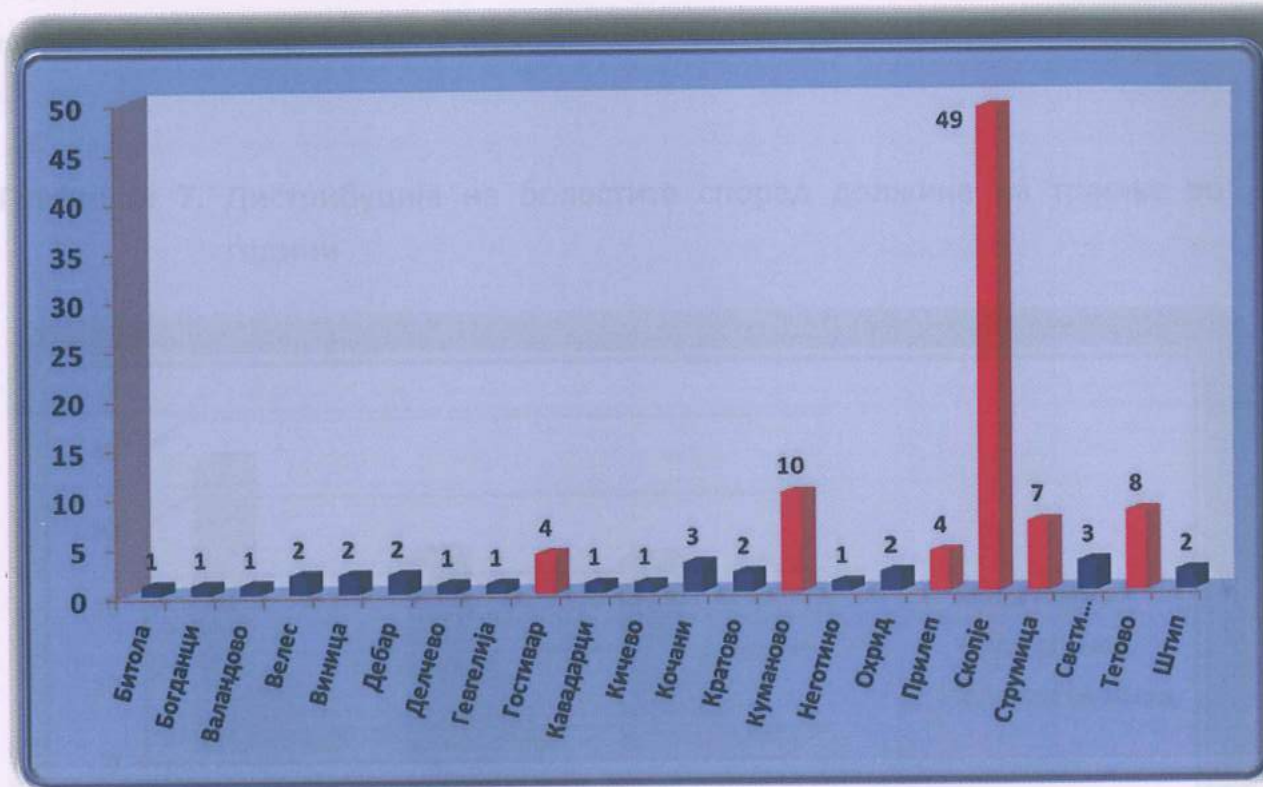
За lichen planus, највисока фреквенција бележиме во Скопје со вкупно 12 пациенти, од кои 9 имале орални промени; од Куманово имало 6 пациенти од кои 4 со орални промени; Тетово овој пат се прикажува со 3 пациенти каде што сите имале орални промени.

Други населени места не се споменувани од аспект што од таму се бележат фреквенции помали од два.

Заради тоа што истражувањето е направено на Медицинскиот факултет во Скопје, т.е. на Клиниката за Дерматовенерологија, се добива впечаток дека само од неколку ретките или пациенти со идиопатичките болести. Појавата на орални промени и симптоми била одлучувачка за редистрибуција на идиопатичките пациенти.

Табела 7. Времетраење на појавувањето на болестите

Графикон 6. Дистрибуција на испитуваната популација според местото на живеење



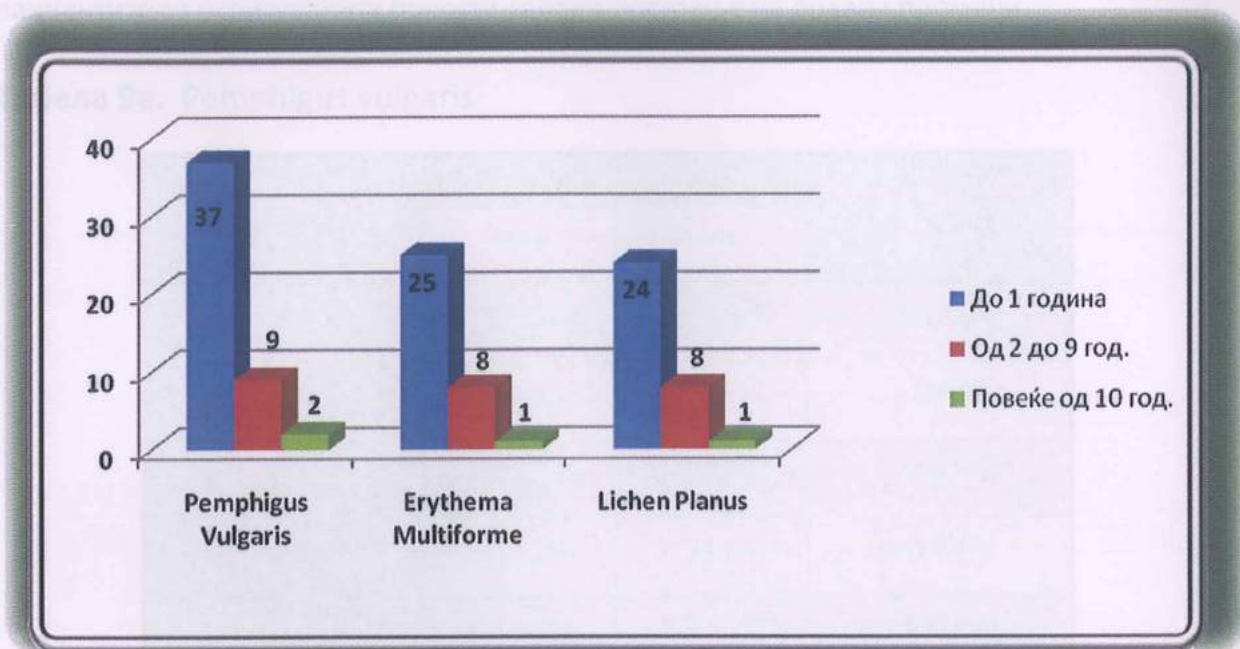
Заради тоа што истражувањето е направено на Медицинскиот факултет во Скопје, т.е. на Клиниката за Дерматовенерологија, се добива впечаток дека само од неколку региони има пациенти со испитуваните болести. Појавата на орални промени и симптоми била одлучувачка за редистрибуција на испитаните пациенти.

Табела 7. Временски период на појавувањето на болестите

Временски интервал	Болест			Вкупно
	Pemphigus vulgaris	Erythema multiforme	Lichen planus	
До 1 година	37	25	24	86
Од 2 до 9 год.	9	8	8	18
Повеќе од 10 год.	2	1	1	4
Вкупно	48	27	33	108

Над 80% од испитуваните болести се регистрирани во првата година од појавувањето на болеста, додека 17% спаѓаат во групата од 2-9 години, а само 4% имаат подолго траење на болеста од 10 години.

Графикон 7. Дистрибуција на болестите според должина на траење во години



Табела 8. Верижни индекси на динамика

година	Pemphigus		EEM		Lichen	
	f	IDv	f	IDv	f	IDv
2007	10	’/.	7	’/.	8	’/.
2008	10	100 %	0	0	3	37,5 %
2009	8	80 %	5	0	6	200 %
2010	9	112 %	7	140 %	5	83 %
2011	11	122 %	8	114 %	11	220 %

На претходната табела се прикажани верижните индекси на динамика на појавата на испитуваните болести. Може да се забележи дека pemphigus vulgaris го има постојано во испитуваниот период и неговата годишна фреквенција варира. Erythema multiforme нема стабилно појавување, додека lichen planus знае да се појави некогаш почесто (во 2007 и во 2011), или многу малку.

На следните табели е прикажана дистрибуцијата на деновите на лекување на пациентите со испитуваните болести според постоење на орални промени.

