

Procjena hipotalamičko-pituitarne-adrenalne osi u bolesnika sa primarnom Sjögrenovom bolešću

Zurak, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:156596>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petar Zurak

**PROCJENA HIPOTALAMIČKO - PITUITARNE – ADRENALNE OSI U
BOLESNIKA SA PRIMARNOM SJÖGRENOM BOLEŠĆU**

Diplomski rad

Akademska godina:

2023./2024.

Mentor:

Dr. sc. Ana Glavina, dr. med. dent.

Split, rujan 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Sjögrenova bolest	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Klinička slika.....	3
1.3.1. Oralni simptomi	3
1.3.2. Očni simptomi.....	3
1.3.3. Koštano - mišićni simptomi	4
1.3.4. Kožni simptomi.....	4
1.3.5. Bubrežni simptomi.....	4
1.3.6. Plućni simptomi	5
1.3.7. Gastrointestinalni simptomi	5
1.3.8. Neurološke manifestacije.....	5
1.3.9. Hematološki simptomi	6
1.4. Dijagnoza.....	7
1.5. Liječenje	10
1.6. Osovina hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda.....	12
1.7. HHA os i stres.....	15
1.8. HHA os i Sjögrenova bolest	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	18
3. MATERIJALI I METODE	21
3.1. Ispitanici	22
3.2. Klinički i laboratorijski parametri	23
3.3. Skupljanje i uzorkovanje sline.....	23
3.4. Instrumenti.....	24
3.5. Statistička analiza	26
4. REZULTATI	28
4.1. Klinički i laboratorijski parametri	29
4.2. Psihološki profil ispitanika	30
4.3. Kvaliteta života ispitanika	30
4.4. Salivarni kortizol	31
4.5. ESSDAI	33
4.6. Duljina trajanja bolesti.....	33

5. RASPRAVA	35
6. ZAKLJUČAK	39
7. SAŽETAK	41
8. SUMMARY	43
9. ŽIVOTOPIS	45
10. LITERATURA	47

Prije svega želio bih izraziti najdublju zahvalnost dr. sc. Ani Glavina, vaša ljubaznost, podrška i vođenje bili su od neizmjerne važnosti u pisanju ovog rada.

Hvala mojim roditeljima na podršci u najtežim trenucima, vaša ljubaznost i požrtvovnost bili su svjetionik u mom životu i izuzetno sam zahvalan što vas imam uz sebe.

Hvala svim prijateljima i kolegama na jednom nezaboravnom iskustvu.

1.UVOD

1.1. Sjögrenova bolest

Sistemske autoimune bolesti obilježene su uglavnom time što utječu na više organa i sustava kod jednog pacijenta, nepoznate su etiologije te se razdoblja pogoršanja bolesti izmjenjuju s razdobljima neaktivnosti bolesti (1). Sistemski autoimuni poremećaj primarna Sjögrenova bolest (engl. *primary Sjögren's syndrome*) karakterizira limfocitna infiltracija mononuklearnih stanica sekretornih žlijezda, osobito suznih žlijezda i žlijezda slinovnica, a sindrom suhoće (engl. *sicca syndrome*), koji uključuje suhoću očiju, usne šupljine, ždrijela, grkljana i/ili vagine, rezultat je ovog procesa. Pacijente s pSB mogu karakterizirati i vanžlijezdane manifestacije, poput kožnih, mišićno-koštanih, plućnih, bubrežnih, hematoloških i neuroloških promjena (2). Spektar bolesti proteže se od organski specifičnog autoimunog poremećaja do sistemskog.

Sjögrenova bolest klasificirana je kao primarna ukoliko nema druge povezane bolesti. U bolesnika s drugim autoimunim bolestima kao što je reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus ili kronični autoimuni hepatitis, razvije se i Sjögrenova bolest te se u takvim slučajevima klasificira kao sekundarna.

Dijagnoza pSB postavlja se prema kriterijima klasifikacije Američko-europske konsenzusne grupe (AECG), koji obuhvaćaju subjektivne simptome i objektivne testove poput histopatologije i serologije, a u vidu liječenja se razmatra lokalno liječenje (kapi za oči, preparati umjetne sline) i sistemski tretman (uključujući nesteroidne protuupalne lijekove, glukokortikoide, lijekove za modificiranje bolesti reumatoidnog artritisa i biološke agense) (2).

1.2. Epidemiologija

Prevalenciju znakova i simptoma pSB najbolje je interpretirati pretraživanjem epidemioloških istraživanja za isti. Brojna epidemiološka istraživanja provedena su na temu zastupljenosti simptoma pSB u populaciji, ali samo određena istraživanja ispunjavaju adekvatne kriterije. Uzmimo kao primjer istraživanje u kojem je izvršena sistematska literaturna pretraga PubMeda i Embasea kako bi se identificirali svi objavljeni izvještaji o epidemiologiji pSS-a. Rezultati su pokazali da je kombinirana stopa incidencije za pSS iznosila 6,92 na 100.000 osoba. Ukupna stopa prevalencije bila je 60,82 slučaja na 100.000 stanovnika, s nešto nižom procjenom od 43,03 slučaja na 100.000 stanovnika kada se uzimaju u obzir samo studije na temelju populacije. Omjer žena i muškaraca u podacima o incidenciji bio je 9,15, a omjer žena i muškaraca u podacima o prevalenciji bio je 10,72, u korist žena. Ukupna dob pacijenata s pSB iznosila je 56,16 godina (3). Rezultati istraživanja govore u prilog i do deset puta učestalijoj zastupljenosti bolesti u žena srednje životne dobi (4).

1.3. Klinička slika

Simptomi i znakovi povezani sa pSB razlikuju se po svojoj manifestaciji te nerijetko uključuju više organa. Najčešće se prezentira blagim kliničkim tijekom. Međutim, u manjeg dijela bolesnika poprima teški oblik bolesti s brojnim sistemskim manifestacijama i mogućim lošim ishodom.

