



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Zrinka Genda

# **ORALNE MANIFESTACIJE U BOLESNIKA S ULCEROZNIH KOLITISOM**

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren u: Katedri za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Nikolić, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ivan Genda, profesor hrvatskog jezika

Lektor engleskog jezika: Maja Pavičić, profesor engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 36 stranica

0 tablica

2 slike

1 CD

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, docentu Marku Nikoliću, na stručnoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje, braći Mateju i Krešimiru koji su mi bili potpora ovih šest godina te ostatku obitelji.

Velika hvala Frani, prijateljima iz djetinjstva, kao i onima koje sam stekla za vrijeme studiranja, što su uvijek bili uz mene.

## **Oralne manifestacije ulceroznog kolitisa**

### **Sažetak**

Ulcerozni kolitis spada u skupinu bolesti pod nazivom upalne bolesti crijeva. Iako primarno zahvaća debelo crijevo, u sklopu ekstraintestinalnih manifestacija bolesti, mogu se javiti i promjene u usnoj šupljini. Te promjene mogu nastati kao posljedica lijekova koji se koriste u terapiji ili kao posljedica malnutricije koja je često prisutna kod tih bolesnika. Zabilježena je prevalencija oralnih promjena u širokom rasponu od 2 do 34%. Najčešće se javljaju aftozne ulceracije, angularni heilitis, hemoragični ulkusi i pyostomatitis vegetans koji predstavlja specifični marker aktivnosti ulceroznog kolitisa, iako nije jasna priroda ove veze. Dokazana je i češća prisutnost nekih oralnih simptoma kod pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa kao što su halitoza, kserostomija, obloženi jezik i promjena okusa. Ulcerozni kolitis na određeni način utječe i na oralno zdravlje. Utvrđena je veća prevalencija karijesa, parodontnih bolesti te veći gubitak kosti kod pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa. Iz tog razloga, nužno je takve pacijente podvrgnuti čestim stomatološkim kontrolama te ukazati na važnost oralne higijene. Promjene koje nastaju u usnoj šupljini, mogu prethoditi intestinalnima te je iz tog razloga bitno da doktor dentalne medicine zna prepoznati takve promjene te pravovremeno pacijenta uputiti specijalistu gastroenterologu.

**Ključne riječi:** ulcerozni kolitis; ekstraintestinalne manifestacije; pyostomatitis vegetans; oralno zdravlje

## **Oral manifestations of ulcerative colitis**

### **Summary**

Ulcerative colitis belongs to a group of diseases called inflammatory bowel disease. Although it primarily affects the colon, extraintestinal manifestations of the disease are often apparent, such as lesions in the oral cavity. These lesions may also be the result of medications that are used in the therapy or malnutrition, which is very common among the patients suffering from this disease. Widely varying prevalence rates have been reported ranging from 2 to 34%. The most common lesions include aphthous ulcerations, angular cheilitis, hemorrhagic ulcers and pyostomatitis vegetans, which represents a specific marker of active ulcerative colitis, although the nature of this association is not clear. Higher prevalence of certain oral symptoms such as halitosis, xerostomia, tongue coating and taste change has also been reported among the patients with ulcerative colitis. Ulcerative colitis in a certain way affects oral health. Patients with this disease have higher prevalence of caries, periodontitis and bone loss. All these problems imply the need for frequent dental check-ups and informing the patients about the importance of oral hygiene. Oral manifestations can precede the onset of intestinal symptoms and for this reason it is important for the doctor of dental medicine to recognize these manifestations and to promptly forward the patient to a gastroenterologist.

**Key words:** ulcerative colitis; extraintestinal manifestations; pyostomatitis vegetans; oral health

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ULCEROZNI KOLITIS.....	3
2.1. Epidemiologija.....	3
2.2. Etiologija i patogeneza .....	3
2.3. Patologija .....	4
2.4. Klinička slika .....	5
2.5. Komplikacije .....	6
2.6. Dijagnostika.....	7
2.6.1. Difencijalna dijagnostika .....	7
2.7. Liječenje .....	8
3. ORALNE MANIFESTACIJE ULCEROZNOG KOLITISA .....	9
3.1. Pyostomatitis vegetans (PV).....	9
3.2. Aftozne ulceracije.....	11
3.3. Angularni heilitis .....	12
3.4. Ostali oralni znakovi.....	12
3.5. Oralne promjene koje su posljedica malnutricije .....	12
3.6. Oralna patologija uzrokovana lijekovima.....	13
3.6.1. Oralne komplikacije aminosalicilata.....	14
3.6.2. Oralne komplikacije kortikosteroida.....	15
3.6.3. Oralne komplikacije tiopurina .....	15
3.6.4. Oralne komplikacije ciklosporina .....	16
3.6.5. Oralne komplikacije bioloških lijekova .....	17
4. UTJECAJ ULCEROZNOG KOLITISA NA ORALNO ZDRAVLJE .....	18
4.1. Povezanost ulceroznog kolitisa i karijesa .....	18

4.2. Povezanost ulceroznog kolitisa i parodontitisa .....	18
4.3. Povezanost ulceroznog kolitisa i gubitka kosti.....	19
4.4. Povezanost ulceroznog kolitisa i oralnog karcinoma .....	19
5. OSOBITOSTI STOMATOLOŠKOG LIJEČENJA BOLESNIKA S ULCEROZNI KOLITISOM.....	20
6. RASPRAVA.....	21
7. ZAKLJUČAK .....	23
8. LITERATURA.....	25
9. ŽIVOTOPIS .....	35

## **Popis skraćenica**

UK – ulcerozni kolitis

UBC – upalne bolesti crijeva

CB – Chronova bolest

5-ASA – 5-aminosalicilatna kiselina (*5-aminosalicylic acid*)

TNF – factor tumorske nekroze (*tumor necrosis factor*)

PV – pyostomatitis vegetans

AZA – azatioprin

6-MP – 6-merkaptopurin

ACTH- adrenokortikotropn



## **1. UVOD**

Ulcerozni kolitis (UK) je idiopatska, kronična upalna bolest sluznice debelog crijeva koja je obilježena izmjenama faza remisije i egzacerbacije (1). Prvi put bolest je opisao Sir Samuel Wilks 1859.godine i okarakterizirao je kao difuznu upalu sluznice kolona (2). Bolest uvijek zahvaća samo kolon, a promjene se javljaju u kontinuitetu od rektuma prema proksimalno, zahvaćajući nekad kolon u cijeloj njegovoj dužini (pankolitis) (1).

Ulcerozni kolitis spada u skupinu bolesti pod nazivom upalne bolesti crijeva (UBC). Upalna bolest crijeva naziv je za skupinu kroničnih upalnih bolesti koje zahvaćaju probavni sustav. Ove bolesti po svom karakteru su idiopatske, kronične, inflamatorne i nepredvidive, a kako je u osnovi poremećaja prepoznat imunosni poremećaj, onda ih nazivamo i imunosnim bolestima(3). Točan uzrok upalnih bolesti crijeva još je nepoznat, no čini se da nastaje kod genetski podložnih pojedinaca koji imaju poremećeni odgovor imunološkog sustava sluznice na normalnu crijevnu floru što dovodi do upale crijeva. Uz ulcerozni kolitis, glavni predstavnik ove skupine bolesti je Chronova bolest (CB). Unatoč nekim zajedničkim karakteristikama, ove se dvije bolesti mogu razlikovati prema razlici u genetskoj predispoziciji, različitim čimbenicima rizika te kliničkim, endoskopskim i histološkim značajkama (1).