Табела 9а. Pemphigus vulgaris

ДЕНОВИ	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
до 9	7 (26,9%)	3 (13,6%)	10 (20,8%)
до 19	8 (30,8%)	6 (27,3%)	14 (29,2%)
до 29	3 (11,5%)	5 (22,7%)	8 (16,7%)
до 39	5 (19,2%)	4 (18,2%)	9 (18,8%)
над 40	3 (11,5%)	4 (18,2%)	7 (14,6%)
ВКУПНО	26 (100%)	22 (100%)	48 (100%)

Просечното време на терапија кај пациентите без орални промени изнесува 21 ден, а додека кај пациентите со орални промени, просечното време на терапија е 31 ден.

Табела 9б. Erythema multiforme

ДЕНОВИ	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
до 9	6 (50%)	4 (26,7%)	10 (37%)
до 19	6 (50%)	10 (66,7%)	16 (59,3%)
до 29	0	1 (6,7%)	1 (3,7%)
ВКУПНО	12 (100%)	15 (100%)	27 (100%)

Просечното време на терапија кај пациентите без орални промени изнесува 10 дена, а додека кај пациентите со орални промени, просечното време на терапија е 13 дена.

Табела 9в. Lichen planus

ДЕНОВИ	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
до 9	2 (25%)	5 (20%)	7 (21,2%)
до 19	3 (37,5%)	8 (32%)	11 (33,3%)
до 29	0	7 (28%)	7 (21,2%)
до 39	3 (37,5%)	4 (16%)	7 (21,2%)
над 40	0	1 (4%)	1 (3%)
ВКУПНО	8 (100%)	25 (100%)	33 (100%)

Просечното време на терапија кај пациентите без орални промени изнесува 19 дена, а додека кај пациентите со орални промени, просечното време на терапија е 21 ден.

Табела 10а. Вид на ординирана терапија за третман на испитуваните болести – Pemphigus vulgaris

ВИД НА ТЕРАПИЈА	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
кортикостероидна	15 (57,7%)	14 (63,6%)	29 (60,4%)
комбинација на кортикостероидна со антихистаминска	11 (42,3%)	8 (36,4%)	19 (39,6%)
ВКУПНО	26 (100%)	22 (100%)	48 (100%)

Од табелата можеме да заклучиме дека терапија на избор кај pemphigus vulgaris се кортикостероидите.

Табела 10б. Вид на ординирана терапија за третман на испитуваните болести – Erythema exudative multiforme

ВИД НА ТЕРАПИЈА	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
кортикостероидна	1 (8,3%)	0	1 (3,7%)
антихистаминици	3 (25%)	1 (6,7%)	4 (14,8%)
комбинација на кортикостероидна со антихистаминска	8 (66,7%)	14 (93,3%)	22(81,5%)
ВКУПНО	12 (100%)	15 (100%)	27 (100%)

Од табелата можеме да заклучиме дека терапија на избор кај erythema multiforme се кортикостероиди во комбинација со антихистаминици.

Табела 10в. Вид на ординирана терапија за третман на испитуваните болести – Lichen Planus

ВИД НА ТЕРАПИЈА	ОРАЛНИ ПРОМЕНИ		ВКУПНО
	нема	има	
кортикостероидна	3 (37,5%)	6 (24%)	9 (27,3%)
антихистаминици	0	1 (4%)	1 (3%)
друго	1 (12,5%)	3 (12%)	4 (12,1%)
комбинација на кортикостероидна со антихистаминска	4 (50%)	15 (60%)	22(57,6%)
ВКУПНО	8 (100%)	25 (100%)	33 (100%)

Од табелата можеме да заклучиме дека терапија на избор кај lichen planus се кортикостероиди во комбинација со антихистаминици.

Табела 11а. Отстапувања од нормалните лабораториски вредности во крвта кај Pemphigus vulgaris

		ГЛИКЕМИЈА		
		нормални*	Намалени	Зголемени
орални промени	нема	13	1	12
	има	10	3	9
Вкупно		23	4	21

*за нормални се сметаат вредностите од 3,9 до 6,1 mmol/L.

Во дескрипцијата на пациентите кои имаат орални промени, гликемијата беше нормална во 45%. Само 14% (3 пациенти) покажаа пониски нивоа на гликемија. Интересно е да се укаже дека 41% (9 пациенти) беа хипергликемични, со што може да се претпостави дека гликемијата може да има улога во настанувањето на оралните промени (M-W и K-C тест $p > 0.05$).

		ЕРИТРОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	17	5	4
	има	19	3	0
Вкупно		36	8	4

*за нормални се сметаат вредностите од $4 \text{ до } 5 \times 10^{12} / \text{L}$

Оралните промени во врска со вредностите за еритроцитите не се покажаа како валидни за понатамошна анализа, затоа што најголем број на пациенти (86%) имаа нормални вредности на еритроцитите.

		ХЕМОГЛОБИН		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	11	15	0
	има	13	9	0
Вкупно		24	24	0

*за нормални се сметаат вредностите од 130 до 170

Во однос на хемоглобинот, се појавува една состојба, позната во хематологијата, каде што при нормален број на еритроцити, можно е тие да се недоволно исполнети со хемоглобин (хипохромна анемија). Овие пациенти во групата во пемфигус и орални промени прават една третина од целата група.

		ГРАНУЛОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	10	0	16
	има	9	0	13
Вкупно		19	0	29

*за нормални се сметаат вредностите од 58 до 68% од бројот на леукоцити

Пемфигусот пратен со орални промени се покажа во оваа студија дека има 59% пациенти со многу високи леукоцити од гранулоцитната лоза. Тоа укажува дека оралните промени многу лесно се инфицираат а особено со бактерии од оралната микрофлора и од околината.

		ЛИМФОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	10	14	2
	има	7	12	3
Вкупно		19	26	3

*за нормални се сметаат вредностите од 22 до 32% од бројот на леукоцити

Лимфоцитната лоза кај 32% од пациентите е нормална, додека кај 54% се појавува пад на лимфоцитите (кои што во принцип носители на имунитетот), додека пак кај само три пациенти (14%) беше откриено заедно со оралните промени, доста висок лимфоцитен потенцијал.

		ЛЕУКОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	13	0	13
	има	10	0	12
Вкупно		23	0	25

*за нормални се сметаат вредностите од 4 до $10 \times 10^9 / L$

Зголемувањето на вкупните леукоцити најверојатно се должи заради зголемувањето на гранулоцитите кај одредени пациенти.

		СЕДИМЕНТАЦИЈА		
		нормални*	зголемени**	патолошка***
орални промени	нема	8	11	7
	има	9	5	8
Вкупно		17	16	15

*за нормални се сметаат вредностите од 5/10. **зголемени од 25/50.

***патолошка е од 40/90.

Дистрибуцијата на вредностите на седиментацијата укажува на голем број пациенти со нормална седиментација (41%), додека контингентот на лица со зголемена седиментација е голем 59%, што значи дека седиментацијата е многу важен биохемиски и клинички параметар за прогнозата на болеста.

		ЛИПИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	24	0	2
	има	20	0	2
Вкупно		44	0	4

*за нормални се сметаат вредностите <10

		ХОЛЕСТЕРОЛ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	25	0	1
	има	21	0	1
Вкупно		46	0	2

*за нормални се сметаат вредностите од 2,24 до 6,8

		ТРИГЛИЦЕРИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	21	0	5
	има	14	1	7
Вкупно		35	8	12

*за нормални се сметаат вредностите од 0,57 до 1,70

Липидите во крвта се претежно нормални (91%). Истото важи и за холестеролот и за триглицеридите, со исклучок на 7 лица чии што триглицериди се нешто повисоки но незначително од нормалните. Непараметриските тестови на Fischer се несигнификантни и не се во врска со болеста и настанувањето на орални промени.

		sGOT (AST)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	21	1	4
	има	21	0	1
Вкупно		42	1	5

*за нормални се сметаат вредностите од 10 до 34

		sGPT (ALT)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	22	1	3
	има	18	3	1
Вкупно		40	4	4

*за нормални се сметаат вредностите од 9 до 43

Во табелите кои што прикажуваат состојба на хепаталните ензими се забележува дека кај најголем број нема никакво отстапување од нормалата (GOT- 96 % и GPT 82%). Многу малку пациенти имаат отстапувања од оваа нормала: GOT зголемен само кај еден пациент со орални промени, додека GPT кај тројца е намален и само кај еден е зголемен. Од овие податоци не би можело да се каже дека појавата на орални промени не делува врз промена на вредностите на хепаталните ензими.

Табела 116. Отстапувања од нормалните лабораториски вредности во крвта кај Erythema exudative multiforme

		ГЛИКЕМИЈА		
		нормални*	Намалени	Зголемени
орални промени	нема	11	0	1
	има	13	0	2
Вкупно		24	0	3

*за нормални се сметаат вредностите од 3,9 до 6,1 mmol/L.

Малиот број на пациенти со ЕЕМ во однос на гликемијата во 87% покажа нормални вредности на гликемијата. Пациентите кои имаа покачени вредности на гликемија покажаа вредности помеѓу 6,6 и 7,1. Тоа значи дека кај оваа кожна болест постоењето на оралните промени не влијаеле врз висината на гликемијата. Тоа можеби се должи на возраста на пациентите кои се значително помлади.

		ЕРИТРОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	11	0	1
	има	8	2	5
Вкупно		19	2	6

*за нормални се сметаат вредностите од 4 до $5 \times 10^{12} / L$

Што се однесува до еритроцитите, еритропенија имавме само кај двајца (13%). Од друга страна пак,, 33% имаат покачени нивоа на еритроцити.

		ХЕМОГЛОБИН		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	9	3	0
	има	8	7	0
Вкупно		17	10	0

*за нормални се сметаат вредностите од 130 до 170

Нормални вредности на хемоглобин кај ЕЕМ е забележана во 53%, додека ниски вредности на хемоглобин се забележани кај 47%. Од компарацијата на претходните 2 табели може да се види дека дури и кај нормални вредности на еритроцити, еден дел од тие пациенти имаат хипохромна анемија, но со хемоглобинот не може да се објасни постоењето на 6 пациенти со повисоки вредности на еритроцити.

		ГРАНУЛОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	5	1	6
	има	7	1	7
Вкупно		12	2	13

*за нормални се сметаат вредностите од 58 до 68% од бројот на леукоцити

Гранулоцитната лоза е нормална во 44%. Намалување има само кај двајца (8%), но зголемување се забележува кај 13 (48%) пациенти за кое објаснувањето се наоѓа во самата природа на болеста.

		ЛИМФОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	7	5	0
	има	6	9	0
Вкупно		13	14	0

*за нормални се сметаат вредностите од 22 до 32% од бројот на леукоцити

Лимфоцитите се нормални само кај 40% од пациентите, додека се намалени кај 60% од пациентите кои што имаат орални промени.

		ЛЕУКОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	6	1	5
	има	9	0	6
Вкупно		15	1	11

*за нормални се сметаат вредностите од 4 до $10 \times 10^9 / L$

Нормален број на леукоцити имаат 60% од пациентите, додека 40% од пациентите имаат покачени леукоцити, кое што може да се должи на зголемување на одреден дел од белата лоза.

		СЕДИМЕНТАЦИЈА		
		нормални*	зголемени**	патолошка***
орални промени	нема	6	3	3
	има	7	3	5
Вкупно		13	6	8

*за нормални се сметаат вредностите од 5/10. **зголемени од 25/50.

***патолошка е од 40/90.

Седиментацијата е нормална во 47%. Лесно зголемување на седиментацијата постои кај 20%, а додека патолошки вредности се забележани кај 33%, и што на некој начин е очекувана ваква бројка поради самата природа на болеста.

		ЛИПИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	12	0	0
	има	14	0	1
Вкупно		26	0	1

*за нормални се сметаат вредностите <10

		ХОЛЕСТЕРОЛ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	12	0	0
	има	13	0	2
Вкупно		25	0	2

*за нормални се сметаат вредностите од 2,24 до 6,8

		ТРИГЛИЦЕРИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	11	0	1
	има	12	0	3
Вкупно		23	0	4

*за нормални се сметаат вредностите од 0,57 до 1,70

Вкупните липиди се нормални во 93%, додека само еден пациент покажа вредности кои што се многу високи. Холестеролот е нормален во 87%, а висок само кај два пациенти или 13%. Сметаме дека холестеролот нема некаква улога кај оваа болест. Триглицеридите се нормални во 80%, додека кај 3 пациенти, т.е 20% имаме покачување на нивната вредност. Каква е нивната улога и поврзаност со оралните промени кај оваа болест, може да се претпостави само ако постои контролна група или постојат поголем број на испитаници кои би укажале на било каква улога на липидната фракција.

		sGOT (AST)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	2	2
	има	12	0	3
Вкупно		20	2	5

*за нормални се сметаат вредностите од 10 до 34

		sGPT (ALT)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	10	0	2
	има	14	1	0
Вкупно		24	1	2

*за нормални се сметаат вредностите од 9 до 43

Хепаталните проби (AST и ALT) се нормални кај 80% односно 93%. Намалување на ALT имаме само кај еден пациент, а зголемување од 20% кај AST има кај 3 пациенти.

Табела 11в. Отстапувања од нормалните лабораториски вредности во крвта кај Lichen Planus

		ГЛИКЕМИЈА		
		нормални*	Намалени	Зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	19	0	6
Вкупно		27	0	6

*за нормални се сметаат вредностите од 3,9 до 6,1 mmol/L.

Меѓу пациентите со лихен и со орални промени имаме 76% со нормална гликемија, но, една четвртина од пациентите покажуваат гликемија со повисоки нивоа.

		ЕРИТРОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	22	1	2
Вкупно		30	1	2

*за нормални се сметаат вредностите од 4 до $5 \times 10^{12} / L$

Еритроцитите се нормални во 88%, лесен пад забележуваме кај 4%, а 2 пациенти или 8% имаат нешто повисоки вредности во бројот на еритроцити. Претходната табела не може да се објасни со податоците за хемоглобинот затоа што само 52% од нормо - еритроцитните пациенти имаат и нормален хемоглобин. Останатите 48% покажуваат знаци за хипохромна анемија.

		ХЕМОГЛОБИН		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	3	5	0
	има	13	12	0
Вкупно		16	17	0

*за нормални се сметаат вредностите од 130 до 170

Хемоглобинот е нормален во 48% од пациентите, а додека кај 52% забележуваме намалување на оваа вредност. Со оглед на тоа што пациентите од оваа група припаѓаат на повозрасната група на пациенти, слободно можеме да кажеме дека овие вредности се очекувани.

		ГРАНУЛОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	6	1	1
	има	18	0	7
Вкупно		24	1	8

*за нормални се сметаат вредностите од 58 до 68% од бројот на леукоцити

72% имаат нормални гранулоцити. Зголемени вредности забележуваме кај една третина од пациентите со оваа дијагноза, што можеме да заклучиме дека бактериската инфекција е можна кај овие луѓе.

		ЛИМФОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	6	1	1
	има	20	5	0
Вкупно		26	6	1

*за нормални се сметаат вредностите од 22 до 32% од бројот на леукоцити

Лимфоцитите се нормални во 80%, додека забележуваме намалени вредности кај 5 пациенти или 20%.

		ЛЕУКОЦИТИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	19	0	6
Вкупно		27	0	6

*за нормални се сметаат вредностите од $4 \text{ до } 10 \times 10^9 / \text{L}$

Вкупниот број на леукоцити е нормален само кај 76% од пациентите, додека постои зголемување на леукоцитите кај 6 пациенти или 24%.

		СЕДИМЕНТАЦИЈА		
		нормални*	зголемени**	патолошка***
орални промени	нема	6	2	0
	има	11	11	3
Вкупно		17	13	3

*за нормални се сметаат вредностите од 5/10. **зголемени од 25/50.

***патолошка е од 40/90.

Седиментацијата е нормална во 44%. Истиот процент се повторува и меѓу луѓе со лихен кои што имаат повисоки вредности на седиментацијата, додека многу високи вредности на овој параметар се среќаваат кај 12% или 3 пациенти.

		ЛИПИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	25	0	0
Вкупно		33	0	0

*за нормални се сметаат вредностите <10

		ХОЛЕСТЕРОЛ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	24	0	1
Вкупно		32	0	1

*за нормални се сметаат вредностите од 2,24 до 6,8

Холестеролот е нормален кај 96%, додека покачување на истиот се забележува само кај еден пациент (4%). Од неговата вредност за холестеролот (7,70) не може да се процени дали холестеролот има некаква улога кај лихенот, ниту пак може да се искористи за утврдување на тек и прогноза на болеста.

		ТРИГЛИЦЕРИДИ		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	6	0	2
	има	20	0	5
Вкупно		26	0	7

*за нормални се сметаат вредностите од 0,57 до 1,70

Триглицеридите се нормални во 80%, а додека 20% или 5 пациенти имаат зголемени нивоа на триглицериди. Од вредностите кај овие 5 пациенти не може да се каже дека нивната вредност на триглицеридите спаѓа во високите вредности (иако е над горниот интервал на доверба).

		sGOT (AST)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	22	1	2
Вкупно		30	1	2

*за нормални се сметаат вредностите од 10 до 34

		sGPT (AST)		
		нормални*	намалени	зголемени
орални промени	нема	8	0	0
	има	22	2	1
Вкупно		30	2	1

*за нормални се сметаат вредностите од 9 до 43

Хепаталните ензими како GOT и GPT, и во двата случаја во 80% се нормални. Намалување на GOT има само кај еден пациент, а додека кај GPT има кај двајца. Зголемувањето на овие ензими има обратен распоред. Кај GOT се двајца, а додека кај GPT само еден.