1.3.1. Oralni simptomi

Karakterističan nalaz te osnovni znak i simptom u ustima je suhoća sluznice (engl. *xerostomia*) koja nastaje kao posljedica smanjene salivacije. Pregledom usne šupljine najčešće se uočavaju crvenilo i suhoća sluznice (5). Kserostomija uzrokuje poteškoće u žvakanju, gutanju, okusu ili govoru, što za posljedicu ima lošiju prehranu, malnutriciju i smanjenu socijalnu interakciju. Na kserostomiju i simptome sijaloadenitisa u sklopu pSB sumnjamo ako bolesnici navode osjećaj suhoće usta u trajanju više od tri mjeseca, buđenje noću suhих usta te osjećaj jake žeđi kao i potreba za vodom prilikom gutanja suhe hrane. Kserostomija može uzrokovati oralnu nelagodu kod osoba koje nose protetske nadomjestke kao i povećani rizik od razvoja zubnog karijesa, osobito u području griznih ploha i zubnih vratova, a nerijetko u kliničkoj slici postoji simptom hiperlobuliranog jezika (6). Smanjena prisutnost sline stvara uvjete za gljivičnu infekciju oralne sluznice u obliku kronične eritematozne kandidijaze (5). Prisutan je suhi neproduktivni kašalj kao posljedica suhog grla (engl. *xerotrachea*). Klinički je očit nalaz otekline, odnosno povećanja žlijezda slinovnica, parotidnih i submandibularnih. Tako kronično uvećane žlijezde slinovnice većinom su bezbolne. Uz navedene simptome, kao posljedicu autoimunog upalnog procesa u žlijezdama, u bolesnika su često prisutni i nespecifični opći simptomi kao što su povišena tjelesna temperatura (obično ne iznad 37,5 °C), opća slabost, malaksalost, bolovi u mišićima i bolovi u zglobovima. (5).

1.3.2. Očni simptomi

Limfocitna infiltracija i destrukcija suznih žlijezda u pSB manifestira se kao abnormalna suhoća očiju (engl. *xerophthalmia*). Pacijenti u anamnezi navode osjećaj žarenja i pečenja u očima koji u istih izaziva učestalo treptanje kao i subjektivan osjećaj „pijeska“ u očima praćen iritacijom i crvenilom sluznice oka kao posljedica oštećenja epitelnih stanica i upale spojnice i rožnice oka (5). Na sika-sindrom treba posumnjati kada bolesnici navode svakodnevne tegobe s očima u trajanju više od tri mjeseca, kontinuirano imaju osjećaj pijeska ili stranog tijela u očima te ako trebaju koristiti umjetne suze više od tri puta dnevno. Prisutnost simptoma otežava nošenje kontaktnih leća te dovodi do zamućenja vida. Suhe su oči nadražene i osjetljive na

svjetlo, a u težim slučajevima rožnica bude erodirana te na njenoj površini vise tračci epitela. Stanje progresivno napreduje i uzrokuje slabljenje vida (7).

1.3.3. Koštano - mišićni simptomi

U bolesnika s pSB, zglobovi su zahvaćeni u 30–60% slučajeva. Artritis, koji je obično poliartrikularan, periferni i simetričan, čest je simptom, a pogađa uglavnom metakarpofalangealne, proksimalne i interfalangealne zglobove i zapešća (7). Upala zglobova najčešće upućuje na druge sistemske manifestacije. Mijalgija i slabost česti su prateći simptomi u bolesnika s pSB (5, 7).

1.3.4. Kožni simptomi

Kožne promjene u pSB relativno su česte, a manifestiraju se na različite načine, uključujući kserodermu, dermatitis kapaka, anularni eritem te vaskulitis kože (8). Otprilike 50% bolesnika sa pSB karakterizira simptom suhe kože za koji je nejasno nastaje li uslijed limfocitne infiltracije žlijezda ili disfunkcionalnog znojenja. Prstenasti (anularni) eritem jedno je od najspecifičnijih kožnih obilježja pSB i pojavljuje se u oko 9% oboljelih. Obično je smješten na glavi i gornjem dijelu tijela te cijeli bez stvaranja ožiljka i atrofije, ali mogu zaostati hipopigmentacije (7). U sklopu sicca sindroma pojava Raynaudova fenomena nije rijetkost s učestalošću javljanja u 30% oboljelih (5). Kožni vaskulitis može se manifestirati palpabilnom purpurom, leukocitoklastičnim ili urtikarijalnim vaskulitisom, a lezije su pretežno smještene na donjim udovima (7).

1.3.5. Bubrežni simptomi

Zahvaćenost bubrega u pSB je rijetka s učestalošću manjom od 10% ukupnog broja oboljelih (9). Najčešća bubrežna manifestacija, u bolesnika sa pSB, tubularni je intersticijski nefritis karakteriziran peritubularnom infiltracijom limfocita i fibrozom, a takvo stanje rijetko dovodi do zatajivanja bubrežne funkcije. Klinički se manifestira kao renalna tubularna acidoza koja nastaje zbog oštećenja bubrežnih tubula koje za posljedicu ima zadržavanje kiselina ili gubitak bikarbonata. Takvo stanje vodi do progresivnog gubitka kalija koji se očituje slabošću ili paralizom pacijenata. Posljedica nefrokalcinoze bubrežne su kolike, a simptom poliurije i polidipsije javlja se kao klinička manifestacija nefrogenog dijabetesa insipidusa (7). U pacijenata sa pSB glomerularna zahvaćenost je rjeđe prisutna, a obično se manifestira u obliku membranoproliferativnog glomerulonefritisa. Kliničke prezentacije zahvaćenosti glomerula uključuju proteinuriju, nefrotski sindrom, hematuriju, arterijsku hipertenziju i zatajivanje funkcije bubrega. Sama prisutnost glomerulonefritisa u bolesnika sa pSB značajno pridonosi povećanju stope morbiditeta i mortaliteta (9, 7).

1.3.6. Plućni simptomi

Primarna Sjögrenova bolest povezana je s različitim respiratornim simptomima od kojih su najčešći kronični kašalj i zaduha koji nastaju uslijed razvijanja kronične intersticijske plućne bolesti i traheobronhijalne bolesti. Smanjenje ili nestanak sekreta u dišnim putovima uzrokuje oštećenje mukocilijarnog aparata i otežano iskašljavanje, što pogoduje nastanku infekcija. Najčešća manifestacija kronične intersticijske plućne bolesti, nespecifična je intersticijska pneumonija fibroznog tipa. Traheobronhijalna bolest nešto je manje učestala, a karakterizirana je difuznom limfocitnom infiltracijom dišnih puteva koja je odgovorna za teški kronični kašalj te stanja poput bronhiektazije i bronhiolitisa (10, 7).