Iako ulcerozni kolitis primarno zahvaća debelo crijevo, moguće su i ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje uz oči, kožu, zglobove i jetru, zahvaćaju i usnu šupljinu. Manje od 10% pacijenata ima ekstraintestinalne manifestacije na samom početku bolesti, dok će se kod približno 25% pacijenata pojaviti u nekom životnom razdoblju (2).

Promjene u usnoj šupljini mogu se pojaviti i kao komplikacije same bolesti i terapije koja se primjenjuje u liječenju UK-a (4). Promjene u usnoj šupljini mogu prethoditi pojavi intestinalnih, stoga stomatolog može utjecati na ranu dijagnozu i klinički tijek osnovne bolesti (5). Liječenje oralnih lezija uključuje i tretman primarne intestinalne bolesti, što iziskuje određeno znanje i dobru suradnju gastroenterologa i specijalista oralne medicine (4).

Svrha ovog rada je pobliže opisati ulcerozni kolitis, prikazati na koje se sve načine može manifestirati u usnoj šupljini te kako utječe na oralno zdravlje i stomatološko liječenje.

## **2. ULCEROZNI KOLITIS**

### **2.1. Epidemiologija**

Ulcerozni kolitis se češće pojavljuje u razvijenim zemljama svijeta, posebice u sjevernoj Americi i zapadnoj Europi s ukupnom incidencijom od 10,4/100 000(6). Zadnja istraživanja ipak pokazuju da je stopa incidencije ulceroznog kolitisa dosegla plato ili se čak i smanjila u zemljama Sjeverne Amerike i zapadne Europe, dok se u zemljama u razvoju ona kontinuirano povećava (7,8). Nekoliko istraživanja pokazuje razliku u incidenciji između sjeverne i južne Europe pa se tako, uz par iznimaka, ulcerozni kolitis češće javlja na sjeveru nego na jugu Europe (9). Međutim, unazad desetak godina raste broj oboljelih u mediteranskim zemljama, pa se u Europi smanjuje tzv. “sjever-jug” gradijent incidencije upalnih bolesti crijeva (10).

Za porast učestalosti ulceroznog kolitisa u Hrvatskoj ne postoje objektivni podaci, jer su zadnji analizirani i objavljeni podaci daleke 1989. godine, osim za Primorsko-goransku županiju (2000. – 2004. godina) te Vukovarsko-srijemsku županiju (2000. – 2010. godina). Ta su istraživanja pokazala incidenciju za ulcerozni kolitis 4,3/100.000 stanovnika za Primorsko-goransku županiju te 3,5/100.000 za Vukovarsko-srijemsku županiju (10,11).

Ulcerozni kolitis pokazuje bimodalnu dobnu distribuciju, pri čemu se bolest najčešće pojavljuje između 20. i 40. godine života, uz moguće sekundarno povišenje incidencije između 60. i 80. godine. Etničke su studije pokazale da je bolest češća u bijeloj, nego u crnim i orijentalnim rasama (12).

### **2.2. Etiologija i patogeneza**

Patogeneza ulceroznog kolitisa još nije u potpunosti otkrivena. Najprihvaćenija hipoteza je da je bolest posljedica neadekvatnog imunološkog odgovora (preagresivan T-stanični imunosni odgovor) na crijevnu mikrofloru što dovodi do upale u genetski predisponirane osobe (13). Znatno broj gena se povezuje s nastankom UK-a. Većina tih gena kontrolira funkciju sluznične barijere ili obrane domaćina (14).

Pozitivna obiteljska anamneza značajan je faktor rizika za nastanak ulceroznog kolitisa. Osobe koje imaju srodnika u prvom koljenu oboljelog od UK-a imaju 10 do 15 puta veći rizik od nastanka bolesti (15).

Dokaz o ulozi genetskih faktora najbolje prikazuju studije na blizancima. Jednoajčani blizanci imaju 10% podudarnost za razvoj UK-a, za razliku od 3% kod dvojajčanih (16).

Veća incidencija i prevalencija UK-a u industrijaliziranim zemljama upućuju da bi i okolišni čimbenici mogli imati ulogu u etiologiji bolesti (17). Na to ukazuje podatak da incidencija raste kako ljudi migriraju iz područja manje incidencije u razvijenije zemlje te da incidencija korelira sa stupnjem industrijalizacije u Hong Kongu i Kini (18). U prilog tomu govori i studija u Europi koja pokazuje zapadno-istočni gradijent UK-a (19).

Pušenje je zaštitni faktor za nastanak ulceroznog kolitisa. Pušači imaju približno 40% manji rizik za razvoj UK-a nego nepušači (20). S druge strane, bivši pušači u usporedbi s nepušačima, imaju 70% veći rizik za nastanak bolesti koja je obično proširenija i otpornija (21). Nikotin djeluje zaštitno na nastanak UK-a na način da povećava mukoznu sekreciju, smanjuje produkciju upalnih citokina i dušikovog oksida i pojačava funkciju intestinalne barijere (22). Istraživanje na 205 pacijenata pokazalo je postojanje zaštitnog efekta u pacijenata koji puše manje od 10 cigareta dnevno, dok se u onih koji puše više od 20 cigareta dnevno, taj zaštitni učinak gubi (23). Apendektomija u ranoj životnoj dobi također se smatra zaštitnim faktorom za nastanak UK-a (24).

### **2.3. Patologija**

Ulcerozni kolitis počinje u rektumu iznad lineae pectinatae i progredira prema proksimalno (25). Zahvaćenost je najčešće difuzna. Promjene su najčešće ograničene na mukožu i površinsku submukožu, iako upala može zahvatiti i cijelu debljinu stijenke, što se najčešće susreće kod fulminantnog kolitisa. Makroskopske promjene sluznice uključuju edem, hiperemiju i zrnatost sluznice te ulceracije i erozije s nalazom krvi u crijevnom lumenu. Inflammatory polipi nalaze se u oko 20% oboljelih, a nastaju nakon nekoliko uzastopnih egzacerbacija bolesti, kad epitel regenerira preko ulceracija u obliku uzdignutih otočića. Nakon dugotrajne bolesti crijeva često razvije tzv. *burnt-out* izgled s gubitkom mukoznih

nabora (atrofija). Kronična upala može dovesti do skraćenja crijeva i fekalne inkontinencije, čak i u odsutnosti aktivne upale (26).

Infiltracija kripti neutrofilima (tzv. kriptitis) i „kriptalni apscesi“ patognomonični su za aktivni ulcerozni kolitis. Ovo je udruženo s difuznom kroničnom upalom lamine propije. Stupanj neutrofilne infiltracije smatra se najvažnijim pokazateljem aktivnosti bolesti. Povlačenjem aktivne bolesti ulcerirana se područja ispunjavaju granulacijskim tkivom. Za razliku od Crohnove bolesti, ne nalaze se granulomi. Crijevne kripte pokazuju znakove regenerativnih promjena: grananje, skraćenje, nepravilnost, proširenje i resičasti izgled. Epitel koji oblaže kripte može pokazivati i znakove displazije visokog i niskog stupnja, iz čega se s vremenom mogu razviti s displazijom udružene lezije ili mase te invazivni karcinomi (26).