Од досега кажаното, следува размислување дека и други нокси можеле да делуваат врз биохемиските параметри на здравје кај овие три испитувани дерматолошки ентитети. Секако дека нивната важност е битна. Од тој аспект потребни се понатамошни иследувања во оваа насока, особено кај лица со други дерматози со кои овие три болести би можеле да најдат соодветна контролна група. Немајќи можност тоа да го направиме во ова истражување, оставивме бројките и процентите да зборуваат сами за себе. Анализата која што треба да се направи, захтева поголеми групи на испитаници и солидно одбрани контролни лица каде би можело да се открие ризик факторот за многу, па и за овие болести.

Дискусија

6

Скопје, 2017

Мукозните отцелувања се доста фреквентни во оралната патолозија и литературните податоци укажуваат дека нивната застапеност се движи од 0,2-4% (28). Најфреквентни орално мукозни промени се среќаваат кај Lichen ruber planus, Pemphigus vulgaris, Pemphigoid и Erythema exudativum multiforme. Иако клиничката презентација на овие лезии во оралната празнина е различна, сепак претставуваат проблем за дијагностицирање во секојдневната рутинска пракса, особено кога промените се локализирани само на мукозните мембрани, а не е зафатена коската. Особено тоа го однесува на промените на оралната лигавица, бидејќи клинички презентираат морфи, кои се присутни во клиничката симптоматологија на лезиите дерматолошки заболување ги менуваат своите морфолошки карактеристики, како резултат на специфичните услови во оралната средина, а тоа е издиграното дејство на сланина и основната функција на максилаторниот орган, а тоа е процесот на дигестија, при што се создава хомогенизација на основните морфи, менувајќи ги нивните морфолошките структури и презентирање на заболувањето отколку што се јавува, ако не имаме порак, поставувањето на обсервационата дијагноза.

Епидемиолошките истражувања направени во светот за застапеноста на мукозните заболувања, се различни со презентација во одредени географски подрачја и до 75% (54, 110)

Според Бирото за медицинска статистика во САД, лезиите добиени во 1972 година, покажуваат дека на 10.000 особа, мукозните заболувања се застапени со 16,2%, а до во 2006 година тој процент достигне до 18%. Иституцијата најчесто

застапаност петото место во заболата на регистрирани пациенти во клиниката каде биле реализирани истражувањата.

Од материјалот што ги имаме на располагање во Република Македонија, не постојат епидемиолошки истражувања од ваква вид, што фактички ја наметна и целта на

Дискусија

Дискусија

Мукокутаните отстапувања се доста фрекфентни во оралната патологија и литературните податоци укажуваат дека нивната застапеност се движи од 0,2-4% (28). Најфрекфентни орално мукокутани промени се среќаваат кај Lichen ruber planus, Pemphigus vulgaris, Pemphigoid и Erythema exudative multiforme. Иако клиничката презентација на овие ентитети во оралната празнина е различна, сепак претставува проблем за дијагностицирање во секојдневната рутинска пракса, особено кога промените се локализирани само на мукозните мембрани, а не е зафатена кожата. Особено тоа се однесува на промените на оралната лигавица, бидејќи клиничко презентираниите морфи, кои се присутни во клиничката симптоматологија на даденото дерматолошко заболување ги менуваат своите морфолошки карактеристики, како резултат на специфичните услови во оралната микросредина, а тоа е мацерирачкото дејство на плунката и основната функција на мастикаторниот орган, а тоа е процесот на мастикација, при што се создава хомогенизација на основните морфи, менувајќи го изгледот на морфолошките структури на презентите на заболувањето отежнувајќи го секако, ако не ништо повеќе, поставувањето на обсервационата дијагноза.

Епидемиолошките испитувања направени во светот за застапеноста на мукокутаните заболувања се различни со преваленција во одредени географски подрачја и до 25%. (54, 110)

Според бирото за медицинска статистика во САД, податоците добиени во 1972 година, покажуваат дека на 10.000 особи, мукокутаните заболувања се застапени со 16,2%, за да во 2006 година тој процент достигне до 18%. Испитувањата направени пак во Кореа покажуваат дека дерматолошките заболувања се застапени со 17,2% и го завземаат петтото место во табелата на регистрирани пациенти во клиниката каде биле реализирани испитувањата.

Од материјалот што го имавме на располагање во Република Македонија, не постојат епидемиолошки испитувања од ваков вид, што фактички ја наметна и целта на

овој труд, односно да се евидентира преваленцијата на мукокутаните дерматолошки заболувања, кои даваат најчесто и орални промени, независно од тоа дали се јавуваат како изолирани промени на оралната лигавица или во склоп на кожните промени, а тоа се: Lichen ruber planus, Pemphigus vulgaris и Erythema exudative multiforme, во периодот од 2007 до 2011 година, пациенти хоспитализирани на Клиниката за дерматовенерологија при Клиничката болница “Мајка Тереза” во Скопје.

Дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните болести покажа дека за овој временски период вкупно на оваа клиника се хоспитализирани 108 испитаника од кои со дијагноза Pemphigus vulgaris се 48 испитаника, со Erythema exudative multiforme, 27 и со Lichen ruber planus 33 пациенти. Овие наши резултати укажуваат на фактот дека Pemphigus vulgaris како ентитет се среќава најчесто и претставува нешто помалку од 50% од обсервираните пациенти, односно 44%, па потоа следи Lichen ruber planus со 31% и Erythema exudative multiforme со 25%.

Од направените наши епидемиолошки испитувања на Клиниката за дерматовенерологија, при клиничката болница “Мајка Тереза” во периодот 2007-2011, во кој временски интервал се хоспитализирани 2765 пациенти, од кои што на заболувањата кои што ја зафаќаат кожата и мукозните мембрани отпаѓа 3,9%, што е во согласност со констатацијата на повеќе автори од светот кои регистрираат процент на овие ентитети различен во поедини географски подрачја, и се движи од 0,5 до 4% (13, 54), додека пак во однос на сите други хоспитализирани на клиниката за дерматовенерологија во Скопје, Pemphigus vulgaris е застапен со 1,74%, Lichen planus со 1,19% и Erythema exudative multiforme со 0,97%. Од овие наши резултати можеме да констатираме дека процентуалната застапеност на овие три дерматолошки ентитети во однос на другите кожни заболувања се движи во границите од 0,97 до 1,74% што е во согласност со објавените литературни податоци дека процентот на застапеност на овие заболувања се движи од 0,5 до 4,0%. (2, 13, 30, 54, 58, 60, 110)

Повисоката процентуална застапеност на Pemphigus vulgaris од 1,74% во однос на Lichen planus – 1,19% и Erythema exudative multiforme, не сметаме дека е како резултат на неговата повисока процентуална застапеност како ентитет, туку како резултат на поголемата потреба од медицинска помош и третман, односно потреба од

барање на помош од страна на медицинско лице, поради самата должина на болеста, тежината, но секако и поради субјективните тегоби.

Кај *Pemphigus vulgaris*, најголем број на пациенти припаѓаат на возрасната група од 70-79 години, односно од вкупно обсервираните 48 пациенти за опфатениот временски период од 5 години, дури 29 пациенти или 60,5% се од женски пол, а 19 пациенти или 39,5% се од машки пол. За разлика од нашите направени епидемиолошки испитувања во однос на возрасната група кај пациенти со *Pemphigus vulgaris* дека најчесто атакирана група се пациенти помеѓу 70-89 години, испитувањата на Ameneh (5), направени во Техеран, Иран, покажале сигнификантна пропорционалност на помладата возраст под 40 години во споредба со повозрасната група. Исто така во својата студија Mascarenhas (72) констатира дека повеќе од 50% се на возраст под 40 години, 56% според испитувањата на Singh (98), а според Sehgal (93) и соработниците, пациентите се на возраст од 20-40 години. Во својата студија Singh (98) од серијата на иследуваните пациенти со ова заболување констатирал дека најмладиот регистриран пациент бил на возраст од 7 години, додека Ambady и соработниците (4) евидентираат *Pemphigus vulgaris* и кај 5 годишно дете. Направените испитувања пак во Република Мали од страна на Mahe и соработниците (68), укажуваат на фактот дека над 80% од обсервираните пациенти со *Pemphigus vulgaris* се постари од 40 години и средната возраст на испитаниците изнесува 48,7 години.

Дистрибуцијата на возраста кај ова заболување во нашата студија се покажа дека има сигнификантна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 99%), бидејќи болеста во првите две испитувани децении од 30-49 години се јавила само кај три случаи. Овие наши резултати не се во согласност со резултатите добиени од Mascarenhas (72), Singh (98), Sehgal (93), Nietanen (50), Mimouni (75), Tallab (105), Salmanpour (88), Nanda (3, 79) и Ambady (4), но се во согласност со добиените резултати од страна на Kyriakis (61), Davenport (35), Marazza (69), во чии студии обсервираните пациенти биле со возраст од 65-90 години.