1.3.7. Gastrointestinalni simptomi

Gastrointestinalne manifestacije u bolesnika sa pSB očituju se kao disfagija, dispepsija, mučnina i bol u epigastriju koji nastaju kao rezultat smanjene proizvodnje sline, smanjenog motiliteta jednjaka, gastritisa i smanjene proizvodnje želučane kiseline. Gastroezofagealni refluks često nastaje zbog nedostatka sline i njenog neutralizirajućeg učinka na želučanu kiselinu (7). Poremećaji jetrene funkcije uglavnom nastaju kao posljedica sekundarne infekcije jetre virusom hepatitisa c, primarne bilijarne ciroze, autoimunog hepatitisa ili masne jetre (11). Kronična infekcija virusom hepatitisa C glavni je uzrok zahvaćenosti jetre u bolesnika s područja Mediterana, dok je kronična infekcija virusom hepatitisa B češći uzrok zahvaćenosti jetre u bolesnika iz azijskih zemalja. Patogeneza primarne bilijarne ciroze nastaje kao posljedica imunološki posredovanog oštećenja epitela žučnih kanala, što je praćeno upalom koja se sastoji od nakupina limfoidnih stanica i/ili granuloma (7). Pacijenti sa pSB često imaju simptome nalik sindromu iritabilnog crijeva (IBS, engl. *irritable bowel syndrome*) te su u navedenom istraživanju pacijentima sa simptomima abdominalne boli, nadutosti, proljeva i bolova u zglobovima, isti eliminirani ograničenjem u prehrani hrane na koju je pokazana preosjetljivost. Simptomi su se ponovno pojavili nakon ponovne konzumacije sporne hrane (12). To govori u prilog potencijalne detaljnije istrage o utjecaju prehrane na gastrointestinalne simptome u pSB.

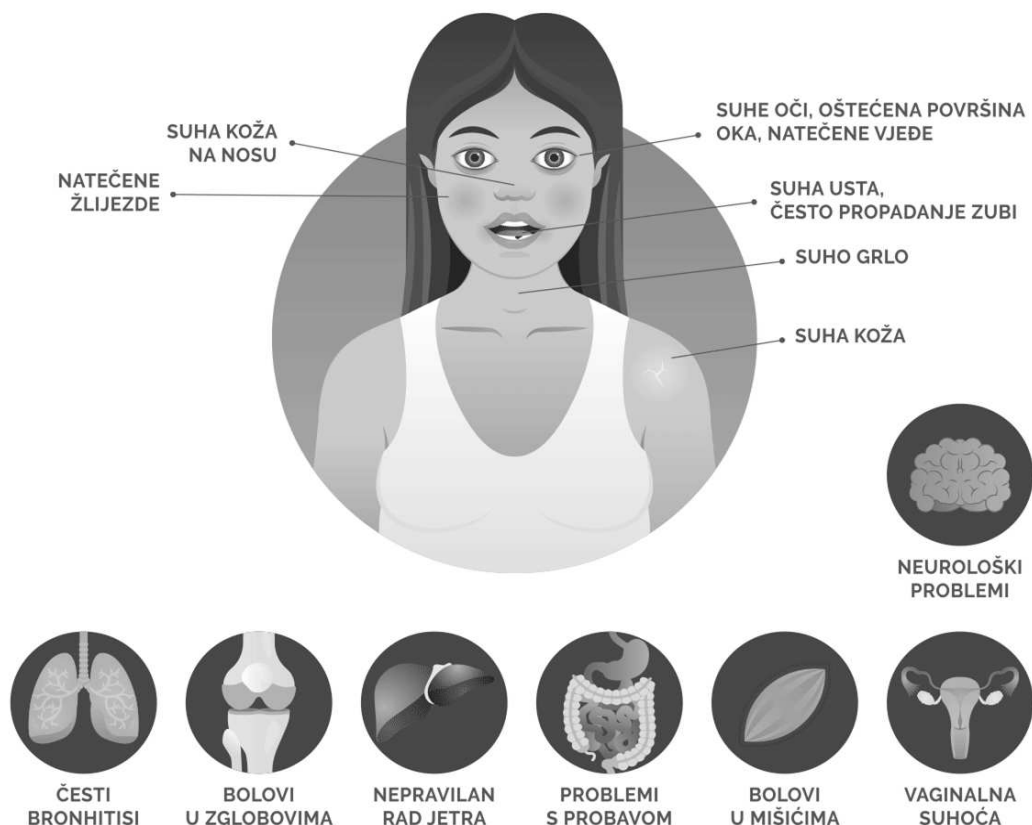
1.3.8. Neurološke manifestacije

Neurološke manifestacije pSB mogu se anatomske podijeliti u 2 kategorije, periferne neuropatije i stanja središnjeg živčanog sustava. Periferne neuropatije smatraju se karakterističnim neurološkim obilježjem pSB i uglavnom se manifestiraju kao distalne senzorne i senzomotorne neuropatije dok se stanja središnjeg živčanog sustava očituju kao fokalne centralne lezije, stanja koja oponašaju multiplu sklerozu, encefalitis, aseptični meningitis, cerebelarne sindrome, poremećaje pokreta te probleme s pamćenjem, kognicijom i

depresijom (13). Bolesnici u anamnezi često navode simetrične i distalne parestezije, neuropatsku bol i osjećaj pečenja stopala, dok se kliničkim pregledom mogu dokazati smanjeni ili odsutni duboki tetivni refleksi. Kranijalni živci također mogu biti oštećeni, osobito kohlearni živac, što rezultira gubitkom sluha. Bolesnici s pSB često imaju lošiju koncentraciju i deficite dugotrajnog ili kratkoročnog pamćenja uz često prisutne depresivne poremećaje (7).

1.3.9. Hematološki simptomi

Hematološki poremećaji najčešće uključuju leukopeniju i trombocitopeniju, a nešto rjeđe i hemolitičku anemiju. Bitan su čimbenik u prirodi bolesti limfomi, koji se pojavljuju u oko 5% bolesnika te se smatra da bolesnici sa pSB imaju 20 do 40 puta veći rizik od limfoma od onih bez pSB. s naglaskom na Non-Hodgkinov limfom kao najtežom komplikacijom pSB. S obzirom na rizik razvoja limfoma oboljeli su podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina uključuje bolesnike u kojih nije istodobno prisutna palpabilna purpura i niske vrijednosti C4 komponente komplementa, a druga skupina bolesnike s istodobnom prisutnošću palpabilne purpure i niskih vrijednosti C4 komponente komplementa koja ima viši rizik za razvoj limfoma i lošiju prognozu od prve skupine bolesnika (14). Na slici 2 prikazane su tipične glandularne i ekstraglandularne manifestacije Sjögrenove bolesti (15).



