

# Razlike među spolovima u kliničkim manifestacijama oboljelih od Sjögrenove bolesti liječenih u KBC-u Split u razdoblju od 2010. do 2020. godine

---

Lerotić, Ivana Irma

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:737861>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVANA IRMA LEROTIĆ**

**RAZLIKE MEĐU SPOLOVIMA U KLINIČKIM  
MANIFESTACIJAMA OBOLJELIH OD SJÖGRENOVE  
BOLESTI LIJEČENIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU  
OD 2010. DO 2020. GODINE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DEFINICIJA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. ETIOLOGIJA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. PATOGENEZA .....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. KLINIČKE MANIFESTACIJE.....</b>	<b>7</b>
1.5.1. Kserostomija .....	7
1.5.2. Keratoconjunctivits sicca .....	7
1.5.3. Izvanžljezdana obilježja .....	7
Umor .....	9
Kožne promjene .....	9
Zglobovi .....	9
Pluća .....	9
Bubrezi.....	10
Gastrointestinalni sustav.....	10
Primarna bilijarna ciroza (PBC).....	10
Središnji i periferni živčani sustav .....	11
Vaskulitis .....	12
Limfom .....	12
<b>1.6. LABORATORIJSKE PRETRAGE I PROMJENE U SS-U.....</b>	<b>13</b>
<b>1.7. DIJAGNOZA SS-A.....</b>	<b>15</b>
1.7.1. Schirmerov test .....	15
1.7.2. Bojanje površine oka fluoresceinom i lizamin zelenilom .....	16
1.7.3. Biopsija žlijezda slinovnica .....	16
1.7.4. Sijalometrija i sijalografija .....	17
<b>1.8. KOMORBIDITETI U SS-U .....</b>	<b>18</b>
1.8.1. Kardiovaskularne bolesti .....	18
1.8.2. Hipertenzija .....	18
1.8.3. Dislipidemija.....	18

1.8.4. Neoplazme .....	19
1.8.5. Sistemske infekcije .....	19
1.8.6. Osteoporoza .....	20
1.8.7. Autoimune bolesti štitnjače (AITD) .....	20
<b>1.9. LIJEČENJE SJÖGRENOVE BOLESTI.....</b>	<b>21</b>
1.9.1. Liječenje sicca simptoma .....	21
1.9.2. Sustavno liječenje .....	21
1.9.3. Biološki lijekovi.....	22
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>25</b>
3.1. Ustroj i protokol istraživanja .....	26
3.2. Ispitanici .....	26
3.3. Provedeni postupci.....	26
3.4. Statistička obrada podataka .....	27
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>28</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>55</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>57</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>65</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>68</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>71</b>

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc.. Danieli Marasović Krstulović na pristupačnosti, posvećenom vremenu i brojnim savjetima prilikom izrade diplomskoga rada.*

*Najveća hvala mojim roditeljima, bratu i ostatku obitelji i prijateljima na uvijek prisutnoj podršci, ohrabrenjima, razumijevanju i pomoći.*

*Rad posvećujem svojoj baki Irmu bez čijih molitvi i ljubavi ovo ne bi bilo moguće.*

## **1. UVOD**

## **1.1. Definicija**

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je, polako napredujuća autoimuna bolest koju karakterizira limfocitna infiltracija egzokrinih žlijezda što rezultira suhoćom usta (kserostomijom) i suhim očima (kseroftalmijom). Budući da ima široki klinički spektar, sindrom ima jedinstvene kliničke značajke, od organske autoimune egzokrinopatije do sistemske bolesti (1). Mogu biti zahvaćena pluća, bubrezi, štitnjača, mišići, srce, živčani sustav i koža te su prisutni simptomi umora, depresije, kognitivnih poremećaja, kožnih lezija, boli i blagog artritisa (2). Mali, ali značajni broj bolesnika razvije maligni limfom (1). Stanje može biti primarno ili sekundarno - u sklopu nekog drugog autoimunog zbivanja. Primarni Sjögrenov sindrom (pSS) dijagnosticira se bolesnicima koji razviju simptome keratokonjunktivitisa sicca i kserostomije u odsutnosti drugih bolesti vezivnog tkiva i uz jasno potvrđene serološke i histopatološke kriterije (3).

## **1.2. Epidemiologija**

Prevalencija pSS-a je ~ 0.5-1 %, a sekundarni se oblik razvija u 5-20 % bolesnika s drugim autoimunim bolestima kao što su reumatoidni artritis (RA), sistemski eritematozni lupus (SLE), sklerodermija (SSc), polimiozitis, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), primarna bilijarna ciroza (PBC) ili kronični autoimuni hepatitis (1).

Žene razvijaju SS znatno češće od muškaraca; razlika u spolu kreće se između 9: 1 i 19: 1. Prosječna dob u vrijeme prve dijagnoze pSS je 56 godina, dok se drugi vrhunac javlja između 20 i 40 godina. Međutim, prvi simptomi mogu se pojaviti godinama prije dijagnoze (4). Pojedina istraživanja ukazuju da omjer spolova i dobna raspodjela ovise o etničkoj pripadnosti i geografskom području ispitane populacije. SS rijetko se javlja u djece, a početak je moguć već u petoj godini života (3).

## **1.3. Etiologija**

Etiologija je SS-a nedvojbeno multifaktorijalna. Iako nije potpuno razjašnjena, smatra se da postoji niz od nekoliko događaja koji se javljaju u svih oboljelih od SS-a, a to su: aktivacija

egzogenim čimbenikom; poremećaj epitelnih stanica žlijezda slinovnica; migracija limfocita T i limfocitna infiltracija egzokrinih žlijezda; hiperreaktivnost limfocita B, stvaranje reumatoidnog faktora i antitijela na Ro (SS-A) i La (SS-B) autoantigene (5).

Okolišni čimbenici vjerojatno igraju ulogu u pokretanju kroničnog upalnog odgovora u kontekstu genetski predisponiranog imunološkog sustava. Među mogućim virusnim uzročnicima, Epstein-Barrov virus (EBV) i citomegalovirus (CMV) posebno privlače pažnju u pSS-u zbog supresivnih učinaka na T limfocite i njihove sposobnosti uspostavljanja trajne infekcije (6). Genetski čimbenici također doprinose razvoju SS-a, a najснаžnija povezanost uočena je u lokusu 10 humanog leukocitnog antigena (HLA). Povezivanja genetskih varijanti u lokusima IRF5 i STAT4 sa SS-om ukazuju na važnost signalnih puteva IFN u patogenezi bolesti (7). Geni u IFN putu tipa I od posebnog su interesa u pSS-u jer su jako izraženi u perifernoj krvi i žlijezdama slinovnicama bolesnika s ovom bolešću u usporedbi sa zdravom populacijom (8). IRF5 transkripcijski je faktor koji inducira transkripciju IFN- $\alpha$  i stvaranje nekoliko proupalnih citokina, uključujući IL-12-p40, IL-6 i TNF. Među devet je IRF-ova koji signaliziraju putem Toll-like receptora (TLR) i ključan je za izazivanje odgovora putem TLR 4, 7 i 9 (9).

Visoki postotak žena sa SS-om u usporedbi s muškarcima sugerira da su u njegov razvoj uključena imunološka regulatorna svojstva spolnih hormona. Pokazano je da estrogen potiče odgovor ovisan o B-stanicama što rezultira povećanom razinom protutijela i autoprotutijela, dok androgeni smanjuju sintezu i sazrijevanje B stanica. Estrogen inducira diferencijaciju dendritičkih stanica, potiče proliferaciju T- stanica, povećava odgovor Th2 stanica i alternativni put aktivacije makrofaga putem IL-4 što doprinosi nastanku fibroze. Također je uočeno da estrogen inhibira urođeni TLR odgovor i NF- $\kappa$ B, smanjujući time proizvodnju IFN $\gamma$  iz imunoloških stanica.

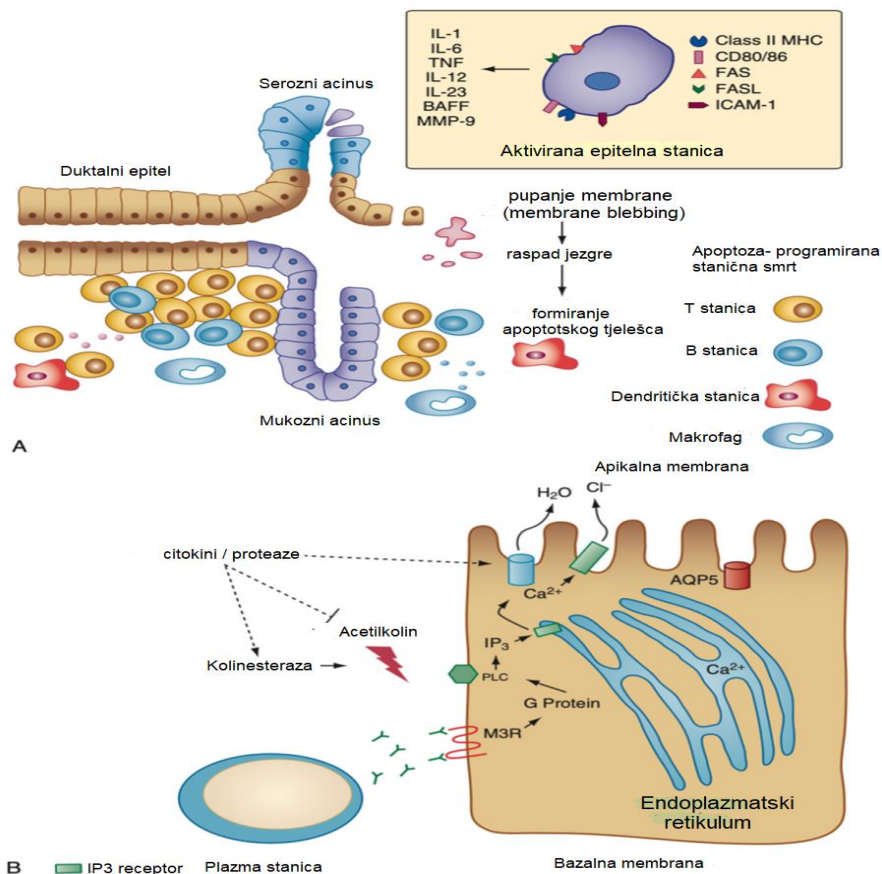
Većina slučajeva izoliranog SS-a javlja se nedugo nakon menopauze u dobi od 55 do 60 godina, što ukazuje na to da nagli pad estrogena i / ili pomak u omjeru estrogena i androgena pridonose patologiji bolesti. Uz estrogen, snižene su i vrijednosti dehidroepiandrosterona (DHEA) i to za čak 50 % u pacijenata sa SS-om u odnosu na zdravu populaciju. Smanjenje razina DHEA s menopauzom doprinosi većem broju Toll-like receptora (TLR) i aktivaciji inflamasaoma dovodeći do upale žlijezda slinovnica (2).



#### 1.4. Patogeneza

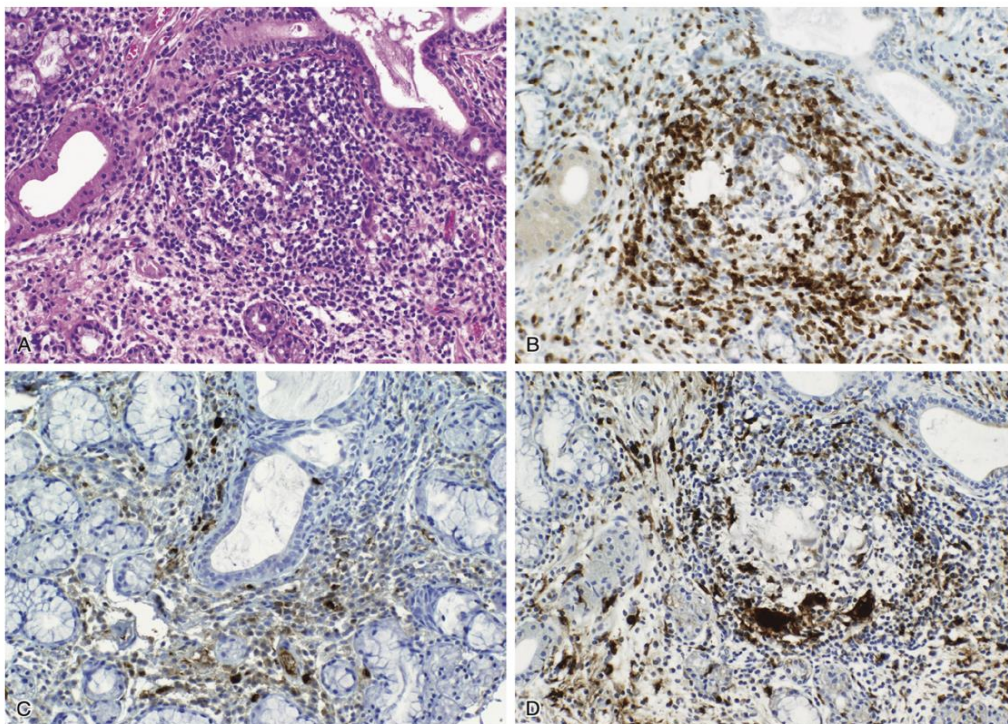
Glavni patofiziološki događaj gubitak je imunološke tolerancije na vlastite antigene. Ovaj slom tolerancije očit je u primarnom SS-u iz stvaranja serumskih autoprotutijela. Pojava serumskih autoprotutijela može prethoditi nastanku kliničke bolesti (3).

Antigen prezentirajuće stanice i epitelne stanice žlijezda slinovnica predstavljaju autoantigene Ro/SS-A protein, La/SS-B protein, M3R (muskarinski acetilkolinski receptor izražen na epitelnim stanicama žlijezda slinovnica),  $\alpha$ -amilazu, protein toplinskog šoka 10/60 i  $\alpha$ -fodrin kao antigenske peptide antigen-specifičnim autoreaktivnim T stanicama, što dovodi do aktivacije T stanica. Aktivirane T stanice stvaraju citokine kao što je interleukin (IL) -2, a daljnja proliferacija T stanica potiče proizvodnju upalnih citokina poput interferona gama (IFN- $\gamma$ ), IL-17 i TNF- $\alpha$ . Ti citokini djeluju na acinuse i duktalne epitelne stanice te pojačavaju ekspresiju kostimulacijskih i adhezijskih molekula kao što su CD40, CD80, CD86 i ICAM-1 na staničnoj površini, pojačavajući tako upalni odgovor. TNF-  $\alpha$  može zajedno s interleukinom 1 (IL-1) inhibirati oslobađanje acetilkolina iz kolinergičnih eferentnih živaca, utjecajući tako na sekreciju egzokrinih žlijezda. Nadalje, citotoksične T stanice aktivirane ovim imunološkim odgovorima induciraju apoptozu u acinarnim i duktalnim epitelnim stanicama putem Fas liganda što dovodi do uznapredovalog uništavanja i oštećenja žljezdanog tkiva te kroničnog sialoadenitisa (Slika 1). Uz to, citokini, uključujući IL-6, proizvedeni iz aktiviranih T stanica, potiču aktivaciju poliklonskih B stanica, što rezultira proizvodnjom autoprotutijela i limfoproliferativnom patologijom (10).



**Slika 1.** Dva modela patogeneze upale žlijezda slinovnica u Sjögrenovu sindromu. (preuzeto iz: Kelley and Firestein's *Textbook of Rheumatology*; 10. izdanje) **A)** Hipofunkcija žlijezda objašnjava se gubitkom tkiva uslijed imunološkog napada, što rezultira citotoksičnom smrću i apoptozom. Epitelne stanice vjerojatno igraju središnju ulogu u ovom procesu kroz nekoliko mehanizama: prezentacija antigena i aktivacija T stanica; stvaranje proupalnih citokina, kao što su IL-1, IL-6, TNF, IL-12 i IL-23 te lučenje proteaza. Epitelne stanice također povećavaju ekspresiju Fas i Fas liganda (FASL)- molekula na površini stanice uključene u aktivaciju apoptotičkih puteva. Ostale imunološke stanice poput T stanica, B stanica, makrofaga i dendritičkih stanica služe za pojačavanje kroničnog upalnog odgovora. **B)** Mehanizmi imunološki posredovane hipofunkcije žlijezda mogu uključivati inhibiciju oslobađanja acetilkolina citokinima, ubrzanu razgradnju acetilkolina pojačanom proizvodnjom kolinesteraza, blokadu M3R autoprotutijelima, inhibiciju unutarstaničnih signalnih putova uključenih u proces sekrecije tekućine ili promijenjenu ekspresiju akvaporina 5 (AQP5), koji je, čini se, odgovoran za kretanje tekućine kroz apikalnu staničnu membranu (3). Kratice: IL- interleukin; TNF- faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*); BAFF- aktivirajući faktor B-stanica (engl. *B-cell activating factor*); MHC- glavni kompleks tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*); AQ- akvaporin; MR- muskarinski receptor

Histološke značajke egzokrinih žlijezda u bolesnika sa SS-om obuhvaćaju atrofiju acinarnih stanica te njihovu fibrozu ili zamjenu masnim tkivom, duktalnu hiperplaziju i infiltraciju mononuklearnih stanica (5). Studije biopsija labijalnih žlijezda slinovnica u pacijenata s primarnim Sjögrenovim sindromom pokazale su da približno 90 % infiltriranih stanica čine CD4<sup>+</sup> T limfociti i B limfociti, a ostatak su plazma stanice, CD8<sup>+</sup> T limfociti, FoxP3<sup>+</sup> T regulatorne stanice, CD56<sup>+</sup> stanice prirodnih ubojica (NK) i makrofagi, kao i mijeloidne i plazmocitoidne dendritične stanice (Slika 2) (11).