#### **2.4. Klinička slika**

Simptomi i težina bolesti znatno variraju u različitim bolesnika s ulceroznim kolitisom. Simptomi ovise o lokalizaciji i proširenosti bolesti. Ulcerozni kolitis može se prezentirati kao blaga promjena u radu crijeva, ali i kao akutni brzoprogresivni fulminantni kolitis koji može biti udružen i s dilatacijom crijeva (toksični megakolon) i prijetećom perforacijom (2,27). Glavni simptom bolesti je rektalno krvarenje, tj. pojava krvavih stolica s obzirom da ulcerozni kolitis zahvaća debelo crijevo od samog početka rektuma. Nastup bolesti je najčešće podmukao, a pacijenti se žale i na povećan broj stolica, kao i na prisutnost sluzi i gnoja u stolici. Tegobe su vrlo često praćene tenezmima i urgencijom koji mnogo puta ne rezultiraju stolicom pa ih nazivamo „lažnim pozivima”. Često se javljaju i blagi grčevi u predjelu donjeg abdomena. Ulceracije mogu biti ograničene samo na sluznicu rektosigmoidne regije. Tada stolica može biti normalna ili je pak izbacivanje suhe stolice otežano, uz primjese sluzi, svježe krvi i gnoja. Kad se ulceracije prošire prema oralno, stolice postaju proljevaste, a bolesnici ih mogu imati čak i više od 10 dnevno, uz izrazite grčeve i rektalne tenezme (3). U teškim slučajevima, bolesnici mogu značajno krvariti kroz nekoliko sati što zahtijeva hitnu transfuziju (28).

U sklopu ulceroznog kolitisa mogu se pojaviti i ekstraintestinalne manifestacije bolesti. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje koreliraju s intenzitetom upale crijeva su

periferni artritis, nodozni eritem, gangrenozna pioderma i episkleritis. Primarni sklerozirajući kolangitis, uveitis, ankilozirajući spondilitis i sakroileitis ekstraintestinalne manifestacije su bolesti koje su često asocirane uz promjene HLA-sustava i nisu objektivno povezane sa stupnjem upalne aktivnosti u debelom crijevu (29).

U ekstraintestinalne manifestacije UK-a spadaju i oralne o kojima će biti više riječi u daljnjem tekstu.

Ulcerozni kolitis se dijeli na :

- proktitis (bolest zahvaća samo rektum)
- lijevostrani kolitis (bolest proširena na kolon distalno/aboralno od lijenalne fleksure)
- prošireni kolitis (UK proširen i proksimalnije/oralnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis) (30).

## **2.5. Komplikacije**

Komplikacije ulceroznog kolitisa su perianalna bolest (hemoroidi, analne fisure, perianalni i ishiorektalni apscesi, prolaps rektuma), pseudopolipi, masivno krvarenje koje može biti indikacija za hitnu proktokolektomiju, fulminantni kolitis, perforacija kolona i toksični megakolon. Toksični megakolon pojavljuje se u 2 do 10% bolesnika i potencijalno je smrtonosna komplikacija (letalnost do 30%). Razvija se zbog prodora upale sve do seroze zbog čega bude paraliziran mišićni sloj, a to rezultira izrazitom dilatacijom debelog crijeva koje postaje aperistaltično. Perforacija je česta komplikacija i uvod u septični šok i smrt.

Razvoj karcinoma kolona u tijeku dugogodišnjega trajanja ulceroznog kolitisa značajna je komplikacija. Rizikni čimbenici za razvoj karcinoma jesu duljina trajanja bolesti, proširenost i aktivnost bolesti, udruženi primarni sklerozirajući kolangitis i pozitivna obiteljska anamneza karcinoma kolona. Rizik od nastanka karcinoma počinje rasti nakon 10 godina trajanja bolesti po stopi do 1% godišnje pa se procjenjuje kumulativni rizik od 10% nakon 20 godina trajanja bolesti. Pojava se karcinoma sprječava endoskopskim kontroliranjem bolesnika i u vrijeme remisije (12).

## 2.6. Dijagnostika

Dijagnoza ulceroznog kolitisa se postavlja na temelju kliničke slike, endoskopskog nalaza te histološke slike (31). Kolonoskopija s biopsijom predstavlja zlatni standard u dijagnostici ulceroznog kolitisa (2).

Najranije promjene sluznice debelog crijeva koje registriamo endoskopski u ulceroznom kolitisu jesu hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža, zatim granuliranost, frijabilnost i krvarenja na sluznici, a u uznapredovalom stadiju bolesti nalazimo ulceracije, pseudopolipe i strikture (3). Promjene su uniformne i kontinuirane, bez područja zdrave sluznice između njih. Diskontinuirane (*skip lezije*) karakteristične su za Crohnovu bolest (32).

### 2.6.1. Diferencijalna dijagnostika

Kao što je prije navedeno, ulcerozni kolitis zajedno s Chronovom bolesti spada u upalne bolesti crijeva. Te dvije bolesti imaju sličnosti koje mogu otežati postavljanje dijagnoze, no u većini slučajeva moguće ih je razlikovati (1).

Upalne promjene kod Crohnove bolesti najčešće nisu u kontinuitetu, nego se izmjenjuju segmenti zdravog i bolesnog crijeva (*skip lesions*). Ulceracije su u Crohnovoj bolesti linearne i često dovode do klasičnog izgleda sluznice poput kaldrme. Crohnova bolest može zahvatiti cijeli probavni sustav, dok ulcerozni kolitis obično zahvaća samo debelo crijevo. Mikroskopski, upale u ulceroznom kolitisu i Crohnovoj bolesti mogu izgledati slično, ali nekazeozni granulomi javljaju se samo u Crohnovoj bolesti. Upala u Crohnovoj bolesti može biti transmuralna, dok je u ulceroznom kolitisu ograničena na mukozu i submukozu (33).

Velik broj drugih patoloških poremećaja može imitirati upalnu bolest crijeva te ih je stoga važno razlikovati i na vrijeme pravilno dijagnosticirati. U te poremećaje spadaju: infekcije, vaskularne bolesti, maligne bolesti, jatrogeni uzroci i ostale bolesti koje uzrokuju bol u trbuhu i/ili proljev (3).

## 2.7. Liječenje

Ulcerozni kolitis trenutno nije izlječiva bolest, stoga je primarni cilj terapije postići kliničku remisiju bolesti te što više održati takvo stanje, smanjiti rizik od komplikacija te poboljšati kvalitetu života (31). Važni ciljevi kod djece oboljele od UK-a su optimizirati prehranu i rast (34).

Ulcerozni kolitis može se liječiti medikamentozno te kirurški. Pri odabiru plana liječenja treba uzeti u obzir aktivnost bolesti (blaga, umjerena, teška) u kombinaciji s proširenošću (proktitis, lijevostrani kolitis, ekstenzivni kolitis), razvojem i reakcijom bolesti na liječenje i pacijentovim željama (35). Distalnu bolest liječimo topikalnom terapijom (čepići, klizme), a ekstenzivniju bolest oralnom i/ili parenteralnom terapijom. Bolesnici s teškom bolešću zahtijevaju hospitalno liječenje, a oni s blagom/umjerenom mogu se liječiti ambulantno (3).

Prva linija liječenja za blagu do umjerenu bolest uključuje primjenu 5-aminosalicilatne kiseline (5-ASA) koja se može primijeniti oralno ili lokalno kao supozitorij ili klistir (36).

Za pacijente koji ne odgovaraju na terapiju ili ne mogu uzimati 5-ASA, treba razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida (37).

Kod težih oblika bolesti, indicirana je primjena oralnih kortikosteroida u kombinaciji s visokom dozama 5-ASA. Ukoliko nema poboljšanja indicirana je intravenska primjena kortikosteroida (38).

Kod pacijenata kod kojih nema poboljšanja nakon primjene ovakve intezivne terapije, indicirana je primjena ciklosporina ili biološke terapije npr. infliksimaba (TNF- $\alpha$  protutijelo) (33).

Kod pacijenata koji pokazuju znakove sisteme toksičnosti, kao što je visoka temperatura, upala peritoneuma ili megakolon, indicirana je primjena antibiotika (40).