Slika 1. Tipične glandularne i ekstraglandularne manifestacije Sjögrenove bolesti (15).

1.4. Dijagnoza

U okviru postavljanja dijagnoze pSB potrebno je naglasiti kako još uvijek ne postoji jedinstveni dijagnostički test kojim bi se potvrdila ili isključila dijagnoza pSB, već se ona postavlja na temelju kombinacije kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Prema Američko - europskoj konsenzus grupi postoji šest dijagnostičkih kriterija koji su određeni u svrhu postavljanja adekvatne dijagnoze pSB. Za dijagnozu pSB potrebna je prisutnost bilo koja četiri od šest kriterija, ali uz uvjet uključujući ili stavku IV (Histopatologija) ili VI (Autoantitijela). Dijagnoza se može postaviti i prisutnošću bilo koja tri od četiri objektivna kriterija (III, IV, V, VI) (16) (Tablica 1).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za pSB Američko – europske konsenzus grupe. Preuzeto i prilagođeno iz: (16).

I. Očni simptomi (najmanje jedan)

Simptomi suhих očiju koji traju najmanje 3 mjeseca

Osjećaj stranog tijela u očima

Korištenje umjetnih suza 3 ili više puta dnevno

II. Oralni simptomi (najmanje jedan)

Simptomi suhих usta koji traju najmanje 3 mjeseca

Povremeno ili trajno natečene žlijezde slinovnice

Potreba za tekućinom kako bi se progutala suha hrana

III. Očni znakovi (najmanje jedan)

Poremećene vrijednosti Schirmer-ovog testa (bez anestezije; ≤ 5 mm/5 minuta)

Pozitivno bojanje površine oka vitalnim bojama

IV. Histopatologija

Biopsija usana pokazuje fokalni limfocitni sijaloadenitis (žarišni zbir ≥ 1 po 4 mm²)

V. Oralni znakovi (najmanje jedan)

Nestimulirani protok cjelokupne sline ($\leq 1,5$ mL u 15 minuta)

Poremećaj parotidne sijalografije

Poremećaj scintigrafije slinovnice

VI. Autoantitijela (barem jedno)

Anti-SSA (Ro) ili Anti-SSB (La), ili oboje

Kratice: pSB, primarna Sjögrenova bolest.

Jedan od prvih, ujedno i najjednostavnijih koraka u postupku dijagnosticiranja pSB, mjerenje je kvantuma salivacije testom sijalometrije i dijagnosticiranje kserostomije. Normalne vrijednosti, uzimajući u obzir individualne varijacije, iznose 0,4 – 0,5 mL sline u minuti. Količina stimulirane sline od 0,2 do 0,4 mL sline u minuti upućuje na oligosijaliju, a količina manja od 0,2 mL u minuti upućuje na kserostomiju (17). Treba imati na umu da sijalometrija nije mjerodavna ako bolesnik kronično uzima lijekove s antikolinergičkim djelovanjem poput nekih antihistaminika, benzodiazepina, antidepresiva. Još jedan znak koji pobuđuje sumnju na pSB test je vitro-adhezije (5). Vitroadhezijski test spada u kvalitativne testove, a izvodi se na način da se stomatološko ogledalce sa svojom staklenom površinom pritisne uz dorzalnu stranu jezika i zatim naglo odvoji. Test je negativan ukoliko se ogledalce odvaja od dorzalne strane

jezika bez otpora, a ako dolazi do lijepljenja ogledalca za jezik tada je isti pozitivan te postoji osnova za dijagnozu kserostomije ili oligosijalije. Tri najčešće pretrage za objektiviziranje suhog oka jesu: Schirmer-ov test, test vremena pucanja suznog filma (engl. *tear break-up time*) i ocjena bojenja površine oka (engl. *ocular staining test*) (18). Schirmerov test suza kvalitativan je test koji se koristi za procjenu proizvodnje suza, posebno kod pacijenata s sumnjom na *keratokonjunktivitis sicca*, suhe oči ili prekomjernu proizvodnju suza. Test funkcionira na osnovi vode u suzama koja putuje duž duljine papirne testne trake. Brzina putovanja duž testne trake proporcionalna je brzini proizvodnje suza (19). Trake Schirmera označavaju se kao "L" i "D" za lijevo i desno oko, redom. Zatim se svaka traka savija pod kutom od 90 stupnjeva. Pacijentu se nalaže da gleda prema gore, a donji kapak pacijenta povuče se prema dolje. Savijeni kraj testne trake stavlja se u oko tako da odmara između donjeg kapka i konjunktive oka. Nakon što su obje trake postavljene, pacijentu se nalaže da nježno zatvori oči (bez stiskanja) pet minuta. Nakon pet minuta, pacijentu se nalaže da otvori oba oka i pogleda prema gore kako bi se testne trake mogle ukloniti. Rezultat Schirmer-ovog testa određuje se duljinom vlažnog područja traka (koristeći mjerilo koje dolazi s trakama) i trajanjem mjerenja u minutama (20). Rezultat veći od 10 mm u 5 minuta smatra se normalnim. Rezultat manji od 5 mm u 5 minuta ukazuje na nedostatak suza (21). Pretrage koje uključuju scintigrafiju slinovnica tehnecij-pertehnetatom te kontrastnu sijalografiju više nisu u čestoj uporabi. Scintigrafija radioaktivnim tehnecijem bilježi nakupljanje izotopa i njihovo sporo izlučivanje slinom, a u nalazu sijalografije žlijezda slinovnica nalazimo sijaloektazije koje se opisuju izgledom „snježne oluje“ (5). Slikovne metode koje se danas preferiraju jesu magnetska rezonancija (MR) te ultrazvuk (UZV), budući da su iste puno veće specifičnosti za pSB (22). Prednost UZV-a je u tome što se može koristiti u postavljanju dijagnoze, kao i u praćenju bolesti (18). Zlatni standard u postavljanju dijagnoze pSB patohistološka je analiza malih žlijezda slinovnica. U uzorku biopsije malih žlijezda slinovnica nalazi se intenzivna infiltracija žljezdanog epitela limfocitima CD4 te plazma stanicama, a karakterističan nalaz za pSB izostanak je makrofaga u biopsijskom uzorku (5). Sijalometrija i biopsija su jedine od svih nabrojanih metoda za procjenu funkcije žlijezda slinovnica sadržane u najnovijim klasifikacijskim kriterijima (18). Laboratorijske pretrage, bitne za uspostavu dijagnoze pSB uglavnom daju sliku ubrzane sedimentacije eritrocita (SE). U većine bolesnika prisutan je nalaz poliklonske hipergamaglobulinemije dok manji postotak pacijenata ima izraženu leukopeniju i trombocitopeniju (5). Za postavljanje dijagnoze, nakon potvrde sika - simptoma ili u slučaju sustavnih očitovanja bolesti potrebno je učiniti imunoserološko testiranje. Pozitivan nalaz sika-simptoma i negativan nalaz antinuklearnih antitijela (ANA, engl. *antinuclear antibodies*) govori u prilog tome da je malo