**Slika 2.** Histopatologija labijalnih žlijezda slinovnica u pSS (*preuzeto s: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889514/>*) **A)** Mononuklearne stanice nakupljaju se u žarištima kroz žlijezde; **B)** u ovoj biopsiji, većinu mononukleara čine T stanice; **C)** s manjim brojem B-stanica; **D)** i makrofaga (3).

Česta prisutnost hipergamaglobulinemije, imunokompleksa u cirkulaciji, miješane krioglobulinemije monoklonskog imunoglobulina M (IgM) i serumskih autoprotutijela potvrđuje da su B stanice u poremećenom stanju kod ove bolesti. Abnormalno ponašanje B stanica podrazumijeva se u primarnom SS-u i predispozicijom ove bolesti ka razvoju non-Hodgkinovog limfoma B stanica (12).

## **1.5. Kliničke manifestacije**

### **1.5.1. Kserostomija**

Većina bolesnika sa SS-om ima simptome povezane s poremećenom funkcijom žlijezda slinovnica. Bolesnici se najviše žale na poteškoće prilikom gutanja hrane, izmijenjen osjet okusa, osjećaj žarenja u ustima te učestalije pojave karijesa. Također se javljaju problemi pri nošenju zubnih proteza (13). Oralna kandidijaza ističe se kao još jedna komplikacija kserostomije. Tijekom pregleda usta i usne šupljine uočava se suha, eritematozna i ljepljiva sluznica, a na dorzumu jezika postoji atrofija filiformnih papila s angularnim heilitisom. U otprilike jedne četvrtine bolesnika s primarnim SS-om povećane su parotidne ili submandibularne žlijezde. Kronična oteklina obično je bezbolna i može biti jednostrana ili obostrana; često je difuzna i čvrsta na palpaciju. Akutno oticanje glavnih žlijezda slinovnica rezultat je uglavnom isušene sluzi koja privremeno začepljuje glavne kanale i obično popušta u roku od nekoliko dana konzervativnom terapijom. Bakterijske infekcije rijetko mogu uzrokovati akutno oticanje žlijezda slinovnica i treba ih uzeti u obzir kao moguću etiologiju ako pacijent ima vrućicu ili druge sustavne tegobe. Asimetrično povećanje žlijezde s opipljivim tvrdim čvorovima koji se povećavaju mogu ukazivati na novotvorinu poput limfoma (3).

### **1.5.2. Keratoconjunctivitis sicca**

Zahvaćenost očiju druga je glavna manifestacija SS-a. Kronična upala suznih žlijezda smanjuje izlučivanje vodene komponente suza što može rezultirati uništenjem konjunktivalnog i bulbarnog epitela. Oboljeli obično opisuju simptome osjećaja stranog tijela u oku, peckanje, fotofobiju, umor oka, crvenilo i svrbež. Dijagnostička procjena keratoconjunctivitisa sicca uključuje mjerenje protoka suza Schirmerovim testom te određivanje sastava suza (3). Značajna komplikacija kseroftalmije je blefaritis, koji može biti posljedica stafilokokne infekcije. Manje tipične, ali ozbiljnije komplikacije uključuju ulceraciju i perforaciju rožnice (14).

### **1.5.3. Izvanžljezdane obilježja**

Gotovo tri četvrtine bolesnika s primarnim SS-om očituje se znakovima ili simptomima izvanžljezdane bolesti. Vjerojatnije je da će se izvanžljezdane manifestacije pojaviti u bolesnika sa serumskim anti-Ro / SS-A i anti-La / SS-B antitijelima, kao i hipergamaglobulinemijom, krioglobulinemijom i hipokomplementemijom. Međutim, samo približno 25 % bolesnika s

pSS-om razvija umjerenu ili tešku izvanžljezdanu bolest (3). U Tablici 1 prikazane su pojedine izvanžljezdane kliničke manifestacije prema učestalosti.

**Tablica 1.** Učestalost pojedinih izvanžljezdanih kliničkih manifestacija u Sjögrenovu sindromu.

Kliničke manifestacije	Stuart S Kassan, Haralampos M Moutsopoulos (15)	P.Kruszka, J.O'Brian (16)
Umor	50 %	n.d.
Artralgije/neerozivni artritis	53 %	37-75 %
Gastrointestinalni simptomi	36-90 %	54 %
Primarna bilijarna ciroza	7 %	n.d.
Autoimuni tireoiditis	n.d.	15-33 %
Pluća (kronični kašalj, fibroza pluća, limfocitni intersticijski pneumonitis)	30 %	29 %
Raynaudov fenomen	~ 30 %	16-28 %
Vaskulitis	12 %	12 %
Periferna neuropatija	22 %	7 %
Bubrezi (proteinurija, renalna tubularna acidoza, glomerulonefritis)	n.d.	6 %
Limfom	5 %	n.d.

\*n.d. – nije dostupno

## **Umor**

Poveznica između umora i aktivnosti biološke bolesti nije u potpunosti shvaćena u pSS-u. Pretpostavlja se da povećane vrijednosti citokina u serumu, poput IL-6 i IFN tipa I, kao i neuroendokrina i autonomna disfunkcija, pridonose fizičkim i mentalnim aspektima umora (17).

## **Kožne promjene**

Među dermatološkim manifestacijama najčešće su suha koža, dermatitis kapaka i angularni heilitis. Uz to, mnogi pacijenti razvijaju i niz drugih kožnih promjena, uključujući prstenasti eritem, purpuru i urtikarijalni vaskulitis. Histopatološki, ove lezije karakterizira duboki perivaskularni limfocitni infiltrat (18). U nekim se slučajevima primjećuje taloženje imunoglobulina i komplementa duž bazalne membrane s likvefakcijskom degeneracijom bazalnog sloja zahvaćene kože. Kožni vaskulitis može se pojaviti u nekoliko različitih oblika, uključujući palpabilnu purpuru, eritematozne papule ili makule te ulceracije s lezijama pretežno smještenim u donjim udovima (19).

## **Zglobovi**

Zglobne manifestacije u pSS-u obuhvaćaju široki spektar bolesti - od artralgijskih do erozivnog artritisa koji nalikuju reumatoidnom artritisu (RA) i stoga predstavljaju važan čimbenik kvalitete života pacijenata. Tehnike snimanja poput UZV-a i MRI-a mogu biti korisne u praćenju bolesnika s pSS-om radi brze procjene zahvaćenosti zglobova, pružanju smjernica o liječenju i poboljšanju njege pacijenta. Zglobni simptomi mogu prethoditi dijagnozi pSS-a u čak trećini slučajeva. Izgleda da se promjene na zglobovima javljaju u bolesnika s pSS-om bez obzira na spol, pri čemu su mali i veliki zglobovi podjednako zahvaćeni. Najčešće se susreće isprekidana simetrična neerozivna poliartropatija (20).

## **Pluća**

SS povezan je s različitim respiratornim simptomima. Najtipičnije manifestacije su kronična intersticijska bolest pluća (ILD) i traheobronhalna bolest. Najčešća je manifestacija ILD-a nespecifična intersticijska pneumonija s fibroznim promjenama (NSIP). Druge vrste ILD-a, poput organizirane upale pluća (BOOP), uobičajene intersticijske upale pluća (UIP) i limfocitnog intersticijskog pneumonitisa (LIP), rijetke su. Njihova radiološka prezentacija

manje je prepoznatljiva, a konačna dijagnoza može zahtijevati upotrebu transbronhalne ili kirurške biopsije pluća. ILD značajan je uzrok smrti u SS-u. Traheobronhalna bolest je česta, a karakterizirana je difuznom limfocitnom infiltracijom dišnih puteva. Može se pojaviti u obliku bronhalne hiperreaktivnosti, bronhiektazija, bronhiolitisa ili ponovljenih respiratornih infekcija. Liječenje ovih manifestacija može zahtijevati liječenje suhoće i / ili upale dišnih puteva (21).

## **Bubrezi**

Zahvaćenost bubrega može značajno utjecati na tijek bolesti, a uključuje tubularni intersticijski nefritis, renalnu tubularnu acidozu tipa I (RTA), glomerulonefritis i nefrogeni dijabetes insipidus. Tubularni intersticijski nefritis, koji je histopatološki karakteriziran peritubularnim limfocitnim infiltratom i fibrozom, rijetko prelazi u završni stadij bubrežne bolesti. Rijetko, ozbiljni gubitak kalija u RTA tipa I može dovesti do paralize mišića. Glomerularna bolest najčešće je rezultat odlaganja imunokompleksa u bubrežima i češće je povezana s limfomom od tubulointersticijske bolesti (3). Istraživani su biomarkeri korisni u identificiranju bubrežne bolesti u pSS-u. U širokoj kohorti pSS-a, zahvaćenost bubrega bila je povezana s višim razinama kreatinina, cistatina C i alfa-1-mikroglobulina ( $\alpha$ 1-MG) (22).

## **Gastrointestinalni sustav**

Pacijenti s pSS-om imaju povećanu učestalost gastrointestinalnih simptoma u usporedbi s općom populacijom. Disfagija i žgaravica osobito su česte pritužbe koje mogu biti posljedica oslabljenog protoka sline uslijed oštećene parasimpatičke funkcije ili smanjenog motiliteta jednjaka, ili jednoga i drugoga (23). Poremećene vrijednosti jetrenih enzima mogu se razviti u bolesnika s primarnim SS-om iz različitih razloga, najčešće iz povezanih poremećaja poput infekcije virusom hepatitisa C, autoimunog hepatitisa, primarne bilijarne ciroze ili nespecifičnog hepatitisa (24). Simptomi kao što su bolovi u trbuhu i konstipacija češće se javljaju u bolesnika s pSS-om nego u zdravoj kontrolnoj skupini, ali njihova je etiologija često nejasna (3).

## **Primarna bilijarna ciroza (PBC)**

Primarna bilijarna ciroza autoimuna je bolest jetre obilježena progresivnim oštećenjem intrahepatalnih žučnih vodova što rezultira nastankom fibroze i posljedično dovodi do

kolestaze, ciroze i zatajenja jetre. Najčešće se otkrije slučajno nalazom patoloških vrijednosti parametara jetrene funkcije, u pravilu alkalne fosfataze. Simptomi ili znakovi mogu se razviti u bilo kojem stadiju bolesti, a mogu uključivati umor ili odražavati kolestazu (pruritus i malapsorpciju) te hepatocelularnu disfunkciju ili cirozu. Laboratorijskim pretragama uočava se porast IgM i karakteristična antimitohondrijska protutijela (AMA) u serumu. Biopsija jetre često je nužna za postavljanje dijagnoze i određivanja stupnja bolesti. Primarna bilijarna ciroza i Sjögrenov sindrom opisuju se kao autoimuni epitelitis u kojem apoptoza u oba slučaja može biti ključni element za objašnjenje organske imunološki posredovane ozljede bilijarnog epitela i epitela egzokrinih žlijezda. AMA u serumu bolesnika sa SS-om otkrivena neizravnom imunofluorescencijom visoko predviđaju razvoj PBC-a tijekom petogodišnjeg razdoblja promatranja. Rastući dokazi podupiru u obje bolesti stajalište da su B stanice, T citotoksične stanice i T pomoćne stanice uključene u kroničnu upalu, vjerojatno putem promijenjene ekspresije proupalnih citokina. Predložene su značajke ciljnih stanica kako bi se objasnila visoka tkivna specifičnost autoimune ozljede. Aberantna ekspresija autoantigena na površini bilijarnog i žljezdanog epitela mogla bi dovesti do njihove povećane prezentacije autoreaktivnim T stanicama. Rezultati studije koju su proveli Y.Sun i sur. pokazali su da su na membranama žljezdanog epitela u 50 % bolesnika sa SS-om i PBC-om eksprimirani autoantigeni PDC-E2 specifični za PBC ili molekule nalik na PDC-E2, dok su u serumu anti-SSA protutijela pronađena u više od polovice slučajeva PBC-a što upućuje da se vjerojatno radi o istom antigenu. Mehanizmi po kojima se uobičajeni autoantigeni pojavljuju u različitim epitelima, što dovodi do njihovog uništavanja pomoću autoreaktivnih T stanica, još se trebaju utvrditi (25).

### **Središnji i periferni živčani sustav**

Širok je raspon zahvaćenosti središnjeg i perifernog živčanog sustava u pSS-u. Žarišni deficiti CNS-a rijetko se opisuju u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom, a obično uključuju optičku neuropatiju, hemiparezu, poremećaje pokreta, cerebelarne sindrome i ponavljajuće tranzitorne ishemijske atake. Uz to, bolesti kralježnične moždine poput transverzalnog mijelitisa i progresivne mijelopatije također su zabilježeni u bolesnika s pSS-om (3). Zahvaćenost perifernog živčanog sustava među najčešćim je od izvanžljezdanih obilježja pSS-a. Simptomi mogu biti vrlo različiti i uključuju senzomotornu aksonalnu polineuropatiju, senzornu ataksičnu neuropatiju (ganglionopatiju), mononeuritis multiplex,



trigeminalnu (V) neuralgiju i druge kranijalne neuropatije, radikulopatiju, autonomnu neuropatiju (26).

### **Vaskulitis**

Vaskulitis je upala stijenke krvnih žila koja se može javiti u bilo kojem organu ili organskom sustavu. U SS-u čest je kožni vaskulitis koji se klinički očituje kao palpabilna purpura i histopatološki kao leukocitoklastični vaskulitis (27). Osim purpura donjih ekstremiteta, čini se da je sistemski vaskulitis rijetka manifestacija pSS- a. Vaskulitis krvnih žila srednje veličine rijetko se može pojaviti sa značajkama u rasponu od mononeuritisa multiplex do ishemije crijeva kada bolesnici razviju sliku teškog mezenterijskog vaskulitisa (3). Vaskulitis pojedinog organa može dovesti do disfunkcije zahvaćenog organa (bubrega, jetre, srca), a iznimno rijetko može zahvatiti CNS te se očitovati kliničkom slikom CNS vaskulitisa.

### **Limfom**

Razvoj non-Hodgkinovog limfoma B-stanica predstavlja glavnu komplikaciju bolesti i može se javiti u 5-7 % bolesnika sa SS-om, obično unutar 10 godina od dijagnoze. Limfomi se u SS-u većinom očituju kao stalno natečene žlijezde slinovnice (posebno parotidne), ali mogu se javiti i na drugim ektranodalnim mjestima (npr. želudac, pluća, jetra, slezena, orbita) (28). U jednom istraživanju utvrđen je gotovo sedmerostruko veći rizik razvoja limfoma u SS pacijenata (i primarnih i sekundarnih SS) u usporedbi sa zdravom populacijom (29).

Trajno povećanje parotidne žlijezde, purpura, leukopenija, krioglobulinemija, niske vrijednosti C4 komplementa, prisutnost autoantitijela (anti- Ro/SS-A, anti-La/SS-B) i stvaranje ektopičnih germinativnih centara u manjim žlijezdama slinovnicama događaji su koji predviđaju razvoj limfoma. Većina je limfoma ektranodalna, poput limfoma marginalne zone B-stanica, i često se slučajno otkrivaju tijekom biopsije labijalnih žlijezda slinovnica. Stopa preživljenja smanjena je u pacijenata s prisutnim B-simptomima, promjerom zahvaćenog limfnog čvora > 7 cm sa srednjim ili visokim histološkim gradusom (1).

## 1.6. Laboratorijske pretrage i promjene u SS-u

Glavni parametar u dijagnozi pSS-a prisutnost je anti-Ro / SSA i / ili anti-La / SSB autoantitijela. Potraga za antinuklearnim protutijelima (ANA) imunofluorescencijom (IF) na HEp-2 / HeLa stanicama važan je element u dijagnozi pSS-a. ANA pozitivna su u 70 % bolesnika s pSS-om. Anti-Ro / SS-A i / ili anti-La / SS-B protutijela identificirana su u 50 – 90 % bolesnika.

Mogu se razlikovati dvije vrste autoantitijela protiv Ro-SSA: anti-Ro 52 i anti-Ro 60. Pacijenti s pozitivnim Ro 52 i Ro 60 vjerojatno imaju pSS, dok pacijenti s pozitivnim Ro 52, a negativnim Ro 60 nemaju. Prisutnost drugog ANA uzorka ili identifikacija „atipičnih“ ANA mogu omogućiti identifikaciju sekundarnog SS-a ili preklapanja s drugom sistemskom bolešću. Kod postojanja sumnji na autoimunu sistemsku bolest, uz ANA testiranje, provodi se i obrada krvi koja uključuje kompletnu krvnu sliku i koagulacijske pretrage uz određivanje antifosfolipidnih protutijela. Slijedi određivanje vrijednosti uree i kreatinina, sedimenta urina i 24-satna razina proteina u mokraći. Evaluacija koncentracije  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$  i mokraćne kiseline potrebna je za istraživanje bubrežne tubulopatije. Također, procjenjuju se razine C3 / C4 / CH50 i postojanje reumatoidnog faktora (RF), koji je pozitivan ~ 50 % slučajeva, te anticitrulinskih protutijela. Elektroforeza u serumskim proteinima i ukupne razine IgG, IgM i IgA provode se s ciljem ispitivanja prisutnosti poliklonalne hipergamaglobulinemije i / ili monoklonske gamapatije. U obradi se jednako tako provodi i HCV serologija.

Hematološki poremećaji uočeni su u približno 5-15 % bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom i najčešće uključuju leukopeniju i trombocitopeniju (30).