Кај обсервираните пациенти со *Erythema exudative multiforme* најфреквентни се пациентите од женскиот пол од петтата деценија, додека кај испитаниците од машкиот пол најфреквентно е заболувањето во третата деценија. Исто така за разлика од *Pemphigus vulgaris*, каде висок процент на болеста е забележана кај пациентите од

женски пол, кај Erythema exudative multiforme постои приближно еднаква застапеност кај обата пола и тоа 14 (52%) се од женски пол и 13 или 48% од машки пол. Статистичката обработка според тестот на Kolmogorov-Smirnov не покажа статистички сигнификантна разлика на испитуваната полова дистрибуција кај испитаниците со дијагноза Erythema exudative multiforme ($p > 0.05$).

Што се однесува пак до испитаниците со Lichen ruber planus, најчесто атакирани се пациентите од петтата животна деценија и најчесто покажува афинитет спрема женскиот пол. Имено, од вкупниот број на обсервирани пациенти 28 или 85% се од женскиот пол и 5 испитаника или 15% се од машки пол. Овие наши резултати се во согласност со резултатите добиени од студијата на Lavanya и соработниците (78), направена во Италија кои констатираат дека половиот однос е 1,4:1 во корист на женскиот пол и дека заболувањето зафаќа 1-2% од населението, а испитувањата направени во Словенија од страна на Kovac-Kovacic (59), на територијата на Љубљана за присуството на поединечни патолошки ентитети кои ја атакираат оралната лигавица, Lichen ruber planus е застапен со 2,3% и дека неговата фреквенција е многу поголема кај женската популација. За поголемата процентуална застапеност на Lichen ruber planus кај женскиот пол со 2,2% и 1,6% кај машкиот пол констатира и Axell (13).

Кај испитуваните пациенти со Lichen planus, дистрибуција на истите спрема возраста се покажа дека има сигнификантна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 95% $p < 0.05$), бидејќи болеста се јавува најчесто само во петтата деценија, но секако дека со мала фреквенција е застапена и кај останатите возрасни групи. Овие наши резултати се во согласност со McCartan (73), Srinivas (100), Knezevic (58), Lavanya (78) и Rossi (86). При анализа на дистрибуцијатата според полот кај пациентите со Lichen planus се покажа дека не постои полова статистички сигнификантна разлика (Mann Whitney test; $p < 0.05$.n.s.) (Kolmogorov-Smirnov $DN=32$; $p > 0.05$; n.s.)

Што се однесува пак до фреквенцијата на процентуалната застапеност на испитуваните три заболувања и фактот дека Pemphigus vulgaris е најчесто заболување застапено со 44% од обсервираните пациенти, нашите резултати се во контрадикторност со испитувањата на Axell (13) и Kovacic (59). Ваквата разлика сметаме дека е последица од самата тежина на болеста како од локален, така и од општ карактер и потребата на пациентите да побараат помош од дерматовенеролог, односно промените кои се

јавуваат кај Pemphigus vulgaris се со поизразени клинички и субјективни тегоби, кои го нарушуваат комодитетот на пациентот, за разлика од Lichen planus кој ако е локализиран во оралната празнина може случајно да се открие, бидејќи во колку се работи за класична форма, тогаш субјективните промени и не се присутни. Во тестирањето на хипотезата за дистрибуцијата по пол, покажува дека оваа дистрибуција е статистички значајна за ниво од $p=0,01$ и сигурноста со која се обработени овие резултати е 88%. Овие наши добиени резултати за половата дистрибуција на Pemphigus vulgaris се во согласност со резултатите добиени од Uzun (110), Mimouni (75), Aboobaker (1), Davenport (35) и Seo (94), кои во своите студии презентираат доминантност на застапеност на ова заболување кај женскиот пол и тоа тој однос најчесто е 1:1,5.

Добиените резултати во однос на половата дистрибуција анализирани како поединечни ентитети покажа дека Pemphigus vulgaris е застапен кај женскиот пол со 60%, а кај машкиот со 40%. Кај Erythema exudative multiforme тој сооднос изнесува 52% за жени, а 48% кај мажи, а за Lichen ruber planus 15% кај мажи, а кај жените тој процент изнесува 85%.

Ако ги анализираме нашите резултати во однос на атакираните пациенти со овие три ентитети во зависност од полот, најголема фреквенција од испитуваните пациенти покажуваат кај возрасната група од 50-59 години и во таа група атакираноста е многу почеста кај женскиот пол, која изразена во проценти изнесува 71%, а додека кај машкиот пол тој процент изнесува 29%. Анализата на дистрибуцијата според полот кај различните возрасни групи не покажа статистички сигнификантни разлики (Mann Whitney test $p>0,05$, n.s (Kolmogorov-Smirnov DN-0,32, $p>0,05$, n.s.). Овие наши резултати се во согласност со испитувањата на Axell (13) и Kovacic (59), а се во спротивност со испитувањата на Chams-Davatchi (30).

Од спроведените испитувања за социјалниот статус на испитуваните пациенти се гледа дека најголем процент отпаѓа на групата на пензионери и тоа 38%, 22% на невработени, 19% на домаќинки, земјоделци 8%, вработени 6%, ученици и студенти 5%. Овие резултати за дистрибуцијата според социјалниот статус се прилично зачудувачки и од направената анализа се гледа дека од овие три дерматолошки ентитети заболуваат и деца. Но поодделна анализа за овој параметар не може да се

направи бидејќи добиените податоци не се додефинирани, имено не е расчленет поимот “пензионер”, што всушност таа личност претходно работела, која е стручната квалификација на “невработените” и “вработените”, односно која е нивната професионална едукација, со една основна цел, да се видат ризик факторите за појавата на овие болести.

Анализирани се и добиените податоци според местото од каде доаѓаат испитуваните пациенти со Pemphigus vulgaris, Erythema exudative multiforme и Lichen ruber planus. Највисока фреквенција на испитуваните пациенти е забележана кај пациентите кои што доаѓаат од Скопје, што секако дека е и разбирливо, имајќи го во предвид бројот на населението на градот Скопје во однос на останатите градови во Република Македонија, но секако дека и местоположбата на клиниката за Дерматовенерологија во Скопје. Меѓу другите градови, можеме да кажеме дека двајца пациенти со Pemphigus vulgaris, од кои еден само со кожни промени, а другиот и со орални промени доаѓаат од Куманово. Двајца пациенти со орални и кожни промени доаѓаат од Прилеп, од Струмица 4 пациенти од кои еден со орални промени, а останатите тројца пациенти без орални промени. Од градот Тетово се регистрирани тројца пациенти, од кои само еден имал орални промени, додека останатите двајца пациенти немале орални промени.

Во однос на хоспитализираните пациенти со дијагноза Erythema exudativum multiforme, исто така најголем број доаѓаат од Скопје, или вкупно биле обсервирани 16 пациенти од кои 8 имале и орални промени, од Куманово и Гостивар има по двајца пациенти со орални и кожни промени, а додека пак од Струмица обсервирани се двајца пациенти од кои еден со орални, а еден само со кожни промени.

Дистрибуцијата на испитуваните пациенти со Lichen planus покажува највисока фреквенција кај пациентите кои доаѓаат од градот Скопје, и тоа вкупно 12, од кои 9 имале и орални промени, а додека тројца биле само со кожни промени. Од куманово има 6 пациенти, од кои 4 се со орални промени, а двајца без орални промени. Од Тетово има тројца пациенти кај кои се присутни и орални промени. Останатите населени места не ги спомнуваме бидејќи бројот на евидентираните пациенти е помал од два.

Од овие наши испитувања јасно произлегува дека најголем дел од обсервираните пациенти потекнуваат од Скопје, што е и логично бидејќи околу 50% од вкупното население на Република Македонија живее во Скопје, и најголем дел од ова население за сите свои проблеми гравитира спрема Клиничкиот центар “Мајка Тереза”. Оралните промени можеби како почетен или пак пропратен симптом се евидентирани исто така кај повеќе од 50%, но од добиените податоци од клиниката за дерматовенерологија не може да се забележи дали оралните промени се почетен или пропратен симптом на основното заболување.

Што се однесува пак до временскиот период на појавувањето на болеста, јасно произлегува дека во 80% од обсервираните пациенти, болеста е евидентирана во првата година од нејзиното појавување, додека кај 17% помеѓу 2-ра и 9-та година, а само 4% имаат подолго појавување од 10 години.

Во однос на овој параметар можеме слободно да кажеме дека *Pemphigus vulgaris* го има постојано во испитуваниот период и неговата фреквенција варира. *Erythema exudative multiforme* нема стабилно појавување со што се отфрла и хипотезата за нејзино сезонско појавување, додека *Lichen ruber planus* поголема фреквенција покажува во 2007 и во 2011 година.