vjerojatno riječ o bolesniku sa SB. Osim ANA koja su pozitivna u više od 85,0 % slučajeva, anti-SSA u 50,0 – 70,0 % te anti-SSB u 33,0 – 50,0 %, većina bolesnika pozitivna je i na reumatoidni faktor (RF) (5,18). Laboratorijske pretrage upućuju na suprimiranu blastičnu transformaciju limfocita uz smanjen omjer pomoćničkih i supresorskih limfocita (5). Nekolicini bolesnika dijagnoza će biti postavljena u fazi razvijene limfoproliferativne bolesti, s obzirom na to da pSB u usporedbi s drugim sistemskim upalnim bolestima ima najviši rizik za razvoj limfoma s najčešćim histološkim podtipom ektranodalnog limfoma marginalne zone vezanog uz sluznice (MALT, engl. *mucosa-assisted lymphoid tissue lymphoma*)(23). Diferencijalna dijagnoza Sjögrenove bolesti uključuje veliki klinički spektar bolesti te obuhvaća druge sustavne autoimune bolesti, na prvom mjestu sistemski eritematozni lupus i reumatoidni artritis, a zatim i infekcije (virus hepatitisa C, virus humane imunodeficijencije, citomegalo virus), različite neautoimune uzroke suhoće usta ili očiju (starost, lijekovi), bolest IgG4, sarkoidozu, amiloidozu, limfom, bolest presatka protiv primatelja i drugo (18). Obzirom na diferencijalnu dijagnozu, postavljanje dijagnoze za pSB samo na temelju pozitivnih protutijela SS-A i SS-B protutijela nije preporučljivo s obzirom na to da se navedena protutijela mogu detektirati kod drugih autoimunskih bolesti, ali i kod zdravih osoba (24).

1.5. Liječenje

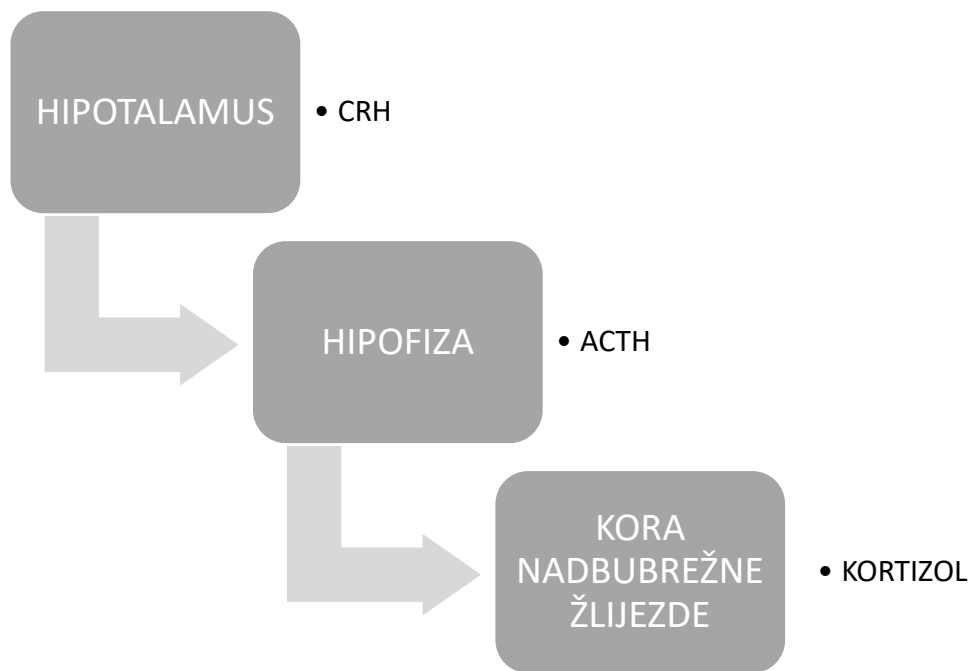
PSB kao i većina ostalih autoimunih bolesti nemaju razvijenu terapiju kojima dolazi do izlječenja same bolesti. Međutim, pravilno upravljanje pSB služi kako bi se ublažili simptomi i spriječio razvoj specifičnih problema uzrokovanih nedovoljnom proizvodnjom sline i suza. Liječenje pSB složeno je i uključuje tretiranje simptoma suhog oka i suhih usta kao i njihovih posljedica, tretiranje ginekoloških i neuroloških manifestacija te liječenje sistemskih manifestacija bolesti. Odluke o liječenju temelje se na procjeni simptoma i izvanžljezdanih manifestacija. Simptomatsko liječenje uglavnom je prvi izbor, dok se sustavno liječenje rezervira za sistemne manifestacije. Lokalna simptomatska terapija suhih usta uključuje učestalo ispijanje vode i nezaslađenih napitaka, žvakanje gume bez šećera ili ispiranje usta supstitucijom za slinu (5). Pacijentima se preporuča držanje kockica leda u ustima do njihovog otapanja kao i izbjegavanje napitaka s kofeinom poput kave i čaja koji mogu pogoršati simptome suhoće kao posljedica učinka kofeina. Lakše žvakanje te gutanje hrane kao i olakšanje simptoma disgeuzije postiže se konzumiranjem vode za vrijeme obroka. Povećano lučenje sline može se postići žvakanjem žvakaćih guma bez šećera, cuclanjem pastila ili bombona bez šećera ili uzimanjem određenih lijekova (25). Pastile i bomboni sa ksilitilom također djeluju u svrhu smanjenja incidencije karijesa u bolesnika sa SB. Lijekovi pilokarpin,