U Tablici 2 prikazana je učestalost pojedinih laboratorijskih promjena u oboljelih od SS-a.

**Tablica 2.** Učestalost pojedinih laboratorijskih promjena u SS-u.

<b>Manifestacije</b>	<b>Ramos-Casals M, Solans R i sur. (31)</b>	<b>Yun Zhao, Ya Li i sur. (32)</b>
<b>Hematološke</b>		
Anemija	18 %	20, 5 %
Leukopenija	16 %	31, 7 %
Trombocitopenija	13 %	6, 8 %
<b>Imunološke</b>		
Antinuklearna protutijela (ANA)	85 %	90 %
anti Ro/SS-A	52 %	77, 1 %
anti La/SS-B	34 %	47, 8 %
Reumatoidni faktor (RF)	48 %	65 %
Krioglobulini	10 %	n.d.
Snižene vrijednosti C3	9 %	39, 9 %
Snižene vrijednosti C4	9%	7, 3 %

\*n.d.- nije dostupno

## 1.7. Dijagnoza SS-a

Za postavljanje dijagnoze pSS-a potrebno je dokazati autoimunu upalu usmjerenu prema suznim žlijezdama i žlijezdama slinovnicama. Američko reumatološko društvo (ACR) i Europska liga protiv reumatizma (EULAR) 2016. godine odobrili su nove klasifikacijske kriterije prikazane u Tablici 3.

**Tablica 3.** ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji za dijagnozu pSS-a.

Kriteriji	Bodovi
Biopsija labijalne žlijezde slinovnice koja ima žarišni (fokalni) limfocitni sialoadenitis s ocjenom fokusa $\geq 1$ fokus / 4 mm <sup>2</sup>	3
Pozitivna anti Ro/SS-A protutijela	3
Rezultat bojanja očnog epitela fluoresceinom i lizamin zelenilom $\geq 5$ u barem jednom oku (ocular surface staining)	1
Schirmerov test $\leq 5$ mm / 5 minuta na barem jednom oku	1
Nestimulirani protok sline $\leq 0,1$ ml / minuta	1

Pojedinci sa znakovima i / ili simptomima koji idu u prilog Sjögrenovu sindromu, a koji imaju ukupni rezultat  $\geq 4$  za gore navedene parametre, ispunjavaju kriterije za primarni SS (33).

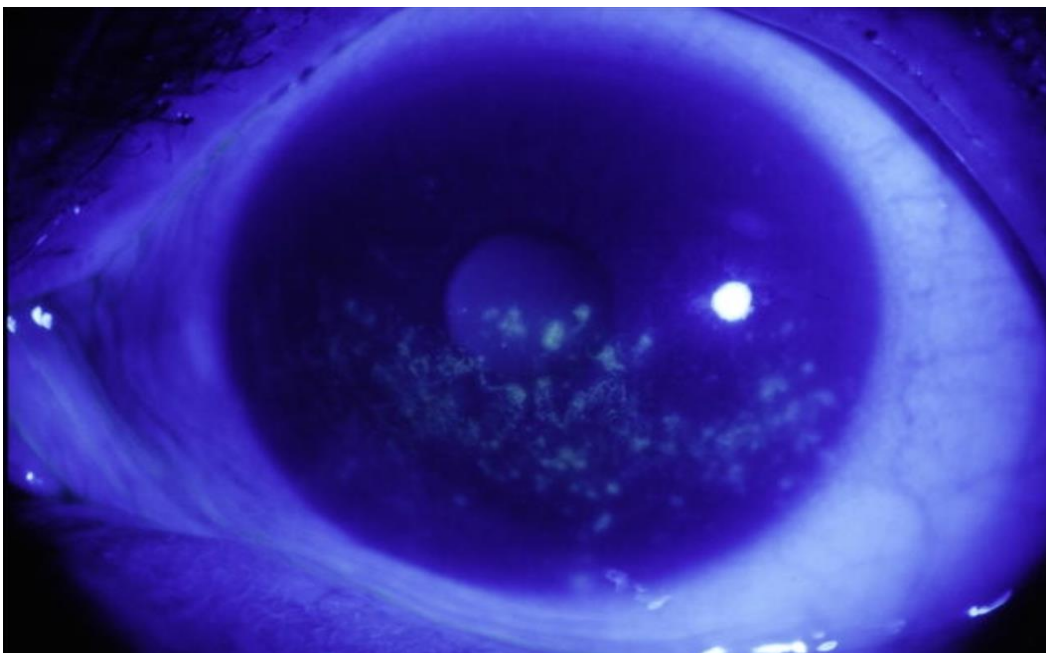
### 1.7.1. Schirmerov test

Ovim testom određuje se vodena komponenta suznoga filma. Provodi se postavljanjem sterilnog filter-papira na prijelazu srednje i vanjske trećine donje vjeđe. Nakon pet minuta papir

se ukloni i očita se dužina navlaženog dijela papira u milimetrima. Normalno se filter-papir navlaži 15 mm od ruba vjeđe u pet minuta (34).

### 1.7.2. Bojanje površine oka fluoresceinom i lizamin zelenilom

Standardna je metoda bojanje površine oka 1 %-tnom otopinom fluoresceina pri čemu se bojaju defekti epitela površine oka, a potom se obavlja pregled korištenjem kobalt plavog svjetla. Lizamin zelenilom bojaju se epitelne površine kojima nedostaje mucin. Za suho oko patognomonično je bojanje defekata epitela pretežno bilateralno i simetrično, punktiformno, po rožnici na 6 sati te po spojnici u vjeđnom rasporku (35). (Slika 3)



**Slika 3.** Fluoresceinsko bojanje rožnice u keratoconjunctivitis sicca, ocjena 5 (> 30 točkastih erozija epitela, bojanje papilarnog područja) ; (*preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459675/>*) (36).

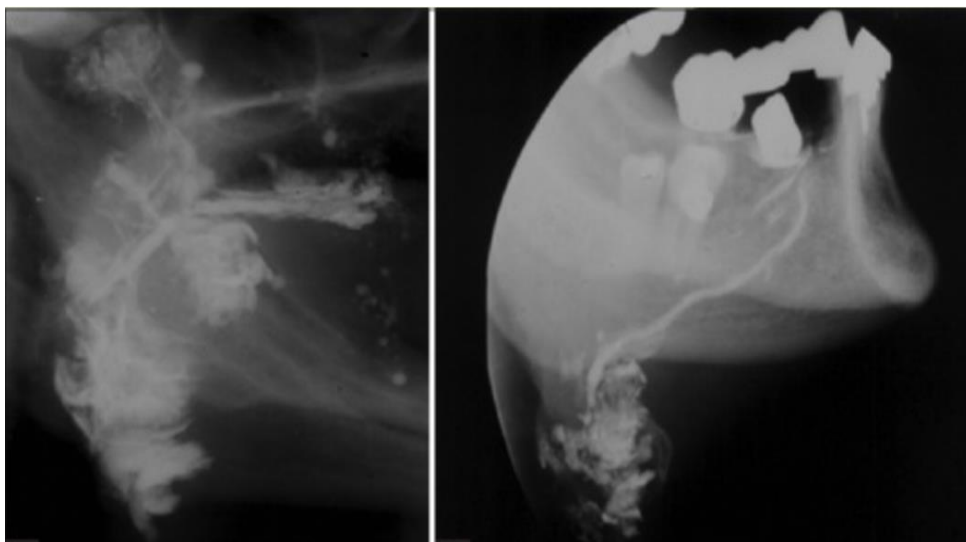
### 1.7.3. Biopsija žlijezda slinovnica

Biopsija žlijezda slinovnica dugo se smatrala zlatnim standardom za dijagnosticiranje primarnog Sjögrenovog sindroma. Međutim, u kliničkoj je praksi njezina primjena često rezervirana za pacijente u kojih dijagnoza ostaje nejasna nakon temeljite kliničke i laboratorijske procjene. Izraz žarišni (fokalni) limfocitni sialoadenitis odnosi se na histopatološki obrazac prisutnosti jednog ili više žarišta u biopsijama, dok se tkivo koje okružuje žarišta sastoji uglavnom od nepromijenjenog parenhima. S druge strane, žarište ili

fokus definira se kao nakupina od  $\geq 50$  limfocita. Biopsiju obično izvodi oralni kirurg ili otorinolaringolog, a smatra se pozitivnom ako histopatološka analiza pokaže rezultat fokusa  $\geq 1$  na  $4 \text{ mm}^2$  tkiva (37).

#### 1.7.4. Sijalometrija i sijalografija

Sijalometrija dijagnostička je metoda mjerenja protoka sline. Parotidne žlijezde stvaraju slinu stimulacijom, poput jedenja, žvakanja žvakaće gume, itd. dok submandibularne žlijezde kontinuirano proizvode slinu i tako održavaju vlažnost usta i usne šupljine (38). Postoji nekoliko metoda sakupljanja sline, no nijedna nije savršena. Te su metode podijeljene u dvije skupine: 1) prikupljanje sline prisutne u ustima poznata kao tehnika cijele sline (kombinirana izlučevina svih slinovnica) i 2) prikupljanje izravno iz određene slinovnice. Uobičajeno, nestimulirani protok cijele sline je  $0,3\text{--}0,4 \text{ ml / min}$  dok se brzina manja od  $0,1 \text{ ml / min}$  smatra abnormalnom. Sijalografija je radiografsko snimanje slinovnica, obično parotide, nakon retrogradnog ubrizgavanja kontrastnog sredstva kroz izvodni kanal. Kontrast se distribuira kroz sustav kanala, što omogućuje analizu arhitekture i konfiguracije organizacije žljezdanih kanala. U bolesnika sa SS-om mogu se primijetiti dilatiranost i uvijanje kanala, s neravnomjernom raspodjelom kontrastnog sredstva (Slika 4) (39).



**Slika 4.** Sijalogram parotidne i submandibularne žlijezde u SS (*preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981927/>*)

## **1.8. Komorbiditeti u SS-u**

### **1.8.1. Kardiovaskularne bolesti**

Nedavno je metaanaliza opservacijskih kohortnih studija pokazala da primarni Sjögrenov sindrom (pSS) karakterizira gotovo jedan i pol puta veći rizik od kardiovaskularnih bolesti, uključujući bolest koronarnih arterija, akutni koronarni sindrom, anginu pectoris, ishemijsku bolest srca te cerebrovaskularnih bolesti, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (40). Izravna vaskularna oštećenja proizlaze iz snažne interakcije između kronične upale i autoimunih biljega specifičnih za bolest, a sistemska upala i poremećaj imunološke regulacije predstavljaju ključne sastavnice u procesu aterogeneze. To je očito u pSS-u gdje su upalni čimbenici, uključujući C reaktivni protein, adhezijske molekule i manifestacije bolesti specifične za upalu, poput otekline parotida i zahvaćenosti zglobova te imunološki biljezi, poput antitijela protiv SS-A / Ro ili SS-B / La, dokazano značajno povezani s aterosklerotskim oštećenjima (41).

### **1.8.2. Hipertenzija**

Prepoznatljivi čimbenici kao što su upala i liječenje specifično za ovu bolest, mogu se povezati s pojavom hipertenzije. Prevalencija hipertenzije u ovih bolesnika kreće se od 13 % do 52 %, a značajno je povećana i u bolesnika s pSS-om mlađih od 50 godina u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom i neovisno o terapiji, što sugerira da drugi patogeni mehanizmi povezani s bolesti, poput genetskih, imunoloških i / ili upalnih čimbenika, mogu rezultirati povišenju krvnog tlaka u ovih pacijenata (42).

### **1.8.3. Dislipidemija**

Pacijenti s pSS-om često imaju poremećeni lipidni profil koji uglavnom karakteriziraju normalni ili povećani ukupni kolesterol, povećani trigliceridi i smanjena razina lipoproteina visoke gustoće (HDL).

Dislipidemija u pacijenata s pSS-om povezuje se s pozitivnošću antinuklearnih protutijela i ubrzanom sedimentacijom eritrocita u usporedbi s normolipidemijskim bolesnicima (43).

#### **1.8.4. Neoplazme**

Kronična aktivacija B stanica ključna je značajka u pSS-u i glavni je čimbenik koji pridonosi većoj prevalenciji B-limfoma u bolesnika s pSS-om u usporedbi s općom populacijom i s pacijentima s drugim sustavnim autoimunim bolestima. Što se tiče specifičnih solidnih tumora, malo je podataka o tome u literaturi, ali ono što postoji ukazuje na povećani rizik od nastanka karcinoma štitnjače (44).

#### **1.8.5. Sistemske infekcije**

Dijagnoza oralnih infekcija u SS bolesnika česta je u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pacijenti s primarnim SS imaju visok rizik od oralne kandidijaze i veliku učestalost infekcija višestrukim izolatima *Candida* spp. Najčešće se izolira *C. albicans*, ali mogu se naći i druge rijetke vrste poput *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. krusei* same ili u kombinaciji. Kronična atrofična kandidijaza najčešći je klinički tip oralne kandidijaze u bolesnika sa SS (45). Druga infekcija koja je posebno analizirana u bolesnika s pSS-om je tuberkuloza. Chang i sur. procijenili su glavne kliničke karakteristike tuberkuloze u bolesnika s pSS-om u nacionalnoj populacijskoj kohortnoj studiji u endemskom području na Tajvanu. Studija je obuhvatila 4 822 pacijenta s dijagnosticiranim pSS-om te je pokazala značajan porast rizika od tuberkuloze u bolesnika s pSS-om u usporedbi s 48 220 podudarnih kontrola tijekom sedmogodišnjeg razdoblja. Dob  $\geq 60$  godina i upotreba steroida (doza prednizolona  $\geq 5$  mg / dan) bili su glavni faktori rizika za razvoj tuberkuloze.

Prema rezultatima ove studije, čini se da je povećani rizik od mikobakterijske infekcije u bolesnika s pSS-om u ovom endemskom području Dalekog istoka više povezan s liječenjem nego sa samom bolešću (46).



### **1.8.6. Osteoporoza**

Perzistentni upalni proces može imati ulogu u razvoju drugih pridruženih bolesti, poput osteoporoze kao što je uočeno u sistemskom eritematoznom lupusu (SLE) i reumatoidnom artritisu (RA). Uz sustavnu upalu, pacijenti s pSS-om imaju i druge čimbenike rizika za osteoporozu, uključujući stariju životnu dob, dominaciju ženskoga spola, terapiju glukokortikoidima, renalnu tubularnu acidozu te zahvaćenost središnjeg i perifernog živčanog sustava što može dovesti do ozbiljnih senzomotornih ozljeda i imobilizacije. Navedeni elementi važan su čimbenik rizika za osteoporozu i fragilne frakture (47).

### **1.8.7. Autoimune bolesti štitnjače (AITD)**

Opisana je široka povezanost između autoimunih bolesti štitnjače i sistemskih reumatoloških poremećaja, pri čemu je SS možda i najčešća reumatološka autoimuna bolest posebno povezana s Hashimotovim tireoiditisom. Nekoliko studija opisalo je prisutnost AITD u SS s učestalošću od 10 do 30 % (48). Autoimune bolesti štitnjače, Hashimotov tireoiditis i Gravesova bolest, karakterizira odgovor T stanica na folikularne stanice štitnjače te autoantitijela usmjerena protiv tireoglobulina (Tg), tireoperoksidaze (TPO) i receptora za stimulaciju štitnjače (TSHR). Razna istraživanja utvrđivala su koegzistenciju SS-a i AITD-a te su ukazala na činjenicu da obje bolesti dijele slične patofiziološke mehanizme. Obje bolesti karakterizira prisutnost limfocitnih infiltrata, posebno CD4+ T limfocita i aktivacija B stanica. Prisutnost specifičnih kemokina, kao što je CXCL10, opisani su u AITD-u kao biljezi upalnoga odgovora koji dovode do uništenja tkiva i posljedične hipotireoze, dok je u SS-u pokazano da žljezdane epitelne stanice stvaraju CXCL9 i CXCL10 pridonoseći time oštećenju žlijezda slinovnica. Također su procijenjena genetska obilježja SS-a i autoimunih bolesti štitnjače gdje je opisana ekspresija HLA molekula skupine II i to HLA-B8 i HLA-DR3 na tireocitima i žljezdanim epitelnim stanicama. I SS i AITD mogu dovesti do razvoja non-Hodgkinovog limfoma (NHL) čime se ističe veza između sličnih autoimunih puteva i limfoproliferacije. Važno je pregledati pacijente s SS-om i na moguću AITD, i obrnuto, jer prisutnost dvaju poremećaja može utjecati na kliničku prezentaciju i dugoročni ishod pacijenta (49).