Што се однесува пак до потребниот временски период за третманот на *Pemphigus vulgaris* за санација на појавените промени и ставање во фаза на ремисија на заболувањето, можеме слободно да кажеме дека временскиот третман е подолг кај пациенти со орални промени, отколку само со кожни промени, и имено потребно е просечно време од 31 ден за санација на промените од заболувањето со орални промени, а додека просечно време од 21 ден кај пациенти само со кожни промени. Од овие наши испитувања произлегува и слободно можеме да кажеме дека оралните промени практично претставуваат и експресија на тежината на болеста.

Кај пациентите со *Erythema exudative multiforme* просечното време на тераписки третман кај пациентите кај кои се присутни само кожни промени изнесува 10 дена, а кај пациентите со орални промени, тоа време изнесува 13 дена.

Кај испитаниците со дијагноза *Lichen planus*, просечното време на санација на промените, само кога промените се локализирани на кожата изнесува 19 дена, а доколку постојат и орални промени, тогаш тоа време изнесува 21 ден.

Исто како и за Pemphigus vulgaris, така и за Erythema exudative multiforme и Lichen planus важи констатацијата дека терапискиот третман е временски подолг кај пациентите кои што имаат и орални промени во склоп на заболувањето, односно оралните промени укажуваат на тежината на болеста.

Што се однесува до терапијата на избор при третман на овие заболувања, кај пациентите со Pemphigus vulgaris, терапија на избор се кортикостероидите, а додека кај Erythema exudative multiforme и Lichen planus, терапија на избор се кортикостероидите во комбинација со антихистаминици.

Од лабораториските испитувања проследена е гликемијата кај испитуваните пациенти. Од пациентите со Pemphigus vulgaris може да се каже дека кај 41% од испитаниците е регистрирана хипергликемија, која што пак може и да биде како резултат на возраста на пациентите со оваа болест со оваа болест, како резултат на инволутивните промени на панкреасот со текот на годините, и секако може да има одредена улога во етиопатогенезата на Pemphigus vulgaris.

Во однос на бројот на еритроцитите како лабораториски параметар, не се забележани отстапувања, но кај една третина од испитуваните пациенти е евидентирана хипохромна анемија.

Кај испитаниците со Pemphigus vulgaris, кај кои се евидентирани промени и во оралната празнина, кај 59% од пациентите е регистрирана висока леукоцитоза и тоа отстапувањата се особено изразени во гранулоцитната лоза, што зборува за фактот дека нарушувањето на интегритетот на оралната лигавица како последица на присутните морфи кај Pemphigus vulgaris кои се од типот на були, создава услови за трансформација на нормалната бактериска флора во оралната празнина во патогена и практично доаѓа до накалемување на секундарна инфекција на примарните пемфигусни промени. Исто така во периферната крвна слика е евидентирано, кај 54% од испитаниците, пад на бројот на леукоцитите, а кај 14% од испитаниците со орални промени беше евидентиран висок лимфоцитен потенцијал, што укажува на отстапувања во имунолошката генеза на заболениите.

Во однос на седиментацијата на еритроцитите, може да се констатира дека кај 59% од испитуваните пациенти, седиментацијата е зголемена, што укажува на нарушување на нормалната физиолошка рамнотежа на организмот. Што се однесува

пак до липидниот статус, за истиот можеме слободно да кажеме како за вкупните липиди, така и за холестеролот и триглицеридите, дека не постојат отстапувања и во колку постојат минимални отстапувања, непараметарските тестови на Fischer се покажаа како несигнификантни. Исто така, не се евидентирани значајни промени ниту кај хепаталните ензими. Вредностите за гликемијата се во границата на нормалата кај 75%, а кај останатите е нешто зголемена, но сепак, во однос на овој параметар, сметаме дека нема поврзаност и претставува коинциденција.

Кај erythema exudative multiforme, отстапувања кај гликемијата има само кај 3 пациенти, односно, сметаме дека гликемијата нема поврзаност со појавата на оваа болест, и самиот факт што има само 3 пациенти, односно 13%, се должи на тоа што пациентите од оваа група се релативно помлади.

Од испитувањата на крвните елементи се забележани неколку аномалии. Кај 33% имаме зголемени вредности на еритроцити, кај 48% зголемени гранулоцити. Кај 60% од пациентите е регистрирана намалена вредност на лимфоцитите. 40% од пациентите имаат покачени вредности на леукоцитите, што се објаснува со фактот што одредени делови од белата лоза се покачени. Кај 33% од пациентите забележуваме патолошки вредности на седиментација, што и на некој начин оваа бројка е очекувана. Сите овие отстапувања се објаснуваат и се должат на самата природа на болеста, затоа што голем дел од пациентите со оваа болест имаа медикаментозно индуцирана erythema multiforme.

Липидите и хепаталните ензими се нормални во 93%, односно 85-90% кај вторите, па затоа сметаме дека овие вредности немаат никаква улога во ова заболување.

Кај Lichen planus не се забележуваат некои посериозни отстапувања во лабораториските вредности како кај претходните две состојби. Единствени отстапувања се забележуваат кај хемоглобинот, и тоа 52% од пациентите со оваа болест имаат намалени вредности на хемоглобин. Фактот што 90% од пациентите имаат нормални вредности на еритроцити ни говори дека овде станува збор за една хипохромна анемија, што ако се земе во предвид старосната група на пациентите, можеме да кажеме дека најверојатно овие промени се должат поради тоа што пациентите се повозрасни, отколку тоа дека овие промени се последица од болеста.

Исто така, 24% од пациентите имаат зголемени вредности на гранулоцити, со што може да се заклучи дека секундарна бактериска инфекција е можна кај lichen planus. Во прилог на оваа констатација е и фактот што кај 39% е забележана зголемена седиментација, а додека кај 9% од пациентите се регистрира патолошка седиментација. Останатите вредности се во границите на нормалата, со исклучок на неколку пациенти, кои иако нивните вредности се над горниот интервал на доверба, сепак тие вредности не се доволно високи за да може да се регистрира некаква поврзаност со оваа болест.

Заклучоци

Заклучоци

7

Следсјак на поставените цели на овој труд, по извршените испитувања, резултати од направените испитувања, можам да ја изјавам следниве заклучоци:

1. Дистрибуцијата на проследените дерматолошки заболувања покажа дека најчест типот хоспитализиран на клиниката за дерматогенералологија е *Pemphigus vulgaris* со 44%, потоа *Lichen planus* со 31% и *Styphema kvadratum multiforme* со 25%.
2. Анализата направена во однос на половата дистрибуција покажа преовластност во однос на женскиот пол. За дистрибуцијата на пациентите по пол, тестирањето на хипотезата за дистрибуција на обсервираниот параметар по пол покажа дека оваа дистрибуција е статистички значајна со ниво $p < 0.01$, односно сигурноста со која што се обработени овие податоци изнесува 99%.
3. Анализата направена во однос на застареноста на проследените пациенти покажа дека најчесто се нај возрасната група од 50-55 години и учествуваат со 26% од кои 71% се од женски и 29% се од машки пол. Нултата хипотеза за војрасната дистрибуција се отфрла со сигурност од 99%, затоа што при анализа на возрасните групи на испитаниците од сите критериуми се добила статистички значајна распределба на сите возрасни групи.

Заклучоци

седмата деценија од животот. Дистрибуцијата по возрасни групи покажа дека има статистички значајна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 99%, $p < 0.01$.)

Заклучоци

Следејќи ги поставените цели на овој труд, по анализа на добиените резултати од направените испитувања, можеме да ги донесеме следниве заклучоци:

1. Движењето на фреквенцијата на проследените дерматолошки заболувања покажа дека најчест ентитет хоспитализиран на клиниката за дерматовенерологија е Pemphigus vulgaris со 44%, потоа Lichen planus со 31% и Erythema exudative multiforme со 25%.
2. Анализата направена по однос на половата дистрибуција покажа превалентност во однос на женскиот пол. За дистрибуцијата на пациентите по пол, тестирањето на хипотезата за дистрибуција на обсервираните пациенти по пол покажа дека оваа дистрибуција е статистички сигнификантна за ниво $p < 0.01$, односно сигурноста со која што се обработени овие податоци изнесува 99%.
3. Анализата направена во однос на застапеноста на проследените ентитети покажа дека најчести се кај возрасната група од 50-59 години и учествуваат со 26% од кои 71% се од женски и 29% се од машки пол. Нултата хипотеза за возрасната дистрибуција се отфрла со сигурност од 99%, затоа што при анализа на возрасните групи на испитаниците од сите ентитети се добива сигнификантна распределба на сите возрасни групи.
4. Pemphigus vulgaris најчесто се среќава кај возрасната група на пациенти од седмата деценија од животот. Дистрибуцијата по возрасни групи покажа дека има сигнификантна улога (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 99%, $p < 0.01$.)