piridostigmin ili cevimelin, lijekovi su koji mogu pomoći stimulirati proizvodnju sline, ako žlijezde slinovnice nisu previše oštećene, dok lijekove kao što su dekongestivi, antidepressivi i antihistaminici treba izbjegavati budući da smanjuju lučenje sline. Lokalno se u sluznici usta primjenjuju preparati kojima se nastoji nadoknaditi manjak sline. Zamjenska sredstva za slinu dolaze u različitim oblicima uključujući otopine, sprejeve, gelove i pastile. Takvi preparati uglavnom su na bazi karboksimetilceluloze ili hidroksietilceluloze koji im povećavaju viskoznost, ali mogu biti i na bazi propilen glikola, mucina i glicerola te sadrže minerale poput kalcija, fosfatnih iona te fluorida (26). U svrhe terapije koristi se i biostimulacija žljezdanog epitela učincima mekog biostimulirajućeg lasera (5). Korisno je iz svakodnevne upotrebe eliminirati konzumaciju duhana i alkohola koji dodatno pogoršavaju simptome suhoće a detaljna zubna higijena i učestale posjete stomatologu nužni su kako bi nastojali minimalizirati kvarenje i gubitak zuba. Vazelin ili topikalni preparati na bazi vitamina A mogu biti korisni u slučaju ispucalih usana u svrhu sprječavanja sekundarne infekcije. Sekundarna infekcija Candidom Albicans, često u obliku bolnih pukotina na komisurama usana, peckanja u ustima i bolnih crvenih usta, zahtijeva liječenje antifungalnim sredstvom kao što je nistatin ili klotrimazol. Terapija suhog oka u pSB podrazumijeva nadoknadu manjka suza umjetnim suzama u količini zavisno o težini kliničke slike. Prije spavanja pacijentima je uputno preporučiti preparat za vlaženje sluznice oka u obliku gela ili masti koji se može koristiti i danju, no tada uzrokuje smetnje vida. Sve pogođene osobe trebale bi izbjegavati ili ograničiti lijekove koji smanjuju protok suza kao što su antihistaminici i određeni lijekove za smirenje te antidepressivi. Ostali čimbenici, koji utječu na tijek simptoma i koje pacijenti trebaju izbjegavati, uključuju izlaganje vjetrovitom i suhom okruženju te aktivnosti koje zahtijevaju dugotrajnu koncentraciju i pozornost vida kao što su čitanje ili dugotrajno gledanje u ekran mobilnih uređaja (25). Lijekovi koji stimuliraju protok suza identični su onima koji se koriste u terapiji kserostomije te uključuju pilokarpin i cevimelin. Liječenje sistemskih manifestacija same bolesti razlikuje se ovisno o kliničkoj slici te uključuje primjenu nesteroidnih antireumatika i kortikosteroida, a u težim oblicima bolesti primjenu citotoksičnih i imunosupresivnih lijekova (5). Jedna od češćih ekstraglandularnih manifestacija uključuje artritis, a budući da su zglobovi simptomi obično blagi, liječi se primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Antimalarijski lijekovi kao što je hidroksiklorokin mogu ublažiti bol u zglobovima, oteklinu limfnih čvorova, kožne probleme i simptome umora u bolesnika te se uglavnom koriste u blažim oblicima bolesti, dok ozbiljniji artritis može zahtijevati niske doze kortikosteroida ili jedan od klasičnih imunosupresiva poput metotreksata (MTX) . Teži sistemski oblici bolesti, uglavnom zahtijevaju kratkotrajnu primjenu visoke doze glukokortikoida, a ostali

imunosupresivni/immunomodulacijski i biološki lijekovi uvode se ukoliko glukokortikoide nije moguće ukinuti odnosno ukoliko se doza glukokortikoida ne može pravovremeno sniziti. Imunosupresivi koji su se pokazali djelotvorni u liječenju sistemskih manifestacija pSB uključuju MTX, sulfasalazin te ciklofosfamid dok se od bioloških lijekova najučinkovitijim pokazao rituksimab (27).

1.6. Osovina hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda

Osovina hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HHA-os), jedan je od najvažnijih neuroendokrinih sustava sa funkcijom posredovanja reakcije na stres. Os čine hipotalamus, hipofiza i nadbubrežna žlijezda sa pripadajućim hormonima te je njihova primarna funkcija oslobađanje glukokortikoida koji aktiviraju kratkoročne fiziološke odgovore na stres. Dok je stres u pravilu nužan za zdrav razvoj i starenje, kronično izlaganje stresu smanjuje sposobnost nošenja sa istim disfunkcijom HHA osi i drugih perifernih fizioloških funkcija. Osnovna komponenta HHA-osi je hipotalamus, dio limbičkog sustava koje održava tijelo uravnoteženim u stanju zvanom homeostaza. Sve kronične bolesti povezane sa stresom imaju promijenjenu HHA-os koja nije sposobna izvršavati svoju imunoregulatornu funkciju te je rezultat nastanak bolesti. Bez obzira na vrstu stresora, kompenzatorna reakcija na stres uvijek rezultira aktivacijom HHA-osi, lučenjem adrenokortikotropnog hormona (ACTH, engl. *adrenocorticotropic hormone* i pojačanom sekrecijom glukokortikoida (28). Premda mnoga istraživanja pokazuju kako su u uvjetima kroničnog stresa razine kortizola niske kao posljedica iscrpljenosti HHA-osi u nastojanju da kompenzira odgovor na stresni podražaj, postoje dokazi koji upućuju na drugačiji zaključak.



Slika 2. Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Kratice: ACTH, adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*) ; CRH, kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*).