## **1.9. Liječenje Sjögrenove bolesti**

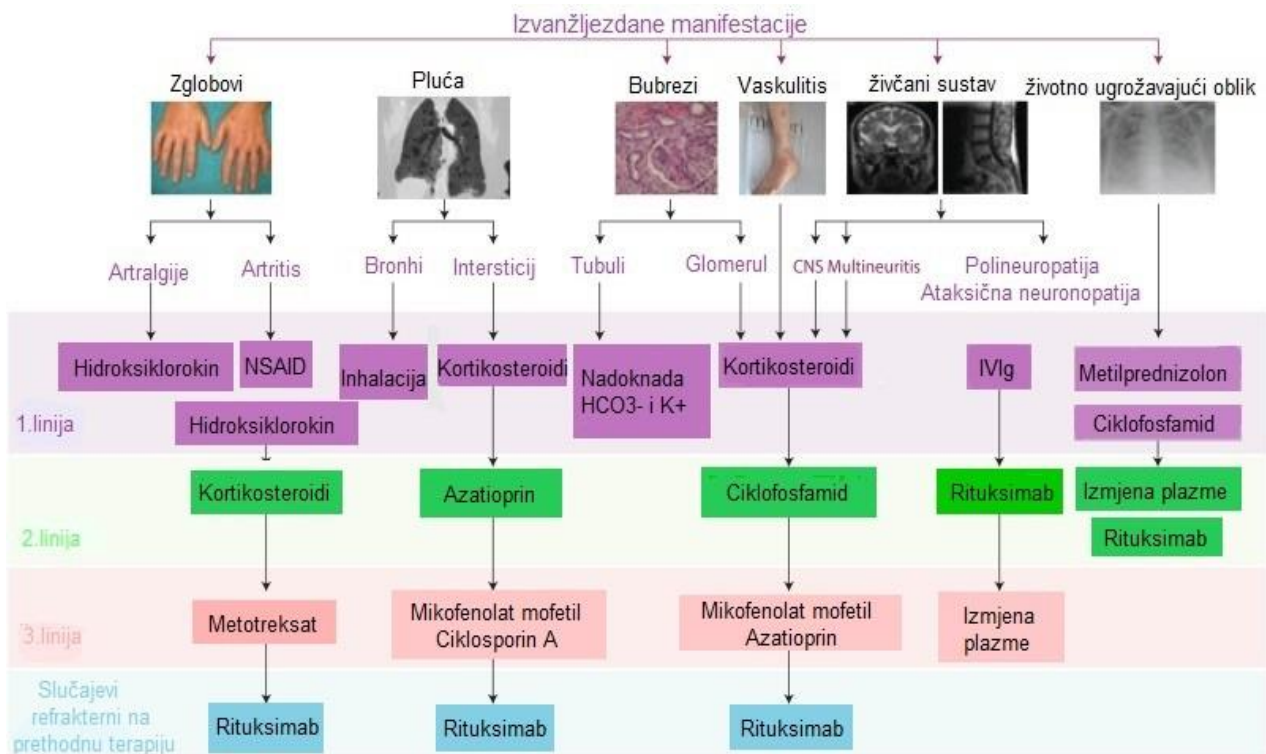
### **1.9.1. Liječenje sicca simptoma**

Liječenje suhoće oka ovisi o uzroku i težini stanja. Terapija mora za cilj imati normalizaciju suznog filma, smanjenje upale očne površine, poticanje cijeljenja epitela, smanjenje upale suznih žlijezda te poboljšanje njihove funkcije. Ako je česta uporaba umjetnih suza neadekvatna ili nepraktična, punktalna okluzija sljedeći je izbor liječenja. Radi se o postupku stavljanja punktalnog čepa u suzni kanal čime se sprječava oticanje suza iz oka. Punktalna okluzija može biti privremena i trajna. Od zabilježenih rizika postavljanja punktalnih čepova najčešći su: iritacija oka, obilno suzenje i, u rijetkim slučajevima, infekcije (50).

Liječenje simptoma kserostomije postiže se zamjenom postojeće sline ili stimuliranjem zaostalog protoka sline. Pacijenti mogu stimulirati protok sline korištenjem slatkisha bez šećera ili žvakanjem žvakaće gume (3). U kliničkoj praksi česta je primjena oralnih sekretagoga, i to pilokarpina i cevimelina, koji djeluju preko M3R i tako potiču lučenje sline i protok suza (51). Nerijetko se kao komplikacija kserostomije ističe gubitak zuba što je rezultat kombinacije niskog oralnog pH i promjene oralne flore. Iz tog se razloga, posebno u pacijenata sa SS-om, naglašava važnost redovite kontrole stomatologa i fluoridne terapije (50). Novo liječenje kserostomije uključuje električnu stimulaciju jezičnog živca koja ublažava simptome te druge invazivne metode poput povećanja kanala slinovnica i poboljšanje protoka parotidnom sijaloendoskopijom s temeljitim ispiranjem i proširenjem Stensonovog kanala (52, 53).

### **1.9.2. Sustavno liječenje**

Sustavno liječenje potrebno je prilagoditi zahvaćenom organu (54) (Slika 5). Svi lijekovi koji se trenutno koriste u liječenju autoimunih bolesti također se primjenjuju u bolesnika sa SS-om s ciljem olakšanja simptoma suhoće i modificiranja imunoloških putova uključenih u patogenezu bolesti. Odluka o načinu liječenja pacijenta ovisi o prikazanim kliničkim manifestacijama, njihovoj ozbiljnosti i pojedinačnim razmatranjima. Imunosupresivi, poput ciklosporina, azatioprina, metotreksata, mikofenolat mofetila i leflunomida, empirijski se koriste u SS, a u težim, životno ugrožavajućim manifestacijama primjenjuju se citotoksični lijekovi poput ciklofosfamida (50).



**Slika 5.** Prikaz liječenja pojedinih izvanžljezdanih manifestacija Sjögrenova sindroma. (preuzeto s: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549247/>)

Kratica: IVIg- intravenski imunoglobulini

### 1.9.3. Biološki lijekovi

Biološka terapija u ovoj je bolesti usmjerena protiv interferonskih (IFN) putova, limfocita B i IL-6. B-limfociti važan su patogeni čimbenik u SS-u što se vidi iz njihovog povećanog broja u cirkulaciji i aktivacije koja se očituje hipergamaglobulinemijom i stvaranjem protutijela. U terapiji se, stoga, koriste specifična monoklonska protutijela usmjerena protiv antigena B-stanica, posebno protiv CD-20 (rituksimab) i CD-22 (epratuzumab).

Iako se čini da IFN i IL-6 imaju presudnu ulogu u patogenezi SS-a, u ovom trenutku nisu dostupni podatci o učinkovitosti lijekova usmjerenih na ove citokine (50).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovoga rada bili su ispitati razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između muškaraca i žena oboljelih od SS-a u KBC-u Split te usporediti rezultate našeg istraživanja s rezultatima iz literature i znanstvenih radova.

Hipoteze našeg istraživanja bile su:

1. SS značajno se češće javlja u žena.
2. Od kliničkih manifestacija u žena je veći broj zabilježenih bubrežnih poremećaja i zahvaćenosti zglobova.
3. U muškaraca sa SS-om zastupljenije su plućne bolesti, vaskulitis i limfom.
4. U žena sa SS-om veća je pojavnost hipotireoze, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, osteoporoze, šećerne bolesti, dislipidemije te drugih pridruženih autoimunih bolesti (RA, SLE, SSc); dok je u muškaraca veća učestalost APS-a i sistemskih infekcija.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj i protokol istraživanja**

Provedeno istraživanje ubraja se u temeljna istraživanja i radi se o opažajnom presječnom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split te je provedeno u skladu sa svim etičkim načelima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo 317 bolesnika s dijagnozom SS-a tijekom desetogodišnjega razdoblja od kojih je bilo 300 (94,6 %) žena i 17 (5,6 %) muškaraca. Uključeni su svi bolesnici stariji od 18 godina koji su evidentirani u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2020. godine, a koji su u ispitivanom razdoblju imali barem dvije posjete, pregleda ili hospitalizaciju u Zavodu. Medijan životne dobi iznosio je 64 godine (min-maks: 19-89 god., Q1-Q3: 54 -72 god.). Korišteni su podatci iz ambulanta, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Kao kriterij uključenja uzeli smo dijagnosticirani SS prema zajedničkim kriterijima Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine (ACR/EULAR) (33).

### **3.3. Provedeni postupci**

Iz povijesti bolesti prikupili smo podatke o dobi, spolu te kliničkim manifestacijama i komorbiditetima. Od kliničkih manifestacija u obzir smo uzeli: postojanje kožnih promjena, vaskulitisa, limfoma, hematoloških i imunoloških manifestacija, zahvaćenost zglobova, živčanog sustava, bubrega, pluća i gastrointestinalnog sustava. Iz skupine komorbiditeta zabilježili smo: kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, degenerativne bolesti kralježnice, hipotireozu, šećernu bolest, dislipidemiju, sistemske infekcije, pridružene neoplazme te popratne autoimune bolesti (RA, SLE, SSc). Napravili smo osnovnu podjelu Sjögrenova sindroma na primarni i sekundarni, pri čemu smo svaki SS uz koji je postojala još dijagnoza SLE, RA ili SSc opisali kao sekundarni. Sindrom preklapanja (sy overlap) izdvojili smo kao posebnu kategoriju i evaluirali smo je onda kada je bila istaknuta u kliničkim nalazima. U varijablu zahvaćenosti srca uključili smo bolesti perikarda, miokarda, endokarda, srčanih zalistaka i koronarnih krvnih žila te poremećaj srčanog ritma. Pod hematološke promjene uvrstili smo anemiju, leukopeniju i trombocitopeniju, a pod imunološke manifestacije ubrojili

smo poliklonsku hipergamaglobulinemiju, imunodeficijenciju IgA i IgG, običnu varijabilnu imunodeficijenciju, monoklonalnu gamapatiju te monoklonalnu gamapatiju neodređenog značenja (MGUS). Podatci su za vrijeme prikupljanja uneseni u Microsoft Excel program.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podatci uneseni su u računalnu bazu podataka pri čemu smo koristili program SPSS 20 for Windows (IBM, New York, SAD). Koristili smo  $\chi^2$  test, Fisherov test, Fisher-Freeman-Halton test, univarijantnu logističku regresiju, Firth univarijantnu logističku regresiju i multivarijantnu logističku regresiju. *P*-vijednost manja od 0,05 uzeta je za statistički značajnu. Podatci su prikazani kao apsolutne vrijednosti, postotci, omjer izgleda OR (engl. odds ratio) i 95%-tni intervali pouzdanosti (engl. 95% CI). Rezultati su prikazani tekstualno, tablično i grafički.



## **4. REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 317 bolesnika sa SS-om liječenih u ambulanti, stacionaru i dnevnoj bolnici Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u razdoblju od 2010. do 2020. godine. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 64 godine (min-maks: 19-89 god., Q1-Q3: 54 - 72 god.). Ispitanike smo prema životnoj dobi podijelili u 3 skupine: <59 godina, 59 - 69 godina, >69 godina. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 17 (5,4%) muškaraca i 300 (94,6%) žena (Tablica 4).

### **Analiza kliničkih manifestacija i komorbiditeta prema spolu**

U Tablici 4 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija u odnosu na spol. Kod kliničkih manifestacija u Tablici 4 nismo dokazali statistički značajnu povezanost sa spolom.

**Tablica 4.** Broj (%) bolesnika prema dobnim skupinama i vrsti kliničkih manifestacija ukupno i u odnosu na spol.

		Spol			P
		ukupno (n=317)	muškarci (n=17)	žene (n=300)	
	<59	111 (35)	9 (52,9)	102 (34)	
Dobne skupine (god)	59-69	101 (31,9)	4 (23,5)	97 (32,3)	0,281 <sup>a</sup>
	>69	105 (33,1)	4 (23,5)	101 (33,7)	
Kožne promjene	da	115 (36,3)	7 (41,2)	108 (36)	0,666 <sup>a</sup>
Bubrezi	da	41 (12,9)	1 (5,9)	40 (13,3)	0,327 <sup>b</sup>
Gastrointestinalni sustav	da	70 (22,1)	7 (41,2)	63 (21)	0,068 <sup>b</sup>
Živčani sustav	da	43 (13,6)	3 (17,6)	40 (13,3)	0,712 <sup>b</sup>
Depresija	da	34 (10,7)	3 (17,6)	31 (10,3)	0,408 <sup>b</sup>
Zglobovi	da	117 (36,9)	5 (29,4)	112 (37,3)	0,51 <sup>a</sup>
Hematološke promjene	da	49 (15,5)	4 (23,5)	45 (15)	0,312 <sup>b</sup>
Anemija	da	33 (10,4)	2 (11,8)	31 (10,3)	0,693 <sup>b</sup>
Trombocitopenija	da	9 (2,8)	2 (11,8)	7 (2,3)	0,078 <sup>b</sup>
Leukopenija	da	5 (1,6)	1 (5,9)	4 (1,3)	0,242 <sup>b</sup>
Imunološke promjene	da	19 (6)	2 (11,8)	17 (5,7)	0,271 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

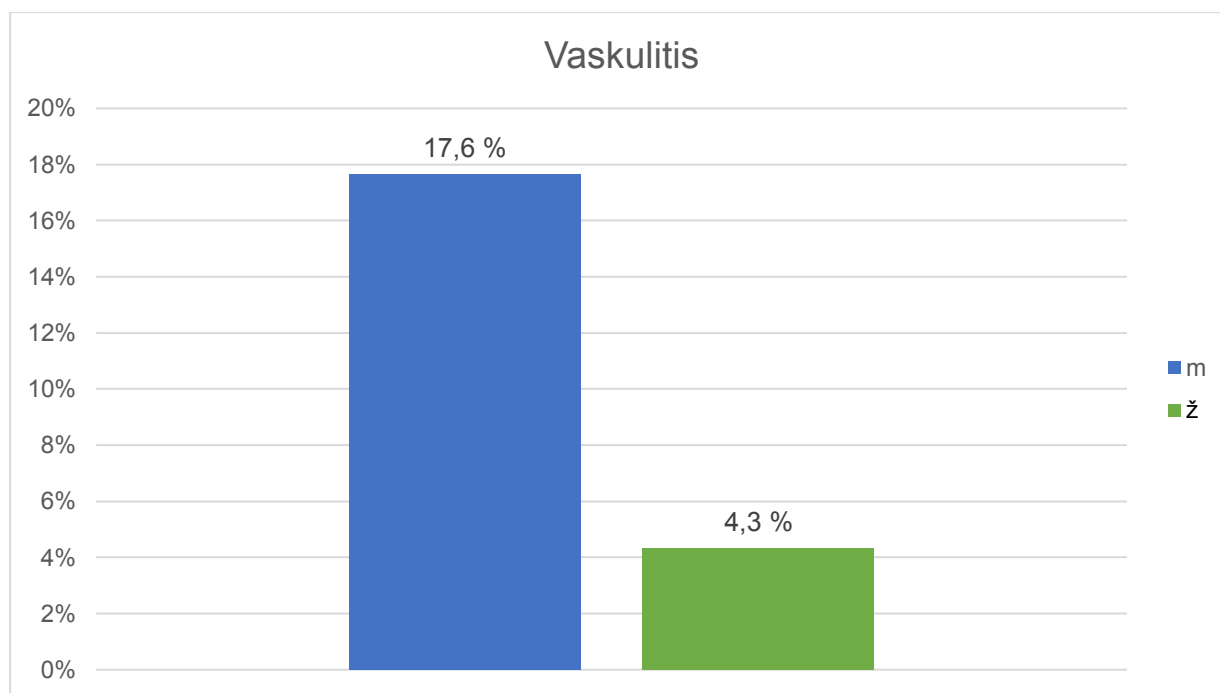
**Tablica 5.** Broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija ukupno i u odnosu na spol.

		Ukupno	muškarci	žene	P	OR (95% CI)	P
Vaskulitis	da	16 (5)	3 (17,6)	13 (4,3)	<b>0,047<sup>b</sup></b>	4,7 (1,2-18,5)	<b>0,026<sup>d</sup></b>
Limfom	da	9 (2,8)	3 (17,6)	6 (2)	<b>0,009<sup>b</sup></b>	10,5 (2,4-46,4)	<b>0,002<sup>d</sup></b>
Plućne bolesti	da	46 (14,5)	6 (35,3)	40 (13,3)	<b>0,024<sup>b</sup></b>	3,5 (1,2-10,1)	<b>0,018<sup>d</sup></b>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test, <sup>c</sup> Fisher-Freeman-Halton test, <sup>d</sup> logistička regresija, <sup>e</sup> Firth logistička regresija

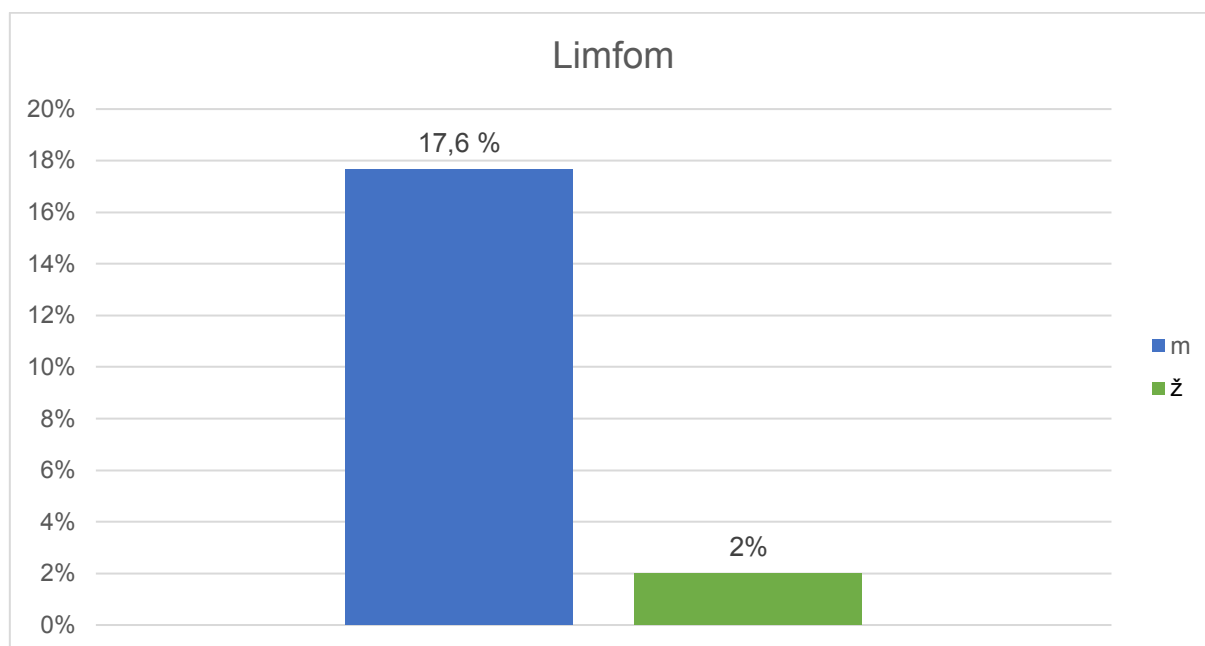
Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Udio vaskulitisa za 4 puta je veći u muškaraca nego u žena (Slika 6). Izgled za nastanak vaskulitisa 4,7 puta je veći u muškaraca nego u žena ( $P=0,026$ ).