5. Erythema exudative multiphorme се среќава најчесто кај пациентите од петтата деценија и половата дистрибуција е скоро идентична. Несигнификантноста помеѓу возрасните групи на пациенти со ова заболување може да произлезе поради малиот број на обсервирани пациенти. Доказ за ова е испитувањето извршено со помош на тестот на Kolmogorov–Smirnov , кој што не покажа статистички значајни разлики во испитуваната популација ($p < 0.05$).
6. Lichen planus најголема застапеност покажува кај возрасната група од петтата деценија и тоа кај 85% од женскиот и 15% од машкиот пол. Таа разлика е сигнификантна (нултата хипотеза се отфрла со сигурност од 95%, $p < 0.05$), бидејќи болеста се јавува воглавно во петтата деценија, а бројот на нејзината застапеност кај другите возрасни групи е многу мал.
7. Испитувањата направени по однос на социјалниот статус покажаа дека најголем дел од испитаниците се пензионери и домаќинки, но секако дека не се изоставени студентите и децата. Но главниот недостаток на овие истражувања е што од податоците кои што ги имавме на располагање, не можевме да утврдиме што е претходното занимање, со цел да извлечеме одредени заклучоци.
8. Анализите направени за овие три кожни ентитети според најчестата фреквенција на јавување во дефинирани населени места, може да се констатира дека фреквенцијата е највисока во градот Скопје. Сметаме дека тоа е како последица на бројот на жителите и местоположбата и стручната спрема и опременост на клиниката за дерматовенерологија при клиничкиот центар “Мајка Тереза“ во Скопје.
9. Временскиот период на појавувањето на болеста покажа дека 80% од пациентите се јавиле на преглед во првата година од болеста, 17% од втората до деветтата година, и 3% во десеттата година и повеќе.

10. Верижните индекси на динамиката на појава на испитуваните ентитети покажа дека *Pemphigus vulgaris* го има постојано во испитуваниот период и неговата годишна фреквенција варира. *Erithema exudative multiphorme* нема стабилно појавување, а додека *Lichen planus* знае да се појави некогаш многу често, а некогаш многу ретко.
11. Анализите направени за нивото на гликемија кај обсервираните пациенти од трите ентитети со орални и без орални промени, покажаа дека кај пациентите со орални промени се забележува повисока гликемија во однос на пациентите кои што немаат орални промени, што укажува на улогата на гликемијата во експресијата на промените во оралната празнина.
12. Лабораториските анализи направени за бројот на еритроцитите, не се покажаа како валидни за понатамошна обсервација, кај сите три ентитети, со и без орални промени, затоа што кај најголем број од пациентите (86%) се забележаа вредности во рамките на нормалните вредности.
13. Во однос на вредностите на хемоглобинот, можеме да заклучиме дека кај групата на пациенти со дијагноза *Pemphigus vulgaris*, со орални промени, една третина од пациентите се со хипохромна анемија.
14. Кај 58% од испитуваните пациенти со *Pemphigus vulgaris* се покажа дека има леукоцитоза со изразена гранулоцитоза, што укажува на фактот дека постои секундарна инфекција на примарните промени, репрезенти на основното заболување. Забележана е и изразена лимфоцитоза, особено кај пациентите со орални промени, кои во принцип се носители на имуниот одговор, и кој укажува на имунолошката генеза на болеста.
15. Седиментацијата на еритроцитите покажа високи вредности кај 59% од испитаниците.

16. Не евидентиравме значајни отстапувања во липидниот статус кај обсервираните пациенти.
17. Анализите направени за вредностите на хепаталните ензими не покажаа значајни отстапувања кај сите испитувани ентитети.
18. Просечното време на тераписки третман (кортикостероиди) и доведување на пациентите со *Perhigus vulgaris* во ремисија, без орални промени изнесува 21 ден, а додека кај тие со орални промени, 31 ден.
19. Кај третираните пациенти со *Erythema exudative multiforme* (кортикостероиди – антихистаминици), просечното време потребно за санација на промените по спроведениот тераписки третман, без орални промени изнесува 10 дена, а со орални промени, 13 дена.
20. Кај пациентите со *Lichen planus*, просечното време на третман (кортикостероиди – антихистаминици), без орални промени изнесува 19 дена, а со орални промени, 21 ден.
21. Од анализата направена за просечното време на заздравување на заболувањето, после примената соодветна терапија, слободно можеме да кажеме дека кај пациентите со орални промени имаме пролонгиран тераписки третман.

Литература

Литература

8

1. Alcobaker J, Morac N, Remedial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001;40:115-9.
2. Ahn YS, Kim MG. Occupational skin diseases in Korea. *J Korean Med Sci* 2010 Dec;25(Suppl):S46-S2.
3. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghi HM, Oweis R. Pemphigus in Yemen. *Int J Dermatol* 1999 May;38(5):351-6.
4. Ambady KM, Sagartham P, Hahn PK. Pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995;31:239.
5. Amerah Yazdanfar. Epidemiology of pemphigus in Hamedan (west of Iran): A 10 year retrospective study (1995-2004). *Int J Pharm Biomed Res* 2010, 1(4), 157-160
6. Amer MA, El-Hariri M, Attwa E, Basler S. Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation in Egypt. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1559-60.
7. American college of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of vulvar skin disorders. National Guideline Clearinghouse. May 2008
8. Arisawa EAL. Clinicopathological analysis of mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2008;13:94-7.
9. Arndt KA. Lichen planus. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993. Vol. 1 p. 1124-49
10. Arndt, K.A. Lichen planus. *Dermatology In General Medicine*, ed. F. TB, A. EZ, and W. K, Vol. 1, 1997, New York: McGraw-Hill Inc. 967-973
11. Asilian A, Yousefi A, Aghajani G, et al. Pemphigus vulgaris: epidemiology and clinical profile. *Skinmed* 2005;5:69-71.
12. Azizier H, Bataji-Garin S, Revuz J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995;131:539-543.

Литература

Литература

1. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001;40:115-9.
2. Ahn YS, Kim MG. Occupational skin diseases in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010 Dec;25(Suppl):S46-52.
3. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*. 1999 May;38(5):351-6.
4. Ambady BM, Sugathan P, Nair BK. Pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1965;31:239.
5. Ameneh Yazdanfar. Epidemiology of pemphigus in Hamedan (west of Iran): A 10 year retrospective study (1995-2004). *Int J Pharm Biomed Res* 2010, 1(4), 157-160
6. Amer MA, El-Harras M, Attwa E, Raslan S. Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation in Egypt. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1259-60.
7. American college of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of vulvar skin disorders. National Guideline Clearinghouse. May 2008
8. Arisawa EAL. Clinicopathological analysis of mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2008;1:94-7.
9. Arndt KA. Lichen planus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993. Vol. I. p. 1134-48
10. Arndt, K.A., Lichen planus. *Dermatology in General Medicine*, ed. F. TB, A. EZ, and W. K. Vol. 1. 1987, New York: McGraw-Hill Inc. 967-973
11. Asilian A, Yoosefi A, Faghini G, et al. Pemphigus vulgaris in Iran: epidemiology and clinical profile. *Skinmed*. 2006;5:69-71.
12. Assier H, Batuji-Garin S, Revuz J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995;131:539-543.

13. Axéll T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987 Feb;15(1):52-6.
14. Balasubramaniam P, Ogboli M, Moss C. Lichen planus in children: review of 26 cases. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:457-459.
15. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-96.
16. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* Feb 1995;104(2):302-5.
17. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amarù GS, De Cantis S, Maresi E. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):994-8.
18. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Líquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE.* 2004;9:395-408.
19. Bhattacharya A, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *J Dermatol.* 2000;27:576-582.
20. Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology.* 1994;189 Suppl 1:85-9.
21. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol.* Sep 2009;145(9):1048-50.
22. Black MM. The pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol.* 1972 Mar;86(3):302-5.
23. Bordenave K, Griffith J, Hordes SM, et al. The historical and geomedical immunogenetics of pemphigus among the descendants of Sephardic Jews in New Mexico. *Arch Dermatol.* 2001;137:825-826.
24. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Oct;25(4):593-619.
25. Bozdog K, Bilgin I. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012 Feb 7.
26. Bystryn JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity.* Nov 2006;39(7):601-7.

27. Белазелкоска З. , М.Накова, Орална Патологија,Стоматолошки Факултет, Скопје 2003
28. Carvalho CH, Santos BR, Vieira Cde C, Lima Ed, Santos PP, Freitas Rde A. An epidemiological study of immune-mediated skin diseases affecting the oral cavity. *An Bras Dermatol*. 2011 Sep-Oct;86(5):905-9.
29. Cervoni E. "Hepatitis C." *The Lancet*, Volume 351, Issue 9110, Pages 1209 - 1210, 18 April 1998
30. Chams-Davatchi C. Prevalence and treatment of pemphigus in Iran. *Dermatol Clin*. 2011 Oct;29(4):681-3.
31. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol*. 1990 Jan;126(1):43-7.
32. Chuang TY, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol*. Nov 1999;41(5 Pt 1):787-9.
33. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, et al. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:559-564.
34. Daoud, Mazen S.; Mark R. Pittelkow (2003). "Chapter 49: Lichen Planus". In Freedberg et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (6th ed.). McGraw-Hill. pp. 466.
35. Davenport S, Chen SY, Miller AS. Pemphigus vulgaris: clinicopathologic review of 33 cases in the oral cavity. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001 Feb;21(1):85-90.
36. Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, De Cantis S, Maresi E, Kerr AR, Campisi G. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):433-8.
37. Dunsche A, Frank MP, Luttges J *et al*. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. *Br J Dermatol* 2003; 148: 741–8.
38. Dunsche A, Kästel A, Terheyden H *et al*. Oral lichenoid reations associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003; 148:70–6.
39. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*. 2005;11:338-49.