Kod svih bolesnika s ulceroznim kolitisom preporučuje se terapija održavanja remisije. U tu svrhu rabe se 5-ASA derivati (mesalazin, sulfasalazin), tiopurinski spojevi (azatioprin i 6-merkaptopurin) te danas moderna biološka terapija (infliksimab, adalimumab, golimumab i vedolizumab) (41).

Približno 9% pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa, trebat će kirurško liječenje. Kirurško liječenje je indicirano kod pacijenata kod kojih je medikamentozna terapija bila neuspješna te kod pacijenata koji imaju akutni teški kolitis te karcinom (42).



### 3. ORALNE MANIFESTACIJE ULCEROZNOG KOLITISA

Postoje istraživanja koja su utvrdila pojavu oralnih promjena kod pacijenata koji boluju od ulceroznog kolitisa. Istraživanjem na skupini od 50 pacijenata koji su ispunili upitnik o oralnom zdravlju te obavili oralni pregled, utvrđeno je da 2 do 34% pacijenata imaju neki od oralnih znakova i simptoma u odnosu na 2 do 10% pacijenata u kontrolnoj grupi (43). Još je jedno istraživanje utvrdilo prisutnost oralnih lezija u 32% od 121 pacijenta s UK-om u odnosu na 24% u kontrolnoj grupi (44).

Ulcerozni kolitis uzrokuje pojavu određenih oralnih lezija koje nastaju kao ekstraintestinalna manifestacija bolesti, ali i kao posljedica malnutricije koja nastaje u sklopu bolesti te lijekova koji se koriste u terapiji (4).

Za razliku od Chronove bolesti, oralne promjene koje nastaju u sklopu ulceroznog kolitisa nisu specifične i pojavljuju se rjeđe. Najčešće lezije su pyostomatitis vegetans, aftozne ulceracije, površinski hemoragični ulkusi te angularni heilitis (4).

Osim navedenih, utvrđena je i češća prisutnost halitoze, obloženog jezika, promjene okusa, kiselog okusa, kserostomije te gingivitisa i parodontitisa kod pacijenata s UK-om (43).

Zabilježena je i pojava erozivne temporo-mandibularne bolesti zglobova koja se javlja u sklopu spondiloartropatije povezane s ulceroznim kolitisom (45).

Manifestacije UK-a u ustima povezane su s težinom bolesti. Teži oblik bolesti dovodi do veće prevalencije oralnih ulceracija, obloženog jezika i halitoze (43). U pacijenata s aktivnim oblikom bolesti, prevalencija halitoze iznosi 50% (46).

#### 3.1. Pyostomatitis vegetans (PV)

PV je prvi put opisan 1949.godine. Riječ je o kroničnom mukokutanom ulcerativnom poremećaju kojeg karakteriziraju multiple male bijele i žute pustule na eritematoznoj i edematoznoj podlozi (slika 1 i 2) (47). Rupturom tih pustula nastaju male erozije i ulceracije koje konfluiraju pri čemu daju izgled „zmijskog traga“ („*snail track*“) (48). Lezije mogu nastati u bilo kojem dijelu usne šupljine, ali se najčešće pojavljuju u prednjem dijelu

vestibuluma, mekom i tvrdom nepcu, bukalnoj sluznici i vestibularnoj gingivi. Najmanje zahvaćene regije su jezik i dno usne šupljine (49).

Pacijent može imati temperaturu, povećane i tvrde submandibularne limfne čvorove te može osjećati bol. Intezitet boli može varirati. Neki pacijenti s ekstenzivnim oralnim lezijama često se ne žale na bol (49).

Histološke su značajke intraepitelni i subepitelni mikroapscesi s velikim brojem eozinofila i neutrofila. Mogu biti prisutni i hiperkeratoza i akantoza (50).

PV je relativno rijetka pojava i najčešće se pojavljuje kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva, puno češće kod UK-a nego Chronove bolesti i obično se pojavljuje u aktivnoj fazi bolesti (48). Češće se pojavljuje u muškaraca (3:1). Može nastati u bilo kojoj dobi, ali najčešće između 20 i 59 godina s prosječnom dobi od 34 godine (47).

Vjerojatno je posljedica učinka cirkulirajućih imunokompleksa, čije stvaranje potiču antigeni iz lumena crijeva ili oštećene sluznice kolona (51).

Liječenje je fokusirano na kontrolu primarne bolesti. Ukoliko lezije i dalje perzistiraju mogu se koristiti i topikalni kortikosteroidi, ali nema puno podataka o njihovoj učinkovitosti. Pyostomatitis vegetans se potpuno povlači nakon totalne kolektomije, što govori u prilog teoriji o cirkulirajućim imunokompleksima kao uzroku stanja (43).



Slika 1. Pyostomatitis vegetans. Preuzeto s dopuštenjem autora: prof. dr. sc. Ivan Alajbeg, specijalist oralne medicine



Slika 2. Pyostomatitis vegetans. Preuzeto s dopuštanjem autora: prof.dr.sc. Ivan Alajbeg, specijalist oralne medicine

### **3.2. Aftozne ulceracije**

Javljaju se kao plitke, okrugle ulceracije prekrivene fibrinskom membranom te okružene eritematoznim “halo” rubom (52). Oralne ulceracije su najčešći znak ulceroznog kolitisa (42). Ulceracije se mogu pojaviti simultano s napretkom intestinalne bolesti, ali se mogu pojaviti i bez njene aktivnosti (53). Ulceracije mogu biti bolne i neugodne. Nije razjašnjeno jesu li direktna manifestacija upalne bolesti ili su posljedica nedostatka željeza, folne kiseline i vitamina B12, čiji se deficiti javljaju kod ulceroznog kolitisa zbog malapsorpcije i gubitka krvi (54).

Terapija uključuje suplementaciju nutrijenata te topikalnu ili sistemnu medikamentnu terapiju ovisno o težini simptoma te vrsti i broju aftoznih lezija. Prva linija terapije uključuje kortikosteroide koji se mogu primjeniti topikalno, intralezijski, a u težim slučajevima, i sistemski. Osim kortikosteroida koriste se topikalni anestetici, antiseptičke otopine ili nesteroidne protuupalne paste (55).

### **3.3. Angularni heilitis**

Klinička slika uključuje eritematozne promjene kože u području kuta usana s fisurama i ljuštenjem. Može se pojaviti kao posljedica anemije i malnutricije te u tom slučaju terapija uključuje supstituciju željeza, vitamina B<sub>12</sub>, folata ili cinka. Osim navedenih, heilitis može biti uzrokovan gljivičnom ili bakterijskom infekcijom (56). Gljivična etiologija se liječi topikalnim antifungicima (nistatin, mikonazol, ketokonazol), a ako su uzrok bakterije, (*Staphylococcus aureus* ili  $\beta$ - hemolitički streptokok) terapija uključuje topikalnu primjenu mupirocina ili fuzidične kiseline u kombinaciji s 1% hidrokortizonskom kremom (57,58).

### **3.4. Ostali oralni znakovi**

Nekoliko je istraživanja pokazalo da su halitoza i kserostomija češće u pacijenata s UK-om u odnosu na kontrolnu skupinu (43). U istraživanju na 50 pacijenata oboljelih od ulceroznog kolitisa, 20% ih je primjetilo promjenu okusa (46). Kiseli okus i promjena okusa su učestaliji kod pacijenata koji boluju od pankolitisa (43).

### **3.5. Oralne promjene koje su posljedica malnutricije**

Malnutricija je često prisutna kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (ukupno u 23% pacijenata, te čak 85% onih koji su hospitalizirani). Nastaje zbog smanjenja prehrane, reducirane apsorpcije nutrijenata, gastrointestinalnih gubitaka, povećanih potreba metabolizma, ali i lijekova koji se koriste u terapiji (57).