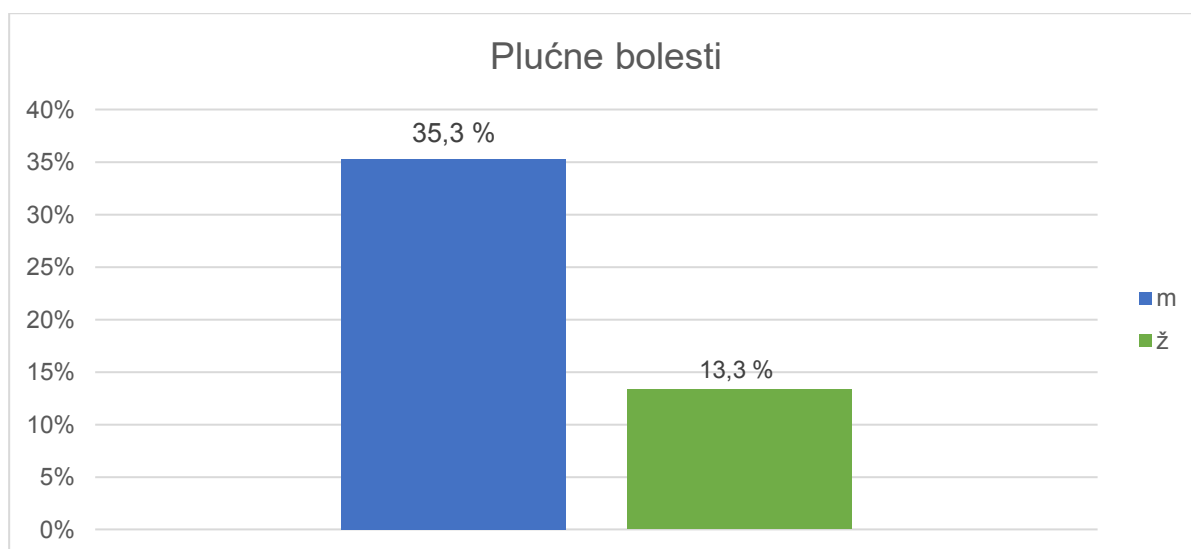
**Slika 6.** Udio (%) vaskulitisa u muškaraca i žena.

Udio limfoma za 8,8 puta je veći u muškaraca nego u žena (Slika 7). Izgled za limfom 10,5 puta je veći u muškaraca nego u žena ( $P= 0,002$ ).



**Slika 7.** Udio (%) limfoma u muškaraca i žena.

Učestalost plućnih bolesti za 2,7 puta je veća u muškaraca nego u žena (Slika 8). Vjerojatnost nastanka plućnih bolesti za 3,5 puta je veća u muškaraca nego u žena ( $P= 0,018$ ).



**Slika 8.** Udio (%) plućnih bolesti u muškaraca i žena.

U Tablici 6 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta u odnosu na spol. Kod komorbiditeta u Tablici 6 nismo dokazali statistički značajnu povezanost sa spolom.

**Tablica 6.** Broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta ukupno i u odnosu na spol.

		<b>Spol</b>			
		Ukupno	muškarci	žene	P
Kardiovaskularne bolesti	da	66 (20,8)	2 (11,8)	64 (21,3)	0,274 <sup>a</sup>
Hipertenzija	da	151 (47,6)	7 (41,2)	144 (48)	0,584 <sup>a</sup>
Degenerativne bolesti kralježnice	da	146 (46,1)	7 (41,2)	139 (46,3)	0,437 <sup>a</sup>
Osteoporoza	da	61 (19,2)	1 (5,9)	60 (20)	0,212 <sup>b</sup>
Osteopenija	da	16 (5)	0 (0)	16 (5,3)	0,405 <sup>b</sup>
DM	da	20 (6,3)	0 (0)	20 (6,7)	0,612 <sup>b</sup>
APS	da	12 (3,8)	2 (11,8)	10 (3,3)	0,13 <sup>b</sup>
RA	da	68 (21,5)	1 (5,9)	67 (22,3)	0,135 <sup>b</sup>
SLE	da	38 (12)	0 (0)	38 (12,7)	0,24 <sup>b</sup>
SSc	da	17 (5,4)	0 (0)	17 (5,7)	0,611 <sup>b</sup>
Sy overlap	da	38 (12)	0 (0)	38 (12,7)	0,24 <sup>b</sup>
Sekundarni SS	da	79 (24,9)	1 (5,9)	78 (26)	0,082 <sup>b</sup>
Dislipidemija	da	54 (17)	1 (5,9)	53 (17,7)	0,324 <sup>b</sup>
Sistemske infekcije	da	41 (12,9)	3 (17,6)	38 (12,7)	0,47 <sup>b</sup>
Pridružene neoplazme	da	52 (16,4)	2 (11,8)	50 (16,7)	0,451 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Kratice: DM- diabetes mellitus; APS- antifosfolipidni sindrom; RA- reumatoidni artritis; SLE- sistemski eritematozni lupus; SSc- sistemska skleroza; Sy- sindrom; SS- Sjögrenov sindrom

**Tablica 7.** Broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta ukupno i u odnosu na spol.

		Spol			P	OR (95% CI)	P
		Ukupno	muškarci	žene			
Primarni SS	da	204 (64,4)	16 (94,1)	188 (62,7)	<b>0,008<sup>a</sup></b>	9,5 (1,2-72,9)	<b>0,03<sup>d</sup></b>
Hipotireoza	da	89 (28,1)	0 (0)	89 (29,7)	<b>0,004<sup>b</sup></b>	14,8 (0,8-271,1)	0,07 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test, <sup>c</sup> Fisher-Freeman-Halton test, <sup>d</sup> logistička regresija, <sup>e</sup> Firth logistička regresija

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Kratice: SS- Sjögrenov sindrom

Udio primarnog SS-a za 1,5 puta je veći u muškaraca nego u žena ( $P=0,008$ ). Izgled za nastanak primarnog SS-a za 9,5 puta je veći u muškaraca nego u žena ( $P=0,03$ ) (Tablica 7).

Udio žena s hipotireozom je 29,7%, dok je udio muškaraca s hipotireozom u našem uzorku iznosio 0% ( $P=0,004$ ). Izgled za hipotireozu 14,8 puta je veći u žena nego u muškaraca ( $P=0,07$ ) (Tablica 7).

### Analiza kliničkih manifestacija i komorbiditeta prema dobnim skupinama

Analizu kliničkih manifestacija i komorbiditeta napravili smo u odnosu na tri dobne skupine (<59, 59 - 69 i >69 godina) jer su te tri dobne skupine usklađene prema spolu (Tablica 6).

U Tablici 8 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija u odnosu na dobne skupine (<59, 59 - 69, >69 godina).

**Tablica 8.** Broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija ukupno i u odnosu na dobne skupine.

		Dobne skupine				P
		Ukupno (n=317)	<59 (n=111)	59-69 (n=101)	>69 (n=105)	
<b>Spol</b>	muškarci	17 (5,4)	9 (8,1)	4 (4)	4 (3,8)	0,297 <sup>a</sup>
	žene	300 (94,6)	102 (91,9)	97 (96)	101 (96,2)	
Kožne promjene	da	115 (36,3)	36 (32,4)	37 (36,6)	42 (40)	0,51 <sup>a</sup>
Bubrezi	da	41 (12,9)	9 (8,1)	18 (17,8)	14 (13,3)	0,108 <sup>a</sup>
Pluća	da	46 (14,5)	13 (11,7)	17 (16,8)	16 (15,2)	0,553 <sup>a</sup>
Gastrointestinalni sustav	da	70 (22,1)	18 (16,2)	24 (23,8)	28 (26,7)	0,16 <sup>a</sup>
Živčani sustav	da	43 (13,6)	9 (8,1)	15 (14,9)	19 (18,1)	0,091 <sup>a</sup>
Depresija	da	34 (10,7)	12 (10,8)	10 (9,9)	12 (11,4)	0,939 <sup>a</sup>
Zglobovi	da	117 (36,9)	36 (32,4)	38 (37,6)	43 (41)	0,424 <sup>a</sup>
Hematološke promjene	da	49 (15,5)	24 (21,6)	15 (14,9)	10 (9,5)	<b>0,048<sup>a</sup></b>
Anemija	da	33 (10,4)	15 (13,5)	12 (11,9)	6 (5,7)	0,145 <sup>a</sup>
Trombocitopenija	da	9 (2,8)	7 (6,3)	0 (0)	2 (1,9)	<b>0,013<sup>c</sup></b>
Leukopenija	da	5 (1,6)	3 (2,7)	2 (2)	0 (0)	0,287 <sup>c</sup>
Imunološke promjene	da	19 (6)	7 (6,3)	5 (5)	7 (6,7)	0,861 <sup>a</sup>
Vaskulitis	da	16 (5)	7 (6,3)	6 (5,9)	3 (2,9)	0,452 <sup>a</sup>
Limfom	da	9 (2,8)	5 (4,5)	2 (2)	2 (1,9)	0,523 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test, <sup>c</sup> Fisher-Freeman-Halton test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak



Razdioba ispitanika prema dobnim skupinama (<59, 59 - 69, >69 godina) nije se statistički značajno razlikovala prema spolu (Tablica 8). Od kliničkih manifestacija, hematološke promjene i u njima sadržana trombocitopenija statistički su se značajno razlikovale u odnosu na dobne skupine.

**Tablica 9.** Omjer izgleda (OR) uz 95%-tni interval pouzdanosti za kliničke manifestacije koje su statistički značajno povezane s dobnim skupinama.

<b>Dobne skupine</b>					
Hematološke promjene	Referentni nivo:	OR za skupinu 59-69	P	OR za skupinu >69	P
	skupina <59	0,8 (0,6-1,1)	0,206 <sup>d</sup>	0,6 (0,4-0,9)	<b>0,02<sup>d</sup></b>
Trombocitopenija	Referentni nivo:	OR za skupinu <59	P	OR za skupinu >69	P
	skupina 59-69	14,6 (0,8-262,1)	0,07 <sup>e</sup>	4,9 (0,2-104,9)	0,31 <sup>e</sup>

<sup>d</sup> logistička regresija, <sup>e</sup> Firth logistička regresija

Udio hematoloških promjena za 1,4 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike 59 - 69 godina i za 2,3 puta veći u bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike >69 godina ( $P=0,048$ ) (Tablica 8).

Izgled za pojavnost hematoloških promjena u skupini bolesnika 59 - 69 godina je za 20% manji u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,206$ ). Izgled za pojavnost hematoloških promjena u skupini bolesnika >69 godina je za 40 % manji u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,02$ ) (Tablica 9).

Udio trombocitopenije u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u našem uzorku je 6,3 %, dok je taj udio u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina jednak 0 %. U skupini bolesnika životne dobi >69 godina udio trombocitopenije je 1,9 % i to je 3,3 puta manje nego u skupini <59 godina ( $P=0,017$ ) (Tablica 8).

Izgled za pojavnost trombocitopenije u skupini bolesnika <59 godina je za 14,6 puta veći nego u skupini bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,07$ ). Izgled za pojavnost trombocitopenije je za 4,9 puta veći u skupini bolesnika >69 godina nego u bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,31$ ) (Tablica 9).

Komorbiditeti u Tablici 10 nisu pokazali statistički značajnu povezanost s dobnim skupinama.

**Tablica 10.** Broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta ukupno i u odnosu na dobne skupine (<59, 59 - 69, >69 godina).

		Dobna skupina				
		Ukupno	<59	59-69	>69	P
Osteopenija	da	16 (5)	2 (1,8)	8 (7,9)	6 (5,7)	0.118 <sup>a</sup>
SLE	da	38 (12)	16 (14,4)	16 (15,8)	6 (5,7)	0.051 <sup>b</sup>
Sy overlap	da	38 (12)	16 (14,4)	14 (13,9)	8 (7,6)	0.24 <sup>a</sup>
Hipotireoza	da	89 (28,1)	33 (29,7)	26 (25,7)	30 (28,6)	0.804 <sup>a</sup>
Sistemske infekcije	da	41 (12,9)	17 (15,3)	9 (8,9)	15 (14,3)	0.336 <sup>a</sup>
Pridružene neoplazme	da	52 (16,4)	15 (13,5)	19 (18,8)	18 (17,1)	0.564 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test, <sup>c</sup> Fisher-Freeman-Halton test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Kratica: SLE- sistemski eritematozni lupus; Sy overlap- sindrom preklapanja

**Tablica 11.** Broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta ukupno i u odnosu na dobne skupine.

		Dobna skupina				
		Ukupno	<59	59-69	>69	P
Kardiovaskularne bolesti	da	66 (20,8)	8 (7,2)	17 (16,8)	41 (39)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
Hipertenzija	da	151 (47,6)	17 (15,3)	53 (52,5)	81 (77,1)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
Degenerativne bolesti kralježnice	da	146 (46,1)	33 (29,7)	50 (49,5)	63 (60)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
Osteoporoza	da	61 (19,2)	7 (6,3)	23 (22,8)	31 (29,5)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
DM	da	20 (6,3)	1 (0,9)	7 (6,9)	12 (11,4)	<b>0,006<sup>a</sup></b>
APS	da	12 (3,8)	8 (7,2)	3 (3)	1 (1)	<b>0,049<sup>c</sup></b>
RA	da	68 (21,5)	13 (11,7)	25 (24,8)	30 (28,6)	<b>0,007<sup>a</sup></b>
SSc	da	17 (5,4)	2 (1,8)	5 (5)	10 (9,5)	<b>0,041<sup>a</sup></b>
Primarni SS	da	204 (64,4)	83 (74,8)	58 (57,4)	63 (60)	<b>0,016<sup>a</sup></b>
Sekundarni SS	da	79 (24,9)	14 (12,6)	30 (29,7)	35 (33,3)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Dislipidemija	da	54 (17)	7 (6,3)	19 (18,8)	28 (26,7)	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> hi-kvadrat test, <sup>b</sup> Fisherov test, <sup>c</sup> Fisher-Freeman-Halton test

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Kratice: DM- diabetes mellitus; APS- antifosfolipidni sindrom; RA- reumatoidni artritis; SSc- sistemska skleroza; SS- Sjögrenov sindrom

Svi statistički značajno povezani komorbiditeti bili su povezani s dobnim skupinama u pozitivnom smjeru, tj. s porastom dobi rastao je i udio bolesnika, s iznimkom APS koji je s dobnim skupinama bio povezan u negativnom smjeru. Zbog toga smo kod izvođenja logističke regresije za ove komorbiditete kao referentni nivo uzimali skupinu <59 godina. Izuzetak je također i primarni SS, kod kojeg se statistički značajna razlika u udjelu bolesnika pojavila

između najmlađe skupine (<59 godina) u odnosu na srednju skupinu (59-69 godina) i najstarije skupine (>69 godina) u odnosu na srednju skupinu (59 - 69 godina). Iz ovog razloga smo kod izvođenja logističke regresije za primarni SS kao referentni nivo uzeli skupinu 59 - 69 godina.

**Tablica 12.** Omjer izgleda (OR) uz 95%-tni interval pouzdanosti za komorbiditete koji su statistički značajno povezani s dobnim skupinama.

	<b>Dobne skupine</b>				
	Referentni nivo: skupina <59	OR za skupinu 59-69	P	OR za skupinu >69	P
Kardiovaskularne bolesti		1,6 (1,04-2,5)	<b>0,03<sup>d</sup></b>	2,9 (1,9-4,3)	<b>&lt;0,0001<sup>d</sup></b>
Hipertenzija		2,5 (1,8-3,4)	<b>&lt;0,0001<sup>d</sup></b>	4,3 (3,1-6,1)	<b>&lt;0,0001<sup>d</sup></b>
Degenerativne bolesti kralježnice		1,5 (1,1-2,01)	<b>0,004<sup>d</sup></b>	1,9 (1,4-2,5)	<b>&lt;0,0001<sup>d</sup></b>
Osteoporoza		2,1 (1,3-3,3)	<b>0,0012<sup>d</sup></b>	2,5 (1,6-3,9)	<b>&lt;0,0001<sup>d</sup></b>
DM		2,9 (0,0-8,2)	0,051 <sup>d</sup>	3,8 (1,3-10,5)	<b>0,011<sup>d</sup></b>
RA		1,6 (1,1-2,3)	<b>0,015<sup>d</sup></b>	1,7 (1,2-2,5)	<b>0,002<sup>d</sup></b>
SSc		1,7 (0,7-3,9)	0,219 <sup>d</sup>	2,4 (1,1-5,1)	<b>0,027<sup>d</sup></b>
Sekundarni SS		1,7 (1,2-2,4)	<b>0,003<sup>d</sup></b>	1,9 (1,3-2,6)	<b>0,0004<sup>d</sup></b>
Dislipidemija		1,9 (1,2-2,9)	<b>0,008<sup>d</sup></b>	2,3 (1,5-3,6)	<b>0,0002<sup>d</sup></b>
APS		0,6 (0,3-1,24)	0,178 <sup>d</sup>	0,35 (0,12-1)	0,0508 <sup>d</sup>

<sup>d</sup> logistička regresija

Kratice: DM- diabetes mellitus; RA- reumatoidni artritis; SSc- sistemska skleroza; APS- antifosfolipidni sindrom; SS- Sjögrenov sindrom

Udio kardiovaskularnih bolesti za 2,3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi od 59 do 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 5,4 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P < 0,0001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost kardiovaskularnih bolesti u skupini bolesnika 59 - 69 godina je za 60 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P= 0,03$ ). Izgled za pojavnost kardiovaskularnih bolesti u skupini bolesnika >69 godina je 2,9 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 12).