Hipotalamus, osnovna komponenta HHA osi, smješten je na bazi lubanje ispod talamusa i dio je postranične stijenke i dna treće moždane komore. On nadzire većinu vegetativnih i endokrinih tjelesnih funkcija, kao i mnoge oblike emocionalnog ponašanja. Većina funkcija hipotalamusa zasada je poznata uglavnom teoretski te uključuje široki spektar uloga. Hipotalamus regulira kardiovaskularni sustav na način da se podraživanjem stražnjega i lateralnoga hipotalamusa povisuje arterijski tlak i povećava srčana frekvencija, a podraživanje u preoptičkom području ima suprotne učinke, dakle smanjuje se srčana frekvenciju i snizuje arterijski tlak. Preoptičko područje ima i bitnu ulogu u regulaciji tjelesne temperature. Hipotalamus nadzire količinu vode u tijelu poticanjem osjećaja žeđi i nadzorom nad izlučivanjem vode mokraćom posredovanjem stražnjeg režnja hipofize i antidiuretskog hormona (ADH, engl. *antidiuretic hormone*). Podraživanje paraventrikularnih jezgara potiče njihove živčane stanice na lučenje oksitocina, koji povećava kontraktilnost maternice i mioepitelnih koje okružuju alveole mliječne žlijezde, nakon čega se mlijeko izlučuje kroz bradavice.

Hipofiza ili pituitarna žlijezda, mala je žlijezda smještena je u koštanom udubljenju nazvanom tursko sedlo (lat. *sella turcica*), u području moždane baze te je s hipotalamusom

povezana hipofiznim ili pituitarnim drškom. Sastoji se od prednjeg režnja ili adenohipofize i stražnjeg režnja ili neurohipofize, a između režnjeva se nalazi slabo prokrvljeno područje nazvano *pars intermedia*. Adenohipofiza luči velik broj hormona od kojih se ističu 6 najvažnijih peptidnih hormona. Hormon rasta pospješuje rast cijeloga tijela svojim utjecajem na stvaranje bjelančevina, ali i na staničnu diobu i diferencijaciju. Tireotropin, odnosno hormon koji stimulira štitnjaču sa konačnim utjecajem na lučenje tiroksina i trijodtironina. Dva gonadotropna hormona koje luči adenohipofiza su folikulostimulacijski hormon (FSH) te luteinizacijski hormon (LH) sa svojom funkcijom kontrole rasta testisa i jajnika te njihove hormonske djelatnosti. ACTH koji nadzire lučenje nekih hormona kore nadbubrežne žlijezde te prolaktin sa funkcijom razvoja mliječnih žlijezda i stvaranja mlijeka. Dva bitna hormona neurohipofize uključuju ADH ili vazopresin koji nadzire izlučivanje vode mokraćom te oksitocin sa već opisanom ulogom pri porodu kao i pri hranjenju djeteta. Kako bismo shvatili funkciju same osi potrebno je znati kako lučenje stražnjeg režnja hipofize nadziru živčani signali koji potječu iz hipotalamusa i završavaju u stražnjem hipofiznom režnju dok lučenje iz prednjega hipofiznog režnja nadziru hormoni koji se nazivaju hipotalamičnim oslobađajućim ili inhibicijskim hormonima. Ti se hormoni iz hipotalamusa u prednji režanj hipofize prenose malim krvnim žilama koje se zovu hipotalamično-hipofizne portalne žile. U adenohipofizi ti oslobađajući i inhibicijski hormoni nadziru lučenje žljezdanih stanica. Iz navedenog možemo zaključiti kako je uloga hipotalamičnih oslobađajućih i inhibicijskih hormona nadzor nad lučenjem adenohipofiznih hormona. Neki od najbitnijih hipotalamičnih hormona uključuju hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH, engl. *corticotropin-releasing hormone*), hormon koji oslobađa tireotropin (TRH, engl. *thyrotropin-releasing hormone*), hormon koji oslobađa gonadotropin (GnRH, engl. *gonadotropin-releasing hormone*), hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH, engl. *growth-hormone - releasing hormone*), hormon koji inhibira hormon rasta (somatostatin) te hormon koji inhibira prolaktin (PIH, engl. *prolactin inhibiting hormone*). Hipotalamični hormoni svojim djelovanjem na hipofizu stimuliraju ili inhibiraju izlučivanje hipofiznih hormona koji zatim djeluju na ciljni organ ovisno o prirodi procesa (29). Slika 3 sažima slijed događaja koji uključuju neuroendokrine neurone hipotalamusa koji luče kortikotropin-oslobađajući hormon, koji zatim djeluje na hipofizu i uzrokuje otpuštanje ACTH u cirkulaciju. Cirkulirajući ACTH djeluje na koru nadbubrežne žlijezde te dolazi do sinteze i otpuštanja kortikosteroida, poput kortizola i kortikosterona. Ovi cirkulirajući kortikosteroidi moduliraju širok niz fizioloških procesa na koje utječe HHA os i također su odgovorni za pokretanje negativne povratne sprege na HHA osi putem aktivacije glukokortikoidnog receptora u mozgu kako bi se zaustavila proizvodnja kortikosteroida (30). Posljednji dio HHA

osi čine dvije nadbubrežne žlijezde smještene su na gornjim polovima obaju bubrega. Svaka se žlijezda sastoji od srži nadbubrežne žlijezde i kore nadbubrežne žlijezde. Srž nadbubrežne žlijezde povezana je sa simpatičkim živčanim sustavom te kao posljedica simpatičke stimulacije luči hormone adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin). Uz lučenje male količine spolnih hormona od kojih se ističu androgeni hormoni, kora nadbubrežne žlijezde karakterizira lučenje mineralokortikoida koji djeluju na minerale poput natrija i kalija u izvanstaničnoj tekućini te glukokortikoida sa učinkom na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti. Glavni mineralokortikoid koji luče nadbubrežne žlijezde uključuje aldosteron čija je primarna funkcija kontrola ravnoteže vode i soli u bubrezima zadržavanjem natrija i otpuštanjem kalija iz tijela. Glavni glukokortikoid, već spomenuti kortizol, potiče glukoneogenezu, smanjuje sintezu bjelančevina u stanicama te uzrokuje mobilizaciju masnih kiselina. Priroda funkcioniranja osi očituje se u tome da kortizol negativnom povratnom spregom izravno djeluje na hipotalamus, gdje smanjuje stvaranje CRH i na adenohipofizu, gdje smanjuje stvaranje ACTH. Na taj način se regulira koncentracija kortizola u plazmi, odnosno kad koncentracija kortizola postane prevelika, negativnom povratnom spregom se razina kortizola vraća u normalne vrijednosti.