40. Femiano F, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Apr 1;10 Suppl 1:E40-4.
41. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, Shear NH, Koren G, Shannon MW, Garcia-Bournissen F. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children.
42. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol*. Mar 1980;116(3):285-90.
43. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 2002;25(13):965-72.
44. Freedberg et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (6th ed.). McGraw-Hill. pp. 559
45. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 2nd ed. London, UK: Mosby-Elsevier; 2008:287-300.
46. Gary W. Cole, MD , http://www.medicinenet.com/lichen_planus/article.htm
47. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis*. 2008;14:229-243.
48. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol*. 1996;107:68-75.
49. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res*. Apr 2003;295 Suppl 1:S2-11.
50. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(6):491-6.
51. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis*. 2006 Sep;12(5):463-8.
52. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol*. Apr 1979;115(4):428-32.

53. Kamaliah MD, Zainal D, Mokhtar N, Nazmi N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malaysia. *Int J Dermatol.* 1998 Jul;37(7):520-3.
54. Kanwar AJ, De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Jul-Aug;77(4):439-49.
55. Kawana S, Geoghegan WD, Jordon RE, Nishiyama S. Deposition of the membrane attack complex of complement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus skin. *J Invest Dermatol.* Apr 1989;92(4):588-92.
56. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, Chang HH, Lee JM, Kim NS. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med.* 2012 Jun;27(2):203-10.
57. Kirtschig G, Wojnarowska F. Autoimmune blistering diseases: an up-date of diagnostic methods and investigations. *Clin Exp Dermatol.* Mar 1994;19(2):97-112.
58. Knezevic M. et al. LICHEN PLANUS USNE DUPLJE: EVALUACIJA ANKSIOZNOSTI KAO ETIOLOSKOG FAKTORA RIZIKA. *MD-Medical Data* 2011;3(1): 139-141
59. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med.* 2000 Aug;29(7):331-5.
60. Kumar KA. Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jul-Aug;74(4):349-51.
61. Kyriakis K, Tosca A, Lehou J, Hatzis J, Vareltzidis A, Stratigos J. A five year retrospective study on pemphigus and pemphigoid. *Australas J Dermatol.* 1989;30(1):33-6.
62. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM *et al.* Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1434–8.
63. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004 Dec;37(6):366-70.
64. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337: 180.

65. Leao JC. Desquamative gingivitis: retrospective analyses of disease associations of a large cohort. *Oral Dis.* 2008;14:556-60.
66. Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol.* Jul 2011;50(7):827-31.
67. Ludwig C, Brinkmeier T, Frosch PJ. [Exudative erythema multiforme with transition to a toxic epidermal necrolysis after taking aceclofenac(Beofenac)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003 Mar 7;128(10):487-90.
68. Mahé A, Flageul B, Cissé I, Kéita S, Bobin P. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 1996 Jan;134(1):114-9.
69. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L; Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009 Oct;161(4):861-8.
70. Marren P, Wojnarowska F, Venning V, Wilson C, Nayar M. Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases. *J Reprod Med.* Feb 1993;38(2):101-7.
71. Martin MD, Broughton S, Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case control study. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 331–6.
72. Mascarenhas MF, Hede RV, Shukla P, Nadkarni NS, Rege VL. Pemphigus in Goa. *J Indian Med Assoc* 1994;92:342-3.
73. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Sep;37(8):447-53.
74. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007 Apr;46(4):356-61.
75. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Aug;24(8):947-52.
76. Mockenhaupt M. The Current Understanding of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical Pattern & Diagnostic Procedures. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 7(6), 803-815 (2011)

77. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997;18: 417-20.
78. N. Lavanya, P Jayanthi, Umadevi K Rao, and K Ranganathan. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 May-Aug; 15(2): 127-132.
79. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004 Dec;43(12):876-81.
80. Omal P, Jacob V, Prathap A, Thomas NG. Prevalence of oral, skin, and oral and skin lesions of lichen planus in patients visiting a dental school in southern India. *Indian J Dermatol*. 2012 Mar;57(2):107-9.
81. Omar AA, Hietanen J, Kero M, Lukinmaa PL, Hagström J. Oral lichen planus and chronic junctional stomatitis: differences in lymphocyte subpopulations. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(6):366-9.
82. Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, et al. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:83-86.
83. Pezelj-Ribari S, Prpi J, Mileti I *et al*. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1163-7.
84. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Sep 1974;38(3):382-7.
85. Raslan HM, Ezzat WM, Abd El Hamid MF, Emam H, Amre KS. Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J*. May-Jun 2009;15(3):692-700.
86. Rossi L, Colasanto S. [Clinical considerations and statistical analysis on 100 patients with oral lichen planus]. *Minerva Stomatol*. 2000 Sep;49(9):393-8.
87. Salah A. Abdalla¹, Taghreed J. Maaita. Epidemiological and Clinical Features of Lichen Planus in Jordanian Patients. *Pak J Med Sci* January - March 2007 Vol. 23 No.1 92-94

88. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):103-5.
89. Salonen L, Axéll T, Helldén L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med*. 1990 Apr;19(4):170-6.
90. Samgin MA, Ivanov OL, Kuzheleva SA, Biriukov AV, L'vov ND. Role of herpes simplex virus in the development of exudative erythema multiforme. *Klin Med (Mosk)*. 1990 Mar;68(3):71-4.
91. Sanchis JM, Bagán JV, Gavalda C, et al. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:747-752.
92. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jan;46(1):15-21. Epub 2007 Sep 5.
93. Sehgal VN. Pemphigus in India: A note. *Indian J Dermatol* 1972;18:5-7.
94. Seo PG, Choi WW, Chung JH. Pemphigus in Korea: clinical manifestations and treatment protocol. *J Dermatol*. 2003 Nov;30(11):782-8.
95. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2000 May;25(3):176-82.
96. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol*. Sep 2009;145(9):1040-7.
97. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, et al. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116:1035-1037.
98. Singh R, Pandhi RK, Pal D, Kalla G. A clinicopathological study of pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1973;39:126-32.
99. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jun;103(6):808-13. Epub 2006 Sep 12.

100. Srinivas K, Aravinda K, Ratnakar P, Nigam N, Gupta S. Oral lichen planus Review on etiopathogenesis. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011 Jan;2(1):15-6.
101. Strauss RA, Fattore L, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;68:406–10.
102. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M, Tilson HH, Joseph M, Dai WS, Chen D, et al. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol*. 1991 Jun;127(6):831-8.
103. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:350–65.
104. Tag-El -Din Anbar MD, Manal Barakat MD, and Sahar F Ghannam MD PhD. A clinical and epidemiological study of lichen planus among Egyptians of AL-Minya province. *Dermatology Online Journal* 11 (2): 4
105. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2001 Sep;40(9):570-2.
106. Thongprasom K, Mravak-Stipetić M, Luckprom P, Canjuga I, Biocina-Lukenda D, Vidović-Juras D, Sikora M, Brailo V, Jirawechwongsakul S. Oral lichen planus: a retrospective comparative study between Thai and Croatian patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(1):2-8.
107. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003; 95: 291–9.
108. Trattner A, Lurie R, Leiser A, et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. Feb 1991;24(2 Pt 1):223-6.
109. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol*. 2000 Feb;39(2):104-8.
110. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol*. 2006 May;45(5):523-8.

111. V'ickova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004). *Int J Dermatol.* 2007 Mar;46(3):253-8.
112. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1990 Oct;19(9):389-96.
113. Wetter A. David, MD and J. Camilleri Michael, MD. Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010 February; 85(2): 131–138.
114. Wilson C, Wojnarowska F, Mehra NK, Pasricha JS. Pemphigus in Oxford, UK, and New Delhi, India: a comparative study of disease characteristics and HLA antigens. *Dermatology.* 1994;189 Suppl 1:108-10.
115. Wilson CL, Wojnarowska F, Dean D, Pasricha JS. IgG subclasses in pemphigus in Indian and UK populations. *Clin Exp Dermatol.* May 1993;18(3):226-30.
116. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 74–9.
117. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005 Sep;34(8):467-72.