Udio hipertenzije za 3,4 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 5,04 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost hipertenzije u skupini bolesnika 59 - 69 godina je 2,5 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P<0,0001$ ). Izgled za pojavnost hipertenzije u skupini bolesnika >69 godina je 4,3 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 12).

Udio degenerativnih bolesti kralježnice za 1,7 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 2 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost degenerativnih bolesti kralježnice u skupini bolesnika 59 - 69 godina je za 50 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,004$ ). Izgled za pojavnost degenerativnih bolesti kralježnice u skupini bolesnika >69 godina je za 90 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 12).

Udio osteoporoze za 3,6 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 4,7 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost osteoporoze u skupini bolesnika 59 - 69 godina je 2,1 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,0012$ ). Izgled za pojavnost osteoporoze u skupini bolesnika >69 godina je 2,5 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P < 0,0001$ ) (Tablica 12).

Udio DM za 7,7 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 12,7 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P=0,006$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost DM u skupini bolesnika 59 - 69 godina je 2,9 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,051$ ). Izgled za pojavnost DM u skupini bolesnika >69 godina je 3,8 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,011$ ) (Tablica 12).

Udio RA za 2,1 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 2,4 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P=0,007$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost RA u skupini bolesnika 59 - 69 godina je 60 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,015$ ). Izgled za pojavnost RA u skupini bolesnika >69 godina je 70 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,002$ ) (Tablica 12).

Udio SSc za 2,7 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 5,3 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P=0,041$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost SSc u skupini bolesnika 59 - 69 godina je 70 % veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,219$ ). Izgled za pojavnost SSc u skupini bolesnika >69 godina je 2,4 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,027$ ) (Tablica 12).

Udio sekundarnog SS-a za 2,4 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 2,6 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P=0,001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost sekundarnog SS-a u skupini bolesnika 59 - 69 godina 70 % je veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,003$ ). Izgled za pojavnost sekundarnog SS-a u skupini bolesnika >69 godina 90% je veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,0004$ ) (Tablica 12).

Udio dislipidemije za 3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 4,2 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina ( $P<0,0001$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost dislipidemije u skupini bolesnika 59 - 69 godina 90 % je veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,008$ ). Izgled za pojavnost dislipidemije u skupini bolesnika >69 godina 2,3 puta je veći u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,0002$ ) (Tablica 12).

Udio APS za 2,3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike 59 - 69 godina i za 7,2 puta veći u bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike >69 godina ( $P=0,049$ ). (Tablica 11).

Izgled za pojavnost APS u skupini bolesnika 59 - 69 godina 40 % je manji u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,178$ ). Izgled za pojavnost APS u skupini bolesnika >69 godina 65 % je manji u odnosu na skupinu bolesnika <59 godina ( $P=0,0508$ ) (Tablica 12).

**Tablica 13.** Omjer izgleda (OR) uz 95%-tni interval pouzdanosti za komorbiditete koji su statistički značajno povezani s dobnim skupinama.

	<b>Dobne skupine</b>				
	Referentni nivo: skupina 59-69	OR za skupinu <59	P	OR za skupinu >69	P
<b>Primarni SS</b>		2,2 (1,2-3,9)	<b>0,008<sup>d</sup></b>	1,1 (0,6-1,9)	0,708 <sup>d</sup>

Kratica: SS- Sjögrenov sindrom

Udio primarnog SS-a za 1,3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike 59 - 69 godina i za 1,05 veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike 59 - 69 godina ( $P=0,016$ ) (Tablica 11).

Izgled za pojavnost primarnog SS-a u skupini bolesnika <59 godina 2,2 puta je veći u odnosu na skupinu bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,008$ ). Izgled za pojavnost primarnog SS-a u skupini bolesnika >69 godina 10 % je veći u odnosu na skupinu bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,708$ ) (Tablica 13).

U Tablici 14 prikazani su omjeri izgleda OR (95% CI ) onih kovarijabli koje su pokazale statistički značajnu povezanost sa spolom ili dobnim skupinama ( $P < 0,05$ ).

**Tablica 14.** Sumarna tablica univarijantne logističke regresije za statistički značajne modele kliničkih manifestacija i komorbiditeta.

	Spol	Referentni nivo za spol	Dobne skupine		Referentni nivo za dobne skupine
			59-69 godina	>69 godina	
Vaskulitis	4,7 (1,2 - 18,5)	<b>žene</b>			
Limfom	10,5 (2,4 - 46,4)	<b>žene</b>			
Plućne bolesti	3,5 (1,2 - 10,1)	<b>žene</b>			
Primarni SS	9,5 (1,2 - 72,9)	<b>žene</b>			
Hematološke promjene			0,8 (0,6 - 1,1)	0,6 (0,4 - 0,9)	<b>&lt;59</b>
Kardiovaskularne bolesti			1,6 (1,04 - 2,5)	2,9 (1,9 - 4,3)	<b>&lt;59</b>
Hipertenzija			2,5 (1,8 - 3,4)	4,3 (3,1 - 6,1)	<b>&lt;59</b>
Degenerativne bolesti kralježnice			1,5 (1,1 - 2,01)	1,9 (1,4 - 2,5)	<b>&lt;59</b>
Osteoporoza			2,1 (1,3 - 3,3)	2,5 (1,6 - 3,9)	<b>&lt;59</b>
Diabetes mellitus			2,9 (0,0 - 8,2)	3,8 (1,3 - 10,5)	<b>&lt;59</b>
Reumatoidni artritis			1,6 (1,1 - 2,3)	1,7 (1,2 - 2,5)	<b>&lt;59</b>
Sistemska skleroza			1,7 (0,7 - 3,9)	2,4 (1,1 - 5,1)	<b>&lt;59</b>
Sekundarni SS			1,7 (1,2 - 2,4)	1,9 (1,3 - 2,6)	<b>&lt;59</b>
Dislipidemija			1,9 (1,2 - 2,9)	2,3 (1,5 - 3,6)	<b>&lt;59</b>
Trombocitopenija			14,6 (0,8 - 262,1)	4,9 (0,2 - 104,9)	<b>59-69</b>
Primarni SS			2,2 (1,2 - 3,9)	1,1 (0,6 - 1,9)	<b>59-69</b>



Univarijantnom logističkom regresijom dobili smo statistički značajnu povezanost između primarnog SS sa spolom i s dobnim skupinama. Statistički značajno povezani samo sa spolom bili su vaskulitis, limfom i plućne bolesti.

Statistički značajno povezani samo s dobnim skupinama bile su hematološke promjene, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, degenerativne bolesti kralježnice, osteoporoza, DM, RA, SSc, sekundarni SS, dislipidemija i trombocitopenija.

### Multivarijantna logistička regresija

Multivarijantnom logističkom regresijom, u kojoj smo kao zavisnu varijablu uzeli svaku od kliničkih manifestacija i komorbiditeta iz Tablice 14, a kao nezavisne varijable spol i dobne skupine, potvrdili smo povezanost primarnog SS-a sa spolom i s dobnim skupinama (Tablica 15; Slike 9 i 10). Istim modelima multivarijantne logističke regresije potvrdili smo povezanost vaskulitisa, limfoma i plućnih bolesti samo sa spolom i hematoloških promjena, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, degenerativnih bolesti kralježnice, osteoporoze, DM, RA, SSc, sekundarnog SS-a i trombocitopenije samo s dobnim skupinama.

**Tablica 15.** Rezultati multivarijantne logističke regresije

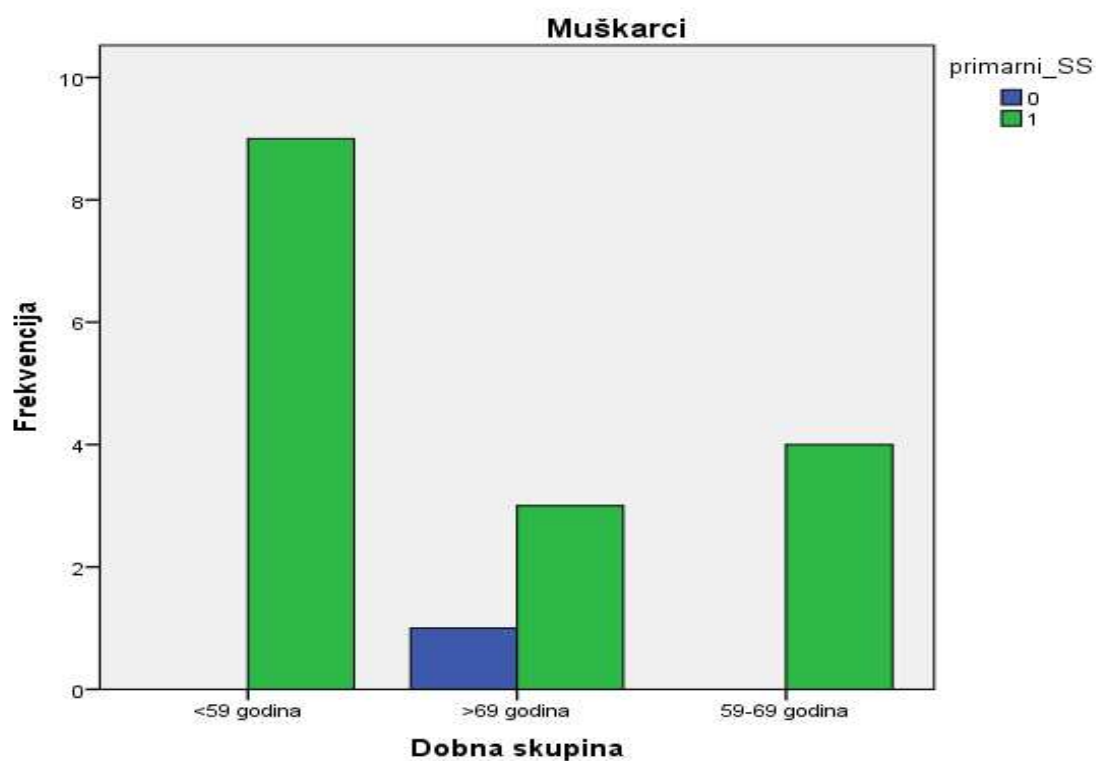
Zavisna varijabla	Nezavisne varijable	OR (95% CI)	P**
<b>Primarni SS</b>	Spol (žene*)	8,7 (1,1-66,9)	<b>0,038</b>
	Dobne skupine (59-69 godina*)	2,1 (1,2-3,8)***	<b>0,013</b>

\*referentni nivo, \*\* logistička regresija, \*\*\*za skupinu <59 godina

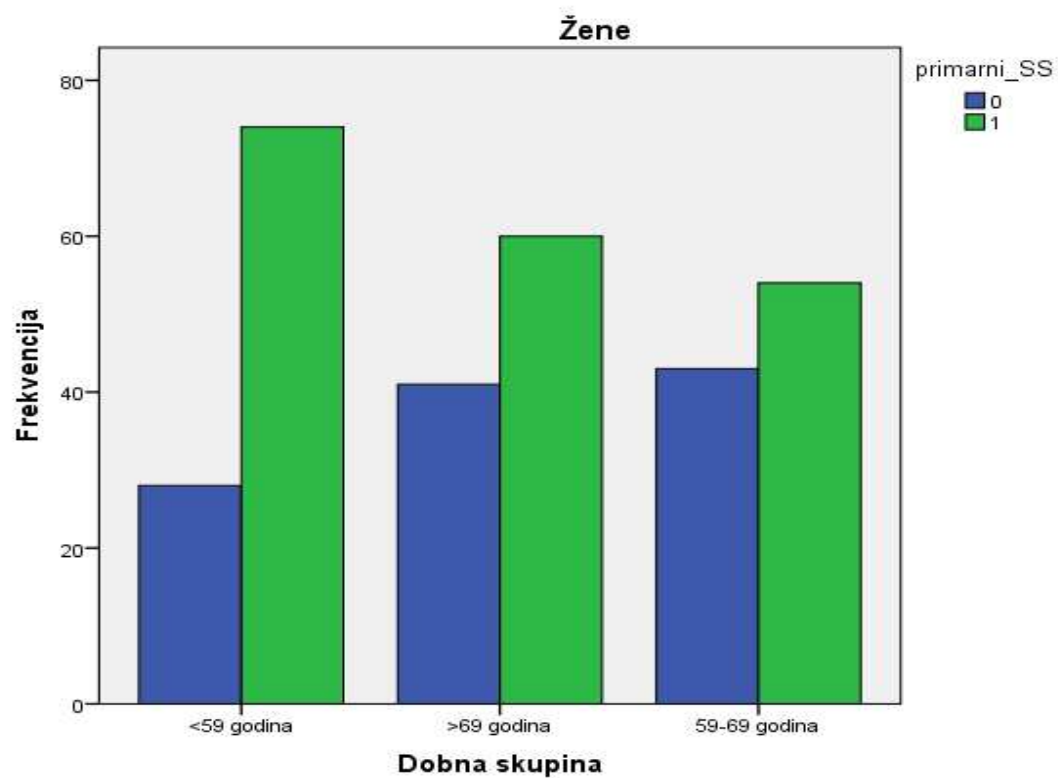
Podatci su prikazani kao OR (95 % CI )

Kratica: SS- Sjögrenov sindrom

Izgled za pojavnost primarnog SS-a u skupini bolesnika <59 godina je 2,1 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,013$ ). Izgled za pojavnost primarnog SS-a u muškaraca je 8,7 puta veći u odnosu na skupinu žena ( $P=0,038$ ) (Tablica 15).



**Slika 9.** Udio primarnog SS-a prema dobnim skupinama unutar skupine muškarci.



**Slika 10.** Udio primarnog SS-a prema dobnim skupinama unutar skupine žene.

## **5. RASPRAVA**

Glavni rezultati našeg istraživanja upućuju na postojanje statistički značajnih razlika u pojavnosti pojedinih kliničkih manifestacija i komorbiditeta između muškaraca i žena oboljelih od SS-a. Dokazali smo da je u muškaraca veća učestalost zahvaćenosti pluća, vaskulitisa, limfoma i primarnog SS-a, a u žena je veća pojavnost hipotireoze.

Ukupno smo imali 46 bolesnika s nekim oblikom zahvaćenosti pluća, pri čemu je muškaraca bilo 6 (35,3 %), a žena 40 (13,3 %). Sa statističkom značajnošću dokazali smo da su u našem uzorku ispitanika spol i plućne bolesti povezani. Učestalost plućnih bolesti za 2,7 puta veća je u muškaraca nego u žena. Češću pojavnost bolesti pluća u muškaraca sa SS-om potvrdila je i švedska studija (55). Intersticijska bolest pluća opsežno je proučavana u kontekstu pSS-a. Muški spol široko je prepoznat kao rizični faktor za razvoj intersticijske bolesti pluća. Razlozi za takvu dominaciju muškog spola slabo su shvaćeni, međutim, mogli bi biti posljedica povećane seropozitivnosti, izloženosti okolišnim zagađivačima i češćeg pušenja. Idiopatska plućna fibroza jedan je od najčešćih oblika intersticijske bolesti pluća otkriven u pSS-u i ima veću prevalenciju u muškaraca, kao što su epidemiološke studije prethodno opisale (56, 57). Drugim riječima, bez obzira na dijagnozu pSS-a, muškarce općenito češće pogađa vrsta intersticijske bolesti pluća koja je povezana s lošijom prognozom. Ova osjetljivost može se povećati u pSS-u zbog drugih patofizioloških čimbenika koji pojačavaju sklonost razvoju plućnih bolesti.

Također smo u istraživanju dokazali da je i limfom statistički značajno povezan sa spolom. Od ukupno 9 pacijenata s dijagnosticiranim limfomom, troje je muškaraca (17,6 %) i 6 žena (2 %). Udio limfoma za 8 je puta veći u muškaraca nego u žena. Studija na gotovo 1000 bolesnika s pSS-om izvijestila je o većoj učestalosti pojave limfoma u muškaraca, dok je istraživanje Vasaitisa i sur. pokazalo da su muškarci u usporedbi sa ženama imali kraće prosječno vrijeme od pSS dijagnoze do dijagnoze limfoma (1 nasuprot 8 godina) i češće su imali limfom lokaliziran u slinovnicama (56 % naspram 29 %) (55, 58).