U pacijenata s ulceroznim kolitisom postoji deficijencija određenih nutrijenata kao što su željezo, vitamin B<sub>12</sub> i folna kiselina što dovodi do nastanka anemije. Osim navedenih, u takvih bolesnika prisutan je i manjak elektrolita, elemenata u tragovima i vitamina (57).

Anemija je česta komplikacija upalnih bolesti crijeva koja se može manifestirati i u ustima. Kao posljedica krvarenja i smanjene apsorpcije željeza nastaje mikrocitna hipokromna anemija, dok manjak B<sub>12</sub> i folne kiseline zbog smanjene apsorpcije uzrokuje makrocitnu anemiju (59).

Anemija, kao posljedica manjka željeza, uzrokuje bljedoću i atrofiju oralne sluznice, atrofični glositis praćen glosopirozom, stomatopirozu i angularni heilitis (60).

Deficijencija vitamina B<sub>12</sub> u usnoj šupljini uzrokuje bolnu atrofiju oralne sluznice i jezika, rekurentne aftozne ulceracije, angularni heilitis, oralnu kandidijazu, difuzni eritematozni stomatitis te blijedožutu boju sluznice, naročito nepca (61).

Anemija uzrokovana nedostatkom folne kiseline, manifestira se u usnoj šupljini kao i anemija uzrokovana nedostatkom vitamina B<sub>12</sub>, ali bez neuroloških simptoma (56).

Vitamin D, osim što ima značajnu ulogu u mineralizaciji kostiju i zubi, sudjeluje u brojnim metaboličkim procesima te ima zaštitnu ulogu u imunološki posredovanim bolestima i alergijama. Deficijencija vitamina D uzrokuje poremećaj metabolizma kalcija i fosfata u usnoj šupljini te hipomineralizaciju kosti i povećan rizik od fraktura (62). Deficijencija vitamina D također se povezuje s povećanom prevalencijom parodontnih bolesti (gingivitis i parodontitis), karijesom i gubitkom zubi (63). Vitamin D djeluje i kao imunomodulator pa njegova deficijencija povećava rizik od infekcija, maligniteta te autoimunih bolesti s mogućim oralnim manifestacijama (64).

Kalcij je mineral koji ima važnu ulogu u razvoju zuba i njegovoj mineralizaciji. Eksperimentalna istraživanja su pokazala da manjak kalcija uzrokuje poremećaj mineralizacije dentina i cakline (4).

Opisane su i deficijencije vitamina A i C kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Nedostatak vitamina A u usnoj šupljini uzrokuje angularni heilitis, atrofiju i suhoću oralne sluznice. Usne se opisuju kao "povučene" jer ih sluznica povlači prema usnoj šupljini (65).

Nedostatak vitamina C dovodi do generaliziranog oticanja gingive, spontanog krvarenja, ulceracija, klimanja zubi te težih parodontnih infekcija i gubitka kosti. Razvoj je zubi i kostiju kod djece poremećen budući da dentin i osteoid ovise o vitaminu C (66).

### **3.6. Oralna patologija uzrokovana lijekovima**

Lijekovi koji se koriste u terapiji ulceroznog kolitisa mogu dovesti do promjena u usnoj šupljini. Te promjene mogu biti posljedica izravnog toksičnog djelovanja lijekova na oralnu sluznicu ili indirektnog djelovanja, imunosupresivnim učinkom što dovodi do povećanog

rizika za nastanak oportunističkih infekcija ili supresije koštane srži (4). Imunomodulatori koji se koriste za liječenje UK-a su kortikosteroidi, tiopurini, biološki lijekovi poput anti TNF- $\alpha$  derivate, koji povećavaju rizik nastanka oportunističkih infekcija (67). Incidencija infekcije je veća ako pacijenti istodobno uzimaju nekoliko imunosupresivnih lijekova, neuhranjeni su, pate od još nekih povezanih bolesti ili imaju povijest ozbiljnih infekcija (68).

Potencijalna mijelotoksičnost lijekova koja dovodi do leukopenije i agranulocitoze također povećava rizik od razvoja oportunističkih i ozbiljnih infekcija (69).

### **3.6.1. Oralne komplikacije aminosalicilata**

Aminosalicilati se smatraju temeljnim lijekovima za indukciju i održavanje remisije blagog do umjerenog oblika ulceroznog kolitisa (70). Oni djeluju na epitelne stanice različitim mehanizmima kako bi smanjili oslobađanje lipidnih medijatora, citokina i reaktivnih kisikovih spojeva (41). Sulfasalezin je aminosalicilatni lijek koji se koristi u terapiji UK-a već 50 godina. To je predlijek napravljen od sulfapiridina i aktivne tvari 5-ASA. Sulfapiridin, odnosno sumporna komponenta lijeka, smatra se odgovornom za brojne nuspojave i alergijske reakcije (4). U usnoj šupljini, sulfasalezin uzrokuje lichenoidnu reakciju.. Pojava je ovih lezija u usnoj šupljini rijetka. Opisano je samo nekoliko slučajeva (71). Sulfasalezin može uzrokovati i metalni okus u nekih pacijenata (72).

Pacijenti liječeni sulfasalezinom mogu razviti oralne komplikacije koje su posljedica mijelotoksičnog i hepatotoksičnog djelovanja sulfasalezina, a prezentiraju se kao aplastična anemija, krvarenja (ekhimoze i petehije) i oralne infekcije (4). Nuspojave derivata 5-ASA (lijekova koji ne sadrže sulfate) su manje brojne, ali također opisane. Mesalazin može uzrokovati hematološke nuspojave poput leukopenije, trombocitopenije i aplastične anemije koje dovode do promjena i u usnoj šupljini (73). Alsted i suradnici opisali su slučaj pojave oralnog lichenoida kao reakciju na sulfasalezin. Nakon što je zamijenjen mesalazinom, lezije nisu nestale. Nakon povlačenja mesalazina, oralne lezije su nestale te su autori zaključili da su lezije povezane s 5-ASA (74).

### **3.6.2. Oralne komplikacije kortikosteroida**

Kortikosteroidi se primjenjuju za postizanje remisije srednje do teško aktivnog ulceroznog kolitisa (75). Djeluju na način da inhibiraju nekoliko upalnih puteva (41).

Unatoč njihovoj učinkovitosti, kortikosteroidi su neprikladni za dugotrajnu upotrebu zbog visokog postotka nuspojava (zabilježeno u 50% pacijenata) (41).

U skupinu ranih nuspojava koje se očituju u orofacijalnoj regiji spadaju akne, izgled “punog mjeseca” te petehije i ekhimoze koje nastaju kao posljedica oslabljenosti krvnih žila (41,75).

Dugotrajna uporaba kortikosteroida povećava rizik od nastanka oportunističkih infekcija, a taj rizik ovisi i o dozi lijeka (76).

Uporaba kortikosteroida je povezana s pojavom kandidate u usnoj šupljini, farinksu i jednjaku. (68). Najčešći oblik kandidijaze koja se javlja kod takvih pacijenata je pseudomembranozna i kronična atrofična (4).

Infekcije Herpes Simplex virusom (HSV) također su česte kod pacijenata na terapiji kortikosteroidima koje mogu biti primarnog ili rekurentnog karaktera.(4). Tourner i suradnici zabilježili su 18% prevalenciju HSV infekcija na licu, jednjaku i ekstremitetima kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (68).

Dugotrajna uporaba kortikosteroida može uzrokovati osteoporozi koja može zahvatiti i čeljusne zglobove te povećati rizik parodontnih bolesti i fraktura. Eksperimentalna i klinička istraživanja pokazala su da dugotrajna uporaba kortikostereoida dovodi do pojave kalcifikacija u pulpi te obliteracije pulpe (4).

### **3.6.3. Oralne komplikacije tiopurina**

Azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin (6-MP) su tiopurinski lijekovi koji se koriste u terapiji upalnih bolesti crijeva zadnjih 50 godina primarno za održavanje remisije bolesti (41). Osim korisnih učinaka ovih lijekova, kod nekih pacijenata mogu uzrokovati komplikacije i dovesti do neželjenih učinaka. AZA dovodi do poremećaja okusa u vidu ageuzije, hipogeuzije i disgeuzije (72). Ostali štetni učinci tiopurina uključuju oportunističke infekcije, mijelotoksičnost i hepatotoksičnost, kao i rizik razvoja malignih limfoma, što također može

dovesti do promjena u usnoj šupljini (4). Njihova uporaba povećava i rizik od infekcija kod pacijenata koji su na terapiji kortikosteroidima (68). Atipična klinička slika i dulje trajanje bolesti karakteristični su za ove infekcije (4).

Opisani su i slučajevi rekurentnih HSV infekcija koje se manifestiraju velikim nepravilnim ulceracijama te se mogu javiti na bilo kojem dijelu oralne sluznice i traju tjednima. Često ih je teško razlikovati od aftoznih ulceracija. Tiopurini mogu imati potencijalno mijelotoksično djelovanje, koje dovodi do leukopenije i neutropenije, što također povećava rizik nastanka oportunističkih infekcija (4). Tiopurini povećavaju rizik nastajanja limfoma i karcinoma, no nije dokazan povećan rizik nastajanja oralnog karcinoma u pacijenata na terapiji tiopurinom (77,78).

#### **3.6.4. Oralne komplikacije ciklosporina**

Ciklosporin se koristi u liječenju teškog ulceroznog kolitisa. Najčešće se primjenjuje bolesnicima koji ne pokazuju odgovor nakon 3 dana terapije intravenskim kortikosteroidima, što kod određenog postotka bolesnika odgodi ili izbjegne nužnost kolektomije (79).

Najčešća nuspojava ciklosporina je hiperplazija gingive. Težina hiperplazije ovisi o trajanju terapije, ali i o bakterijskom plaku, lokalnim iritansima i istodobnom uzimanju još nekog lijeka koji dovodi do hiperplazije gingive (80). Hiperplazija može interferirati s oralnim funkcijama i govorom te uzrokovati odgođenu ili ektopičnu denticiju. Može i otežavati provođenje oralne higijene što povećava rizik od nastanka karijesa, infekcija i parodontnih bolesti (81).

Osim hiperplazije gingive, kod pacijenata na ciklosporinu zabilježene su: hipertrofija filiformnih papila na jeziku, razvoj oportunističkih infekcija (kandidijaze), karcinom skvamoznih stanica na usni, non-Hodgkinov limfom i limfoproliferativni poremećaji u usnoj šupljini (4).



### **3.6.5. Oralne komplikacije bioloških lijekova**

TNF- $\alpha$  inhibitori mogu imati brojne nuspojave. U ustima mogu dovesti do pojave lihenoidne reakcije te do nastanka oportunističkih infekcija (82). Ne postoje klinička istraživanja koja su utvrdila prevalenciju oralnih oportunističkih infekcija kod ovih pacijenata. Zabilježeni su slučajevi pojave erytheme multiforme i Stevens-Johnsonovog sindroma u usnoj šupljini i na koži kod pacijenata s Chronovom bolesti na terapiji infliximabom i adalimumabom (4).

## **4. UTJECAJ ULCEROZNOG KOLITISA NA ORALNO ZDRAVLJE**

### **4.1. Povezanost ulceroznog kolitisa i karijesa**

Postoji samo jedna studija koja je istraživala korelaciju karijesa i UK-a. Pacijenti s UK-om imali su značajno veći KEP (karijes, ekstrakcija, plomba) indeks u usporedbi s kontrolnom grupom (83).

Ostali autori su istraživali korelaciju karijesa i upalnih bolesti crijeva i otkrili da pacijenti s upalnim bolestima crijeva imaju značajno veću incidenciju karijesa u usporedbi s kontrolnom grupom. Dokazane su i značajno veće vrijednosti plaka, što je posljedica izmijenjenih prehrambenih navika (povećana konzumacija šećera zbog dijetetskih mjera prehrane) i vjerojatno razlog veće prevalencije karijesa (84). Povišena prevalencija karijesa je povezana i s drugim čimbenicima koji uključuju lošu oralnu higijenu, smanjenu sekreciju sline, malapsorpciju te dokazano više razine *Lactobacilla* i *Streptococcus mutansa* u slini koje pogoduju pojavnosti karijesa (85).

### **4.2. Povezanost ulceroznog kolitisa i parodontitisa**

Istraživanje provedeno na 80 pacijenata s ulceroznim kolitisom utvrdilo je značajno češću pojavu parodontitisa, veću dubinu džepova te veći gubitak zubiju u odnosu na kontrolnu skupinu (2).

Tome u prilog idu brojni dokazi postojanja velikog broja parodontopatogenih bakterija, kao što je *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis* i *Tannerella forsythia*, u sulkusu zubi tih pacijenata (85).

Parodontitis je također bio češći kod pacijenata s ulceroznim kolitisom koji su pušači u usporedbi s kontrolnom skupinom pušača. Pacijenti s UK-om imaju veći gubitak kliničkog pričvrstka u usporedbi s pacijentima s Chronovom bolesti, iako nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima dentalnog plaka. Ovaj nalaz može ukazivati da postoji različit odgovor na prisutnost dentalnog plaka kod dva subtipa upalnih bolesti crijeva (83).

Još jedno istraživanje provedeno na 101 pacijentu s UK-om pokazalo je puno veću prevalenciju parodontitisa među pacijentima s UK-om u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Težina parodontitisa, određena prosječnom vrijednosti dubine džepova i prosječnim gubitkom kliničkog pričvrstka bili su također značajno veći među pacijentima s UK-om u odnosu na pacijente s CB-om i kontrolom (86). Ovo je u suprotnosti s istraživanjem Grossner-Schreiber koji je zaključio da pacijenti s upalnim bolestima crijeva imaju blaži i generaliziraniji oblik parodontitisa u odnosu na kontrolnu skupinu (84).

#### **4.3. Povezanost ulceroznog kolitisa i gubitka kosti**

Upalne su bolesti crijeva povezane sa sustavnim gubitkom koštane mase i osteoporozom što se javlja u 4-60% bolesnika s CB-om i 18% pacijenata s UK-om (87). Studije na štakorima s kemijski induciranim kolitisom, pokazale su smanjeno formiranje kostiju i povećanu koštanu pregradnju, što je neophodno za oseintegraciju implantata. Iz toga razloga, pacijenti s UK-om imaju veliki rizik od ranog neuspjeha ugradnje dentalnog implantata (88).

Faktori rizika za osteoporozu kod UK-a uključuju malapsorpcijski sindrom, hipokalcemiju, hipovitaminozu vitamina D i dugotrajnu imunosupresivnu terapiju (87).

#### **4.4. Povezanost ulceroznog kolitisa i oralnog karcinoma**

Postoji istraživanje koje je otkrilo da pacijenti s upalnim bolestima crijeva imaju povećan rizik od razvoja oralnog karcinoma, posebno na jeziku, te da su žene rizičniji pacijenti od muškaraca.