Hipotireoza u našem je istraživanju statistički značajno povezana sa ženskim spolom. Od ukupno 89 dijagnoza hipotireoze, svih 89 dijagnosticirano je u žena. Time je udio žena s hipotireozom 29,7 %, dok je udio muškaraca s hipotireozom u našem uzorku jednak 0 %, a izgled za hipotireozu 14,8 puta je veći u žena nego u muškaraca. U španjolskom istraživanju, koje je uključivalo 1010 bolesnika, također je uočena statistički značajna povezanost hipotireoze sa ženskim spolom (31). Istraživanje Horvatha i sur. utvrdilo je da je autoimuni tiroiditis visoko prevalentan u žena jer, kao i u našem istraživanju, nije pronađen nijedan slučaj

u muškaraca za razliku od 7 % pojave u žena (59). Ovakvi rezultati objašnjavaju se činjenicom da se sistemske autoimune bolesti karakteristično češće pojavljuju u žena čime se naglašava važnost ženskih spolnih hormona u patogenezi ovih bolesti. Metaboliti estrogena, posebno hidroksilirani oblici, povećavaju brzinu diferencijacije B-stanica što dovodi do povećanog stvaranja autoantitijela i aktivacije T-stanica s posljedičnim lučenjem proupalnih citokina.

Multivarijantnom logističkom regresijom, u kojoj smo kao nezavisne varijable uzeli dob i spol, dokazali smo statistički značajnu povezanost primarnog SS-a s dobi i sa spolom. Ukupno je bilo 204 dijagnosticirana primarna SS-a, od toga je 16 u muškaraca (94,1 %) i 188 u žena (62,7 %). Izgled za pojavnost primarnog SS-a u muškaraca je 8,7 puta veći u odnosu na žene, dok je izgled za pojavnost primarnog SS-a u skupini bolesnika <59 godina 2,1 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika 59 - 69 godina. Iz ovih rezultata zaključujemo da muškarci, jednom kad razviju SS, to obično bude primarni oblik bez drugih pridruženih autoimunih bolesti. Za razliku od žena koje često već od prije imaju poznatu dijagnozu RA ili SLE nakon kojih nerijetko uslijedi i sekundarni SS. To možemo potvrditi i našim rezultatima u kojima je broj dijagnosticiranih sSS-a bio 79, od čega je bio samo jedan muškarac, a 78 žena.

Ukupno smo imali 16 (5 %) pacijenata s vaskulitisom, od kojih je 3 muškaraca (17,6 %) i 13 žena (4,3 %). Dobili smo da su vaskulitis i spol statistički značajno povezani pri čemu je udio vaskulitisa za 4 puta veći u muškaraca nego u žena, no treba uzeti u obzir premali broj muškaraca u uzorku. Istraživanje Ramírez Sepulveda i sur. koje je također uspoređivalo kliničke manifestacije između muškaraca i žena sa SS-om, navodi jednako tako veću učestalost vaskulitisa u muškaraca (60). U toj su se studiji muškarci češće prezentirali s La/SSB, Ro/SSA i ANA pozitivnošću što je rezultiralo većom imunološkom aktivnošću. Upravo taj pojačani odgovor imunološkog sustava mogao je pogodovati češćoj pojavnosti vaskulitisa. Tome u prilog ide i opažanje Scofieldove studije u kojoj je uočena povezanost između nastanka vaskulitisa i određenih imunoloških promjena kao što su hipokomplementemija, krioglobulinemija te prisutnost anti Ro i La protutijela (27).

Uočili smo 115 (36,3 %) ispitanika s kožnim promjenama i to 7 (41,2 %) u muškaraca i 108 u žena (36 %). Ovdje nismo dokazali statistički značajnu povezanost u odnosu na spol i dob. Najčešća uočena kožna promjena bio je Raynaudov fenomen (RF), koji je bio prisutan u 22 (7 %) pacijenata i s većom učestalošću u žena. U drugim istraživanjima ta je prevalencija iznosila i po 33 % (61, 62). Različita geografska područja u kojima su se provodila istraživanja mogla bi objasniti ovakvu razliku u rezultatima. Poznato je da hladnija klima može pogodovati

razvoju RF-a zajedno s drugim čimbenicima rizika, kao npr. emocionalni stres. Štoviše, različiti kriteriji koji se koriste za SS dijagnozu mogu utjecati na uočenu prevalenciju Raynaudovog fenomena. Takav je zaključak pokazala i studija Garcíe-Carrasca u kojoj je primijećeno da bi učestalost RF-a bila veća u odabranoj skupini pacijenata koji su ispunjavali Foxove kriterije (21 %), nego u onoj skupini kojoj je dijagnoza SS-a potvrđena prema europskim kriterijima (13 %) (63). Uz to, Valter i Maricq pokazali su da postoji značajna razlika u prevalenciji RF-a između dvije etničke skupine koje žive u istoj geografskoj regiji, što upućuje da i genetski čimbenici mogu pridonijeti razvoju RF-a (64). Veća učestalost RF-a u žena dokazana je i u studijama Brandta i sur. te Horvatha i sur. (2, 59). Smatra se da spolni hormoni imaju važnu ulogu u patogenezi RF-a, pri čemu se incidencija vazospastičnih reakcija sličnih RF-u povećava primjenom estrogena i u preovulacijskom razdoblju (65).

Ukupno smo imali 41 (12,9 %) pacijenta s jednom od dijagnosticiranih bubrežnih bolesti, od čega je jedan (5,9 %) bio muškarac, a 40 (13,3 %) žena. Nismo dobili statistički značajnu povezanost bubrežnih bolesti u odnosu na spol i dob. U studiji Narváeza i sur. prevalencija bubrežnih bolesti u pSS-u iznosila je 9 % pri čemu je 38 dijagnoza od 39 bilo u žena, jednako rezultatima našeg istraživanja. Također se u toj španjolskoj studiji navodi da je od 39 bubrežnih bolesti bilo 6 (15 %) biopsijom potvrđenih tubulointersticijskih nefritisa (TIN), dok je u naših bolesnika bio jedan TIN s renalnom tubularnom acidozom tip I i jedan TIN s mezangioproliferativnim glomerulonefritisom (66). Potrebno je istaknuti da su u našem istraživanju bili uključeni pacijenti s primarnim SS-om i sekundarnim SS-om koji se razvio u sklopu neke druge autoimune bolesti. To posebno naglašavamo kod analize bubrežnih bolesti, gdje se zasigurno dobar dio ukupnih bubrežnih poremećaja može pripisati primarnoj bolesti, primjerice sekundarnom SS-u koji se razvio u sklopu SLE-a, a kao posljedicu pacijenti su nerijetko imali lupus nefritis. Da bi se utvrdila prava prevalencija zahvaćenosti bubrega u primarnom SS-u i pri tome isključila ostala stanja, poput SLE, nužno je češće provođenje biopsija bubrega.

Sedamdeset (22,1 %) pacijenata i to 7 muškaraca (41,2 %) i 63 žene (21 %) imalo je određene smetnje gastrointestinalnog sustava. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost bolesti gastrointestinalnog sustava u odnosu na spol i dob. U Sjögrenser studiji koja je obuhvatila 437 pacijenata s pSS-om, prevalencija gastrointestinalnih tegoba iznosila je 16,2 % (67). Najviše je bilo zabilježenih gastritisa (29,5 %) što je također bio slučaj i u našem istraživanju, ali s još većim postotkom (48,6 %). Međutim, uočava se da je pojavnost gastritisa

različita u različitim studijama. Tako je u istraživanju koju su proveli Popov i sur. učestalost atrofičnog gastritisa iznosila 65 % (68). Čini se da je atrofični gastritis povezan s dobi jer se njegova učestalost povećava s godinama, što može objasniti različite rezultate istraživanja. Vidljivo je, dakle, da rezultati studije ovise o dobnim skupinama koje su bile obuhvaćene istraživanjem. Pod gastrointestinalne bolesti svrstali smo i primarnu bilijarnu cirozu (PBC) kojih je ukupno bilo četiri pri čemu su sve PBC dijagnosticirane u žena. Može se primijetiti da su čak 3 žene od 4 s PBC-om imale i pridruženu hipotireozu što je istaknuto i u Sjögrenser studiji (67).

Zabilježili smo 43 (13,6 %) pacijenta s neurološkim manifestacijama, od čega su 3 (17,6 %) muškarca i 40 (13,3 %) žena. Ni u ovom izvanzljezdanom obilježju pSS-a nismo imali statistički značajan rezultat u odnosu na spol i dob. Brojni izvori navode zahvaćenost CNS-a u pSS-u s učestalošću od 2 - 5 % (69, 70). Slične je rezultate pokazalo i naše istraživanje u kojem je prevalencija zahvaćenosti CNS-a iznosila 5,7 % pri čemu su svi oblici zahvaćenosti CNS-a dijagnosticirani u žena. Jednaka opažanja imala je i studija Ramíreza Sepúlveda i sur. (60). Periferne neuropatije češći su oblik neuroloških manifestacija u pSS-u i javljaju se u 5 - 15 % slučajeva (26). U kohortnom istraživanju u kojem je bilo 400 pacijenata s pSS-om zabilježena je učestalost perifernih neuropatija od 7 % , što je gotovo jednako rezultatu našeg istraživanja, gdje je ta pojavnost iznosila 7,6 % (71).

U pacijenata koji pokazuju neurološke simptome potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti dijagnoze poput krioglobulinemičnog vaskulitisa ili multiple skleroze prije nego što se u obzir uzmu neurološki poremećaji specifični za pSS. Jednako tako, da bi se utvrdila točna učestalost zahvaćenosti PŽS-a, potrebno je ispitati provodljivost perifernih živaca te isključiti druge moguće uzroke periferne neuropatije, poput DM, koji nisu povezani s pSS-om (26).

S obzirom na dob svoje smo ispitanike podijelili prema medijanu životne dobi (64 godine) u tri skupine: <59 godina, 59 - 69 godina, >69 godina. U analizi kliničkih manifestacija u odnosu na dobne skupine statistički značajnu povezanost dobili smo za hematološke promjene, točnije za trombocitopeniju. Ukupno je bilo 9 (2,8 %) dijagnosticiranih trombocitopenija i to dvije u muškaraca (11,8 %) i sedam u žena (2,3 %). Udio trombocitopenije u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u našem je uzorku 6,3 %, dok je taj udio u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina jednak 0 %. U skupini bolesnika životne dobi >69 godina udio trombocitopenije je 1,9 % i to je za 3,3 puta manje nego u skupini bolesnika <59 godina.

Češću pojavnost trombocitopenije u mlađoj životnoj dobi dokazalo je i španjolsko istraživanje (31). U tom su istraživanju Ro/ La pozitivni pacijenti bili prepoznati u mlađoj životnoj dobi s većom učestalošću pozitivnih dijagnostičkih testova (parotidna scintigrafija, biopsija žlijezda slinovnica), povećanim parotidama, češćim izvanžljezdanim manifestacijama (Raynaudov fenomen, artralgijske, artritis, vaskulitis, zahvaćenost bubrega i periferna neuropatija) i citopenijom (leukopenija i trombocitopenija) te pozitivnim imunološkim biljezima (ANA, RF i krioglobulini) u univarijantnoj analizi.

Sljedeći navedeni komorbiditeti u našoj su analizi statistički značajno povezani s dobnim skupinama i to u pozitivnom smjeru, tj. s porastom dobi rastao je udio bolesnika. Ukupno smo imali 66 (20,8 %) dijagnosticiranih kardiovaskularnih bolesti od čega su dvije bile u muškaraca (11,8 %), a 64 u žena (21,3 %). Udio kardiovaskularnih bolesti za 2,3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 5,4 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina. Ovakvo opažanje slaže se s istraživanjem koje su proveli Pérez-De-Lis i sur. što je i očekivano znajući da je dob jedan od ključnih čimbenika rizika u razvoju kardiovaskularnih bolesti. Također je uočena veća prevalencija rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s pSS-om u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (72). Povišene razine CRP-a u bolesnika s pSS-om mogu ukazivati na povećani rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih oštećenja. Jednako tako, rezultati ovog istraživanja ističu potencijalnu korisnu ulogu antimalarika u bolesnika s pSS-om u redukciji kardiovaskularnog rizika. Suprotno tome, terapija glukokortikoidima bila je očito povezana s većom prevalencijom kardiovaskularnih čimbenika rizika, posebno dijabetesom melitusom, hipertenzijom i hipertrigliceridemijom.

Ukupno smo evidentirali 151 (47,6 %) bolesnika s hipertenzijom, 7 u muškaraca (41,2 %) i 144 u žena (48 %). Udio hipertenzije za 3,4 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 5,04 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina.

Među tradicionalnim čimbenicima rizika za kardiovaskularna oboljenja, hipertenzija ima najveću incidenciju i prevalenciju kako u kroničnim upalnim bolestima, poput RA i ankilozirajućeg spondilitisa, tako i u sustavnim autoimunim bolestima, uključujući SLE, sistemsku sklerozu, upalne bolesti crijeva i pSS. Nadalje, čimbenici bolesti, uključujući upalu i specifično liječenje, mogu se povezati s pojavom hipertenzije. Prevalencija hipertenzije u pSS bolesnika kreće se od 13 % do 52 % što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja (42).



S obzirom na činjenicu da pSS gotovo isključivo pogađa sredovječne žene, pokazane su spolne razlike u prilagodbi srca na krvni tlak. Žene s hipertenzijom imaju veću prevalenciju hipertrofije lijeve klijetke u odnosu na muškarce i nižu promjenu funkcionalnih parametara lijeve klijetke nakon uvođenja antihipertenzivne terapije. Učinci hormonalnih promjena povezanih sa spolom mogu barem djelomično objasniti ovaj fenomen, posebno u sredovječnih žena u odnosu na status menopauze. Estrogeni imaju značajan učinak na kardiovaskularni sustav, a estrogenski receptori u miokardu klijetki utječu na staničnu fiziologiju srčanog tkiva. Među ženskom populacijom, menopauza je značajno povezana s većom masom lijeve klijetke i debljinom interventrikularnog septuma, što ukazuje da spolni hormoni mogu igrati važnu ulogu u nepovoljnom modeliranju klijetki i većem riziku od povišenog krvnog tlaka (42).

U našem je istraživanju bilo ukupno 61 (19,2 %) dijagnosticiranih slučajeva osteoporoze, od toga je samo jedan (5,9 %) u muškaraca, a 60 (20 %) u žena. Udio osteoporoze za 3,6 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 4,7 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina. Pasoto i sur. proveli su studiju u kojoj su ispitali utjecaj SS-a na gustoću koštane mase (BMD). Pacijenti s pSS-om imali su niže vrijednosti BMD i u kuku i u lumbalnoj kralježnici u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (47). Međutim, u ovom se slučaju ne može identificirati primarni uzročnik osteoporoze s obzirom da su u vrijeme studije svi bolesnici s pSS-om bili na glukokortikoidnoj terapiji. Jasno je ipak da su neovisni čimbenici u razvoju osteoporoze trajanje bolesti, dob pacijenta i antitijela protiv La / SSB.

Osteomalacija označava poremećaj mineralizacije koštanog matriksa. Ovdje se posebno ističe bubrežna funkcija, koja je nerijetko oslabljena u pSS-u, a izravno je povezana s nastankom osteomalacije. Bolesnici s pSS-om razvijaju osteomalaciju tubulointersticijskim nefritisom ili distalnom renalnom tubularnom acidozom (dRTA). Zbog toga je prepoznavanje ovih entiteta u bolesnika s pSS-om presudno, jer ih rano liječenje može zaštititi od daljnjih ortopedskih intervencija (73). Zanimljivo je da je povećani pH urina, koji neizravno odražava prisutnost zahvaćenosti tubulointersticija, identificiran kao neovisna odrednica narušenog zdravlja kostiju u grčkoj kohorti pSS-a (74). Iako još nije zabilježen točan mehanizam djelovanja pSS-a na metabolizam kostiju, očita je neizravna povezanost. Međutim, nije jasno koji je glavni čimbenik koji ometa koštanu fiziologiju, sam SS, lijekovi u njegovu liječenju ili udaljene manifestacije na ciljnim organima koji reguliraju koštani metabolizam (73).

U istraživanju je ukupno bilo 20 (6,3 %) bolesnika sa šećernom bolešću (ŠB) i sve su bile žene. Udio ŠB za 7,7 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 12,7 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina.

Prevalenciju ŠB-a u pSS-u karakterizira široka varijabilnost, u rasponu od 0 % do 28 % što potvrđuje rezultate našeg istraživanja koji se nalaze unutar tih vrijednosti (6,3 %) (42). Niska prevalencija ŠB otkrivena u većini studija, ponekad je značajno niža u odnosu na opću populaciju, a može se objasniti zaštitnim učinkom antimalarika, koji se obično koriste u ovih bolesnika ili se može pripisati nižoj dozi glukokortikoida koja se koristi u pSS-u u usporedbi s drugim sistemskim autoimunim bolestima, poput SLE ili RA (75). Bolesnici s pSS i ŠB obično su starije životne dobi u vremenu postavljanja dijagnoze, imaju nižu učestalost pozitivnih ANA i karakterizira ih agresivniji oblik bolesti, s povećanim rizikom od sistemskog zahvaćanja organskih sustava i vaskulitičkih manifestacija što upućuje na to da ovaj metabolički poremećaj može pogoršati upalni proces i vaskularno oštećenje u pSS-u (42).

Imali smo 68 (21,5 %) bolesnika s pridruženim RA, od čega je 67 (22,3 %) RA potvrđeno u žena, a samo jedan (5,9 %) u muškaraca. Udio RA za 2,1 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi 59 - 69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina i za 2,4 puta veći u bolesnika životne dobi >69 godina u odnosu na bolesnike <59 godina.

U velikom američkom CORRONA registru oboljelih od RA, prevalencija RA sa SS-om bila je oko 30 % te je veća od one koja je opažena u našoj populaciji bolesnika. U toj studiji, koju su proveli Harrold i sur., također je uočeno da su bolesnici s RA i pridruženim SS-om najvećim dijelom žene, čiji je broj rastao s porastom životne dobi, trajanjem bolesti i pozitivitetom na anticitrulinska protutijela (76).

Od ukupno 17 (5,4 %) evidentiranih pridruženih slučajeva SSc-a, svih 17 dijagnosticirano je u žena (5,7 %). Sa statističkom značajnošću dokazali smo da se udio SSc-a povećavao s dobi. Najveća prevalencija bila je u dobnoj skupini >69 godina (9,5 %). U prisutstvu SSc-a, SS obično se opisuje kao “bolest povezana sa SSc-om”, a ne kao sekundarni SS koji je nastao u sklopu SSc-a. Takav SS-SSc oblik bolesti karakterizira lakša simptomatologija od one koja se viđa kod izoliranog oblika sistemske skleroze. O tome svjedoče i rezultati studije u kojoj je učestalost plućne fibroze u pacijenata sa SSc-om iznosila 29 %, a u pacijenata s kombinacijom SS-SSc bila je znatno niža (11 %) (77). U našem je istraživanju zastupljenost plućne fibroze u skupini bolesnika sa SS-SSc iznosila 5,9 %.

Zaključuje se da se u najvećem broju slučajeva SS-SSc radi o ograničenom obliku SSc-a s kožnim manifestacijama. U istraživanju koje su proveli Cipoletti i sur. učestalost kožnih promjena u pacijenata sa SS-SSc bila je 66,6 % što je približno jednako našim rezultatima (64,71 %) (78).

APS s dobnim je skupinama, u našem istraživanju, pokazao negativnu korelaciju, tj. s porastom dobi smanjivao se udio bolesnika. Udio APS-a za 2,3 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike 59 - 69 godina i za 7,2 puta veći u bolesnika životne dobi <59 godina u odnosu na bolesnike >69 godina.

Antifosfolipidna protutijela (aPL) najčešće se nalaze u pSS-u kao što je slučaj i sa SLE-om. Unatoč ovom čestom nalazu, rijetka je povezanost s APS manifestacijama, tj. tromboembolijskim događajima (79). U brazilskom istraživanju učestalost APS-a u pacijenata s pSS-om iznosila je 3 % što odgovara rezultatima našeg istraživanja (3,8 %). Također je uočeno da je udio trombotskih događaja, poput DVT-a, CVI-a i IM-a, bio značajno veći u bolesnika s pozitivnim lupus antikoagulansom (LAC) nego u onih s negativnim LAC. Dijagnoza APS-a također je bila značajno povezana s prisutnošću LAC-a. U pSS-u, LAC prediktor je moždanog udara i duboke venske tromboze, posebno u mladih bolesnika što je u skladu s našim opažanjima u kojima možemo primijetiti da se APS sa statičkom značajnošću češće javlja u mlađim dobnim skupinama (80).

Nekoliko je ograničenja našeg istraživanja. Prvo i najvažnije je velika razlika u zastupljenosti muškaraca i žena koja je odraz stvarne razlike u pojavnosti ove bolesti. Druga slabost su retrospektivno uzimani podatci te dio komorbiditeta koji su se vodili da su pod sumnjom, a bez jasnog dokaza. Dio bolesnika nije dolazio na redovite kontrole pa je moguće da su neke kliničke manifestacije ili komorbiditeti promakli evidentiranju.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata ovoga istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Omjer muškaraca i žena oboljelih od SS-a liječenih u KBC-u Split u desetogodišnjem razdoblju je 1:17.
2. Postoje očite razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između žena i muškaraca oboljelih od SS-a.
3. Učestalost plućnih bolesti za 2,7 puta veća je u muškaraca nego u žena.
4. Udio limfoma za 8,8 je puta veći u muškaraca nego u žena.
5. Izgled za nastanak vaskulitisa 4,7 puta je veći u muškaraca nego u žena.
6. Hipotireoza statistički je značajno povezana sa ženskim spolom i izgled za njezin nastanak je 14,8 puta veći u žena nego u muškaraca.
7. Najčešća uočena kožna promjena bio je Raynaudov fenomen i s većom incidencijom u žena.
8. Primarni oblik SS-a značajno je povezan s muškim spolom i mlađom životnom dobi.
9. Svi slučajevi primarne bilijarne ciroze (PBC) i zahvaćenosti CNS-a zabilježeni su u žena.
10. Trombocitopenija i APS češće se javljaju u mlađim dobnim skupinama.
11. Među tradicionalnim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti u pacijenata oboljelih od SS-a, hipertenzija ima najveću incidenciju i prevalenciju.
12. Vjerojatnost obolijevanja od SS-a manja je u muškaraca nego u žena, ali muškarci koji obole od SS-a imaju veće izgleda za teži oblik bolesti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principles of Internal Medicine 20. izdanje. McGraw-Hill Education; 2018.
2. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: A comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015. doi: 10.1186/s13293-015-0037-7.
3. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2017.
4. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114:354-361.
5. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J.* 2010. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01197.x.
6. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos H. Persistent viral infection in primary Sjögren's syndrome: Review and perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32:210-4.
7. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287:475-92.
8. Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;35:225–31.
9. Takaoka A, Yanai H, Kondo S, Duncan G, Negishi H, Mizutani T i sur. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature.* 2005;434:243-9.
10. Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A. Role of the innate immunity signaling pathway in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3090.
11. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34:400–7.
12. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337-44.
13. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res.* 2008; 87:308-18.
14. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:357-70.
15. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-1284.
16. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician.* 2009;79:465-70.

17. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:844-53.
18. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: Review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*. 2010; 20:123-9.
19. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G i sur. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome: Classification and Clinical Significance of 52 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:96-106.
20. Carubbi F, Alunno A, Conforti A, Riccucci I, di Cola I, Bartoloni E i sur. Characterisation of articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: Clinical and imaging features. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126:166-73.
21. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25:110-23.
22. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H i sur. One year in review 2020: Comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126:10-22.
23. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J of Rheumatol*. 2007;36:394-401.
24. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N i sur. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: Pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. *Pathol Int*. 2005;55:70-6.
25. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The Coexistence of Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cirrhosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:301-15.
26. Mekinian A, Tennenbaum J, Lahuna C, Dellal A, Belfeki N, Capron J i sur. Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126:103-109.
27. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:482-8.
28. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.
29. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J i sur. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111:4029-38.



30. Parisis D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current state of knowledge on primary Sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *J Clin Med.* 2020;9:2299.
31. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J i sur. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210-19.
32. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li XF, Huang CB, Wang GC i sur. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000000667.
33. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM i sur. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:35-45.
34. Ivanišević M, Bojić L. *Oftalmologija.* 1.izdanje. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2015. 28 str.
35. Petriček I, Petriček G. *Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji suhog oka-prvi dio.* Medix. 2007. 150 str.
36. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S i sur. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's syndrome international registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:405-15.
37. Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;112:222-33.
38. Johns Hopkins Sjögren's Center [Internet]. Baltimore, Maryland: 2018. Sialometry [citirano 23.lipnja 2021.] Dostupno na: <https://www.hopkinssjogrens.org/disease-information/diagnosis-sjogrens-syndrome/sialometry/>
39. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6:278-84.
40. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;112:190-97.
41. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, del Papa N i sur. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3890-7.

42. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, Valentini E, la Paglia GMC, Leone MC i sur. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;112:113-20.
43. Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G i sur. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2010;77:229-31.
44. Pego-Reigosa JM, Restrepo Vélez J, Baldini C, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í. Comorbidities (excluding lymphoma) in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:2075-84.
45. Yan Z, Young AL, Hua H, Xu Y. Multiple oral Candida infections in patients with Sjögren's syndrome - prevalence and clinical and drug susceptibility profiles. *J Rheumatol*. 2011;38:2428-31.
46. Chang YS, Liu CJ, Ou SM, Hu YW, Chen TJ, Lee HT i sur. Tuberculosis infection in primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol*. 2014;33:377-83.
47. Pasoto SG, Augusto KL, Alvarenga JC, Takayama L, Oliveira RM, Bonfa E i sur. Cortical bone density and thickness alterations by high-resolution peripheral quantitative computed tomography: association with vertebral fractures in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2200-11.
48. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R i sur. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;39:199-205.
49. Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The association of Sjögren syndrome and autoimmune thyroid disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:121.
50. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. Autoimmunity: From Bench to Bedside. 1. izdanje. Bogota: Center for Autoimmune Diseases Research, School of Medicine and Health Sciences, El Rosario University; 2013.
51. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK i sur. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed- dose, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999;159:174-81.
52. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L i sur. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:180-90.

53. Shacham R, Puterman MB, Ohana N, Nahlieli O. Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:476-81.
54. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:399-411.
55. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, Mandl T, Norheim KB, Johnsen SJ, i sur. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ.* 2017;8:25.
56. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:431-40.
57. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* 2016;48:187–95.
58. Vasaitis L, Nordmark G, Theander E, Backlin C, Smedby KE, Askling J i sur. Population-based study of patients with primary Sjögren's syndrome and lymphoma: lymphoma subtypes, clinical characteristics, and gender differences. *Scand J Rheumatol.* 2020;49:225-32.
59. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: Clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1479-83.
60. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ.* 2017;8:16.
61. Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, Jouquan J, Fauquert P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1990;29:205-7.
62. Kraus A, Caballero-Uribe C, Jakez J, Villa AR, Alarcón-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol.* 1992;19:1572-4.
63. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V i sur. Raynaud's Phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:726-30.
64. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia. *J Rheumatol.* 1998;25:697-702.
65. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:177-86.

66. Narváez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Martínez-Taboada V, Olivé A, Rosas J i sur. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome is associated with important morbidity: data from the Spanish Sjögrenser cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126:116-24.
67. Díaz SM, Sánchez-Piedra C, Fernández Castro M, Andreu JL, Martínez Taboada V, Olivé A i sur. Digestive involvement in primary Sjögren's syndrome: analysis from the Sjögrenser registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126:110-15.
68. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:143-51.
69. Alegria GC, Guellec D, Mariette X, Gottenberg JE, Dernis E, Dubost JJ i sur. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: Data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open*. 2016. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000179.
70. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M i sur. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable-clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1540-9.
71. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R i sur. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270–80.
72. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisö A, Diez-Cascon P, Brito-Zerön P, Diaz-Lagares C i sur. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus*. 2010;19:941–8.
73. Rozis M, Vlamis J, Vasiliadis E, Mavragani C, Pneumaticos S, Evangelopoulos DS. Musculoskeletal Manifestations in Sjogren's Syndrome: an orthopedic point of view. *J Clin Med*. 2021;10:1574.
74. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, Nezos A, Masselou K, Ioakeimidis D i sur. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:99.
75. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F i sur. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015;278:185-92.
76. Harrold LR, Shan Y, Rebello S, Kramer N, Connolly SE, Alemao E i sur. Prevalence of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis in the USA: an observational study from the Corrona registry. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1899-905.

77. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillevin L, Mariette X. Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:321-6.
78. Cipoletti JF, Buckingham RB, Barnes EL, Peel RL, Mahmood K, Cignetti FE i sur. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1977;87:535-41.
79. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G i sur. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:312-21.
80. Pasoto SG, Chakkour HP, Natalino RR, Viana VST, Bueno C, Lianza AC i sur. Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1331-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** cilj ovoga istraživanja bio je ispitati razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između muškaraca i žena oboljelih od Sjögrenova sindroma liječenih u KBC-u Split.

**Materijali i metode:** istraživanje je obuhvatilo 317 bolesnika s potvrđenom dijagnozom SS-a u razdoblju od 2010. do 2020. godine. Podatci su prikupljeni iz ambulanta, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Uvidom u protokol i arhivu povijesti bolesti prikupljena su demografska obilježja (dob, spol) te popratne kliničke manifestacije i komorbiditeti. Podatci su tijekom obrade uneseni u Microsoft Excel program. U statističkoj analizi korišten je paket SPSS 20 for Windows (IBM, New York, SAD),  $\chi^2$  test, Fisherov test, Fisher-Freeman-Halton test, univarijantna logistička regresija, Firth univarijantna logistička regresija i multivarijantna logistička regresija.

**Rezultati:** Od ukupno 317 ispitanika, bilo je 17 (5,4 %) muškaraca i 300 (94,6 %) žena. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 64 godine (min-maks: 19-89 god., Q1-Q3: 54 -72 god.). Dobili smo statistički značajno veće izgleda za nastanak plućnih bolesti, vaskulitisa i limfoma u muškaraca te statistički značajno veće izgleda za pojavnost hipotireoze u žena. S obzirom na medijan životne dobi, ispitanike smo podijelili u 3 skupine: <59 godina, 59 - 69 godina, >69 godina. Fisher-Freeman-Halton testom dokazali smo statistički značajnu povezanost mlađe dobne skupine s trombocitopenijom i APS-om. U starijih su se bolesnika statistički značajni rezultati odnosili na kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, osteoporozu, šećernu bolest, dislipidemiju, RA, SSc i sSS. Multivarijantnom logističkom regresijom u kojoj smo kao nezavisne varijable uzeli dob i spol, potvrdili smo povezanost primarnog SS-a s muškim spolom i mlađom dobnom skupinom. Izgled za pojavnost pSS-a u muškaraca 8,7 puta je veći nego u žena ( $P=0,038$ ), dok je izgled za nastanak primarnog SS-a u skupini bolesnika <59 godina 2,1 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika 59 - 69 godina ( $P=0,013$ ).

**Zaključci:** Istraživanje je pokazalo da je u muškaraca sa Sjögrenovom bolešću bila veća pojavnost limfoma, vaskulitisa i zahvaćenosti pluća, dok je u žena bila veća učestalost hipotireoze. Trombocitopenija i APS češće su se javljali u bolesnika mlađe životne dobi. Nasuprot tome, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, osteoporozu, reumatoidni artritis, sistemska skleroza i sekundarni SS karakteristično su bili češći u bolesnika starije životne dobi. Unatoč činjenici da su muškarci manje skloni razvoju pSS-a, naše istraživanje pokazuje da u vrijeme dijagnoze muški bolesnici imaju ozbiljniji oblik bolesti od žena. To ukazuje da se patogeni mehanizmi pSS-a mogu razlikovati među ženama i

muškarcima te da bi zdravstvena skrb ovih bolesnika trebala uvažiti ove specifičnosti. Ipak, za preciznije zaključke ove problematike potrebno bi bilo obuhvatiti širu populaciju i pratiti je tijekom dužeg razdoblja.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Gender differences in clinical manifestations of patients with Sjögren's syndrome treated in the University Hospital of Split in the period from 2010 to 2020.

**Objectives:** The aim of this study was to examine the differences in clinical manifestations and comorbidities in men and women with Sjögren's syndrome treated in the University Hospital of Split in the period from 2010 to 2020.

**Methods:** The study included 317 patients with a confirmed diagnosis of SS in the period from 2010 to 2020. The data was collected from outpatient clinics, stationers and daily hospital of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of the Clinic for Internal Diseases of University Hospital of Split. From the insight of the protocol and archive of the history of the disease, we have collected demographic characteristics (age, sex) and accompanying clinical manifestations and comorbidities. During the collection process, the data was entered into Microsoft Excel program. The SPSS 20 for Windows package (IBM, New York, USA),  $\chi^2$  test, Fisher test, Fisher-Freeman-Halton test, univariate logistic regression, Firth univariate logistic regression and multivariate logistic regression were used in the statistical analysis.

**Results:** Out of a total of 317 patients with SS, there were 17 (5.4 %) men and 300 (94.6 %) women. The median age of the patients was 64 years (min-max: 19-89 years, Q1-Q3: 54-72 years). We have obtained a statistically significantly higher chance of developing lung diseases, vasculitis and lymphoma in men, and a statistically significantly higher chance of developing hypothyroidism in women. According to the median age, the patients were divided into 3 groups: <59 years, 59 - 69 years, > 69 years. Using Fisher-Freeman-Halton test we have proved a statistically significant association of the younger age group with thrombocytopenia and APS. In elderly patients, statistically significant results were related to cardiovascular diseases, hypertension, osteoporosis, diabetes, dyslipidemia, RA, SSc, and sSS. In multivariate logistic regression in which age and sex were taken as independent variables, we have confirmed the association of the primary SS with the male sex and the younger age group. The incidence of pSS in men was 8.7 times higher than in women ( $P = 0.038$ ), while the incidence of primary SS in the group of patients <59 years was 2.1 times higher compared to the group of patients 59 - 69 years ( $P = 0.013$ ).

**Conclusion:** Our study showed that men with Sjögren's disease had a higher incidence of lymphoma, vasculitis and lung involvement, while women had a higher incidence of hypothyroidism. Furthermore, thrombocytopenia and APS were more common in younger patients. In contrast, cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, dyslipidemia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and secondary SS were characteristically more common in elderly patients. Despite the fact that men are less likely to develop pSS, our research shows that at the time of diagnosis, male patients have a more serious form of the disease than women. This suggests that the pathogenic mechanisms of pSS may differ in women and men and that the health care of these patients should take into account these specificities. Nevertheless, for precise conclusions on this issue, it is necessary to include wider population and monitor it over a longer time period.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ivana Irma Lerotić

**Datum i mjesto rođenja:** 14. ožujka 1997., Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Put Meja 13, 21 000 Split

**Kontakt:** +385955626448

**E-adresa:** ivanairma.lerotic@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003.-2011. Osnovna škola „Meje“, Split

2011.-2015. V.gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i francuskim jezikom

Poznavanje talijanskog jezika