## **5. OSOBITOSTI STOMATOLOŠKOG LIJEČENJA BOLESNIKA S ULCEROZNIH KOLITISOM**

Ne postoje jedinstvene smjernice za stomatološko liječenje pacijenata s ulceroznim kolitisom. Visoka incidencija karijesa, parodontnih bolesti te različite manifestacije u orofacijalnom području, ukazuju na potrebu za suradnjom doktora dentalne medicine te gastroenterologa. Oralni simptomi mogu prethoditi intestinalnima, stoga bi ih stomatolog trebao prepoznati te posumnjati na moguću gastroenterološku etiologiju (85).

Pacijenti s ulceroznim kolitisom trebali bi biti upućeni na česte stomatološke kontrole i parodontološku evaluaciju budući da imaju veći rizik nastanka karijesa i infekcija. Na taj način se prevenira destrukcija tvrdih i mekih tkiva (90).

Pacijentu se treba naglasiti važnost pravilne oralne higijene s obzirom da je obično zanemarena zbog lošeg općeg zdravstvenog stanja (86).

Pacijentima s ulceroznim kolitisom ne preporuča se ordiniranje ne-steroidnih antiupalnih lijekova jer mogu dovesti do egzacerbacije bolesti. Iz tih razloga preporuča se paracetamol kao lijek za kontrolu boli (90).

Bakterijemija koja prati određene stomatološke zahvate, može produljiti simptome bolesti te dovesti do egzacerbacije, stoga bi trebalo razmotriti provođenje antibiotske profilakse kod pacijenata s UK-om (91).

Pacijenti s UK-om često su na terapiji kortikosteroidima. Dugotrajna terapija kortikosteroidima može dovesti do adrenalne insuficijencije. To je posljedica inhibicije povratne veze između hipofize i adrenalne žljezde, što rezultira smanjenom proizvodnjom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) koji stimulira adrenalnu žljezdu na proizvodnju kortizola. U takvom stanju tijelo nije sposobno odgovoriti na stresne događaje kao što su bolest, trauma ili operacija, što može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Ona se manifestira sljedećim simptomima: povišena temperatura, nemir, slabost, abdominalna bol, letargija, povraćanje, hipotenzija i šok (92).

Pojava adrenalne krize u stomatološkoj praksi je rijetka. Zabilježena su 3 slučaja kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima, od kojih su 2 bila tijekom opsežnih ekstrakcija u općoj anesteziji (93).

Stomatolog mora prepoznati rizične faktore za nastanak adrenalne krize i na temelju toga evaluirati rizik kod pojedinih pacijenata te ga smanjiti određenim preventivnim mjerama koje uključuju kontrolu boli i suplemenetaciju kortikosteroida. Kod malih do srednjih zahvata (ekstrakcija zuba, biopsija, parodontna operacija), suplementna doza iznosi 25 do 70 mg hidrokortizona na dan operacije, dok kod opsežnih zahvata (resekcija glave ili vrata) doza iznosi 100 do 150 mg hidrokortizona na dan operacije, kao i sljedeći (93).

Zbog anemije uzrokovane krvarenjem ili malasporcijom, nedostatka vitamina K te lijekova koji imaju mijelotoksičan učinak, prije svakog invazivnog zahvata preporuča se obaviti krvne pretrage (kompletnu krvnu sliku te pretrage koagulacije) kako bi se na vrijeme poduzele mjere opreza i prevenirale komplikacije poput infekcije i produljenog krvarenja. Ako su vrijednosti hemoglobina niže od 90 g/dl, trebalo bi odgoditi invazivni zahvat (94).

Stomatološki zahvati provode se u vrijeme remisije, dok se u aktivnoj fazi obavljaju samo hitni zahvati (95).



Usna šupljina je anatomski i funkcionalno povezana s ostatkom probavnog sustava, stoga je za očekivati da će se ulcerozni kolitis na određen način manifestirati i u usnoj šupljini. Za razliku od Chronove bolesti, mukozalne promjene u sklopu ulceroznog kolitisa pojavljuju se rjeđe i uglavnom nisu specifične. Pyostomatitis vegetans je nespecifična manifestacija koja se može javiti kod obje bolesti, premda se s većom prevalencijom javlja u ulceroznom kolitisu te se smatra specifičnim markerom aktivnosti ulceroznog kolitisa (85,90). Najčešće lezije koje se javljaju u sklopu ulceroznog kolitisa, ali i Chronove bolesti, su aftozne ulceracije te njihova prisutnost treba upozoriti stomatologa na postojanje upalne bolesti crijeva, čak i u odsustvu gastrointestinalnih simptoma (96).

Elahi i suradnici utvrdili su prisutnost oralnih znakova i simptoma kod 2 do 34% od 50 pacijenata u odnosu na 2 do 10 % u kontrolnoj skupini, dok su Lisciandrano i suradnici utvrdili prisutnost oralnih lezija u 32% od 121 pacijenta s UK u odnosu na 24% u kontrolnoj grupi. Ova istraživanja pokazuju širok raspon prevalencije, ali su isto pokazatelji da pacijenti s UK-om imaju više oralnih znakova i simptoma u odnosu na zdravu populaciju, stoga bi evaluacija stomatologa ili specijalista oralne medicine mogla biti korisna tijekom obrade pacijenata kod kojih se sumnja na UK. (43, 44).

Razna istraživanja su utvrdila veću prevalenciju karijesa, parodontitisa te veći gubitak koštane mase kod pacijenata koji boluju od UK-a. To je razlog zašto bi pacijenti s UK-om morali obavljati redovite stomatološke kontrole. Katsanos i suradnici proveli su istraživanje kojim je utvrđeno da pacijenti s upalnim bolestima crijeva imaju povećan rizik za nastanak oralnog karcinoma, te dodatni razlog zašto su nužni redoviti stomatološki pregledi kod ovih pacijenata (2, 84, 90).

## **7. ZAKLJUČAK**



Ulcerozni kolitis upalna je bolest crijeva čija incidencija kontinuirano raste. Stoga, za očekivati je da ćemo se s takvim pacijentima susretati i u stomatološkoj ordinaciji. Iz tog razloga, potrebno je poznavati oralne manifestacije ove bolesti te njene komplikacije koje se mogu očitovati u usnoj šupljini. Doktor dentalne medicine mora imati određena znanja o ovoj tematici, budući da se oralne promjene mogu javiti prije intestinalnih. U tom slučaju, mora uputiti pacijenta na gastroenterološku obradu te na taj način ima bitnu ulogu u ranoj dijagnozi osnovne bolesti. Nužna je suradnja stomatologa i gastroenterologa jer je glavni korak u liječenju oralnih promjena, kontrola glavne bolesti. To je nužno i iz razloga što je stomatološki tretman potrebno prilagoditi ovisno o aktivnosti bolesti i terapiji koju pacijent uzima.

Pacijenti s ulceroznim kolitisom mogu imati određene probleme s oralnim zdravljem i zbog toga je nužno takve pacijente redovito kontrolirati i preventivnim mjerama spriječiti nastanak karijesa i infekcija.

## **8. LITERATURA**

1. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
2. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations:Part 2: Ulcerative Colitis. *Br Dent J*.2017;222(1):53-7.
3. Vucelić B, Čuković-Čavka S.Upalne bolesti crijeva. *Medicus*. 2006;15(1):53-62.
4. Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 24]; 22(25):[about 12 p.].Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932203/>
5. Pereira MS, Munerato MC. Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports. *Clin Med Res*. 2016;14(1):46-52.
6. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?.*World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102–8.
7. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).*Gut*.2004;53(6):843-8.
8. Appleyard CB, Hernández G, Rios Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico.*Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):106-11.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
10. Sincić BM, Vucelić B, Peršić M, Brncić N,Erzen DJ, Radaković B, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):437-44.
11. Pezerović D, Žulj M, Klarin I, Majnarić Lj, Včev I, Včev A: Clinical expression of Inflammatory Bowel Disease – A Retrospective Population-Based Cohort Study; Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 2010. *Coll Antropol*. 2013; 37(3): 919-27.

12. Troskot B. Bolesti crijeva. In: Petrač D. i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009; p.229-32.
13. Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(1):9-16.
14. Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, Gevers D, Dijkstra G, Huang H, et al. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med* [Internet]. 2014 [cited 2018 Aug 26];6(12):[about 11 p.]. Available from: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-014-0107-1>
15. Vermeire S. Review article : genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:2-10.
16. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1075–81.
17. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6):1504–17.
18. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*. 2005; 6(4):175–81.
19. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63(4):588–97.
20. van der Haide F, Wassenaar M, Linde K, van der Linde K., Spoelstra P, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3): 255–61.
21. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1987;316(12):707–10.
22. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3): 481–96.

23. Sicilia B, Arribas F, Nerín J, López Miguel C, Vicente R, Gomollón F. Risk factors for ulcerative colitis: a population-based, case-control study in Spain. *J Crohns Colitis* 2008; 2(2): 158–61.
24. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4): 277–86.
25. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1):133–45.
26. Tomić S, Pešutić-Pisac V, Alujević A, Manojlović S. Bolesti probavnog sustava. In: Damjanov I, Jukić S, Nola M, editors. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 505-64.
27. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3–11.
28. Tonkić A. Upalne bolesti crijeva. In: Ivančević Ž, Rumbolt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac D, Tonkić A, editor. *MSD priručnik dijagnostike i terapije*. Split: Placebo. 2010. p. 149-59.
29. Vucelić, B. Upalne bolesti crijeva. In: Vucelić B. i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, p. 723-60.
30. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica*. 2013;67(2): 93-110.
31. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(11):1553-63.
32. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):365-37.
33. Basson MD. Medscape [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 27]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/183084-differential>
34. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: an update for 2014. *J Paediatr Child Health* 2014;51(3): 266–70.

35. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet].2008 [cited 2018 Aug 25];2(1):[about 23 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.001>
36. Van Assche G, Baert F, De Reuck M, De Vos M, De Wit O, Hoang P, et al. The role of aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002; 65(4):196-9.
37. Regueiro M, Loftus EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(10): 979–94.
38. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501-23.
39. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9857):1909–1915.
40. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27(10):1210–2.
41. Carter MJ, Lobo J, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5:1-15.
42. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):4–25.
43. Elahi M, Telkabadi M, Samadi V, Vakili H. Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(3):155-60.
44. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91(1):7-10.

45. Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(4):241-44.
46. Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F, Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis* 2003;9(1):34–40.
47. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(1):1-7.
48. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):949-62.
49. Jurge S, Hegarty AM, Hodgson T. Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75(9):497–501.
50. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(3):E114–E117.
51. Greenberg M, Glick M. *Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2006. p. 394 – 400.
52. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571-9.
53. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*[Internet]. 2011[cited 2018 Aug 26];17(22): [about 5 p.]. Available from: [10.3748/wjg.v17.i22.2702](https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i22.2702)
54. Par M, Medojević D, Brailo V. Oralne manifestacije gastrointestinalnih bolesti. *Sonda*. 2009;10(19):63-7.
55. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12(1):1-21.
56. Huber MA, Sankar V. Hematologic diseases. In: Glick M. *Burket's Oral Medicine*. 12th ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House, 2015:463-88.
57. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2570-8.

58. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice:angular cheilitis. *Br Dent J.* 1989;167(1): 15-8.
59. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP,et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-22.
60. Wu YC, Wang YP, Chang JY, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(2): 83-7.
61. Adeyamo TA, Adeyamo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res.* 2011;22(3):454-61.
62. Turner AG, Anderson PH, Morris HA. Vitamin D and bone health. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72 Suppl 243:65-72.
63. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci.* 2009;51(1):11-20.
64. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-1086S.
- 65 Schlosser BJ, Pirigyi M, Mirowski GW. Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(1):183-203.
66. Rubinoff AB, Latner PA, Pasut LA. Vitamin C and oral health. *J Can Dent Assoc.* 1989;55(9):705-7.
67. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443-68.
68. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134(4):929-36.



69. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):196-212.
70. Hanauer SB. Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4:60-5.
71. Ghosh S, Jain VK, Chaudhuri S, Mathur SK. Sulfasalazine induced lichen planus in a patient of rheumatoid arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(4):541- 4.
72. Spielman AI. Chemosensory function and dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):267-91.
73. Farrell RJ, Peppercorn MA, Fine SN, Michetti P. Mesalamine-associated thrombocytopenia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2304-6.
74. Alstead EM, Wilson AG, Farthing MJ. Lichen planus and mesalazine. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(3): 335-7.
75. Duvnjak M, Bilić A, Baršić N, Tomašić V, Stojsavljević S. Klasični lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica [Internet]*. 2013 [cited 2018 Aug 23]; 67(2):[about 13 p.]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/164538>
76. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48(5):595-600.
77. Subramaniam K, D’Rozario J, Pavli P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(1):24-30.
78. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1296-305.
79. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841-5.
80. O’Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramírez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol*. 1995;22(8):591-7.

81. Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(1):103-37.
82. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):35-47.
83. Brito F, de Barros C, Zaltman C, Carvalho AT, Carneiro AJ, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin..* 2008;35(6):555–60.
84. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2006;33(7):478–84.
85. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovaic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):302–10.
86. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res.* 2012;47(3):293–8.
87. Bianchi ML .Inflammatory bowel diseases, celiac disease and bone. *Arch Biochem Biophys* [Internet] 2010 [cited 2018 Aug 25];503(1):[about 11p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599670>
88. Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures up to abutment connection. *J Clin Periodont.* 2007;34(7):610-7.
89. Katsanos KH, Roda G, McBride RB, Cohen B, Colombel JF. Increased Risk of Oral Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):413-20.
90. Mancheno-Franch A, Jimenez-Soriano Y, Sarrion-Perez M. Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Exp Dent.* 2010;2(4):191–5.
91. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.* 2008;134(2):577-94.

92. Zandi M. Glucocorticoids-New Recognition of Our Familiar Friend:The Role of Corticosteroids in Today's Oral and Maxillofacial Surgery. London:IntechOpen; 2012 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/glucocorticoids-new-recognition-of-our-familiarfriend/the-role-of-corticosteroids-in-today-s-oral-and-maxillofacial-surgery>
93. Khalaf MW, Khader R,Cobetto G, Yepes JF, Karounos DG, Miller CS. Risk of adrenal crisis in dental patients: Results of a systematic search of the literature. JADA[Internet] 2013 [cited 2018 Aug 25];144(2);[about8p.].Available from: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(14\)60616-4/pdf](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(14)60616-4/pdf)
94. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Dental management of the medically compromised patient. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2012. 162-77.
95. Lekšić I. Oralne manifestacije upalnih bolesti crijeva [master's thesis]. Zagreb:Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 24 p.
96. Correll RW, Wescott WB, Jensen JL. Recurring, painful oral ulcers. J Am Dent Assoc. 1981;103:497–8.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Zrinka Genda rođena je 16.4.1994. godine u Rijeci. U Obrovcu je završila osnovnu školu, a nakon toga opću gimnaziju u Srednjoj školi Obrovac. 2012. godine upisuje studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja radila je kao asistentica u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.