1.7. HHA os i stres

Reakcija na stres predstavlja odgovor organizma na podražaj koji ometa njegovu fiziološku ravnotežu ili homeostazu. Štetni učinci stresa u najvećoj mjeri ovise o njegovom trajanju i intenzitetu te bez obzira jeli stres fizičke ili neurogene prirode, uzrokuje trenutno pojačanje lučenja ACTH iz adenohipofize, a taj proces prati pojačano lučenje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde koji zatim negativnom povratnom spregom inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA-osi preko glukokortikoidnih receptora te na taj način osigurava zaštitu i ponovnu uspostavu homeostaze u organizmu (29). Osnovna pretpostavka je da oslobađanjem glukokortikoida, HHA os uzrokuje brzu mobilizaciju aminokiselina i masti kako bi osigurala organizmu potrebne resurse za oslobađanje energije i samim time odgovor na fizičku ozljedu ili samo pripremu za predviđenu ozljedu (31). Neki od najbitnijih stresora koji aktiviraju HHA os i samim time pojačano luče kortizol uključuju traumu, infekciju, iscrpljujuće bolesti, invazivne zahvate te injekcije noradrenalina i drugih simpatomimetičkih lijekova. Iz navedenog možemo zaključiti kako je uloga kortizola upravo protuupalno djelovanje kojim se organizam nastoji vratiti u stanje homeostaze nakon disbalansa uzrokovanim pojačanom aktivacijom osi. Njegova dva osnovna protuupalna učinka su da prekida rane stadije upalnog procesa prije nego što upala započne ili djeluje na njezino brzo povlačenje ukoliko je već

započela te ubrzava cijeljenje. Jedno od najbitnijih djelovanja kortizola uključuje stabilizaciju lizosomskih membrana koje tada teže pucaju te samim time dolazi do toga da se proupalni proteolitički enzimi oslobađaju u manjoj mjeri no inače. Protuupalno djelovanje postiže i svojim učinkom na smanjenu sintezu prostaglandina i leukotriena, što rezultira smanjenjem propusnosti kapilara kao i smanjenom migracijom leukocita u upalno područje, čime se postiže smanjena fagocitoza (29). Takva kompenzacijska reakcija organizma na akutni stres opstaje dok god fizički ili neurogeni stresor ne postigne veliki intenzitet ili dok se ne počne javljati učestalije, u kraćim vremenim intervalima, kada i sama patologija prelazi u kroničan tijek. Za kroničan tijek reakcije na stres karakteristična je faza dekompenzacije kada je narušena homeostaza kao posljedica dugotrajne kontinuirane sekrecije kortizola. Preosjetljivost glukokortikoidnih receptora dovodi do smanjenog lučenja kortizola što za posljedicu ima izostanak negativne sprege čija je zadaća vratiti organizam u stanje homeostaze. Dakle kao posljedica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti, kronični stres perzistira, a to rezultira nastankom širokog spektra bolesti (31).

1.8. HHA os i Sjögrenova bolest

Mnoga provedena istraživanja navode kako pacijenti s autoimunim bolestima kroničnog tijeka imaju smanjenu aktivnost hipotalamičko-hipofizne-nadbubrežne osi iz već spomenutih razloga. Jedno takvo istraživanje ispitalo je aktivnost HHA osi kod bolesnika s Sjögrenovim sindromom, u vidu odgovora ACTH na CRH, kao izravna mjera kortikotropne funkcije te plazmatske razine kortizola na ACTH kao mjera adrenalne funkcije. Pronađene su značajno niže bazalne razine ACTH-a i kortizola kod bolesnika s pSB, a povezane su sa smanjenim odgovorom hipofize i nadbubrežne žlijezde na CRH u usporedbi s normalnim kontrolama (32). Konačan rezultat ponašanja HHA osi ne može biti u potpunosti utvrđen budući da su opisana istraživanja koja upućuju na drugačiji zaključak. Stoga nije postignut konsenzus u vezi s reakcijom HHA osi kod pacijenata s autoimunom bolešću, jer nije proučavana u mnogim specifičnim bolestima. Jedno takvo istraživanje provedeno je u svrhu konačne procjene aktivnosti HHA osi i razine salivarnog kortizola te kortizola u kosi bolesnika sa SB, SLE i sistemskom sklerozom (Ssc) naprema zdravim ispitanicima (1). Uzorak salivarnog kortizola izoliran je tijekom jednog dana dok se koncentracija kortizola u kosi mjerila iz tri prethodna mjeseca kako bi se izbjegle dnevne varijacije kortizola koje mogu utjecati na rezultat. Studija je obuhvaćala 30 žena srednje životne dobi sa autoimunim bolestima te 25 žena srednje životne dobi zdravog zdravstvenog statusa. Skupina ispitanika s autoimunom bolešću pokazala je veće razine dnevne razine kortizola u odnosu na skupinu zdravih ispitanika kao i više razine kortizola

u kosi izmjerene u vremenskom periodu od tri mjeseca. Rezultati istraživanja pokazali su veću kratkoročnu i dugoročnu aktivnost HHA osi kod žena s autoimunom bolešću u odnosu na skupinu zdravih žena. Istraživanja sa kontradiktornim rezultatima navele su nas na provođenje vlastitog istraživanja poradi razjašnjavanja ponašanja HHA osi u bolesnika sa pSB kao i donošenja konačnog zaključka o razinama kortizola u bolesnika oboljelih od autoimune bolesti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja bio je odrediti koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika sa primarnom Sjogrenovom bolešću u odnosu na kontrolne ispitanike.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. Odrediti i usporediti razinu depresije, anksioznosti i stresa između bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika;
2. Odrediti i usporediti kvalitetu života između bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika;
3. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i psihološkog profila kod bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika;
4. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i kvalitete života kod bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika;
5. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i količine sveukupne nestimulirane sline (UWS) kod bolesnika sa pSB;
6. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i količine sveukupne stimulirane sline (SWS) kod bolesnika sa pSB;
7. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i EULAR Sjögrens Syndrome Disease Activity Indeksa (ESSDAI) kod bolesnika sa pSB;
8. Utvrditi postoji li korelacija koncentracije salivarnog kortizola i duljine trajanja bolesti kod bolesnika sa pSB;
9. Utvrditi postoji li korelacija ESSDAI sa psihološkim profilom kod bolesnika sa pSB;
10. Utvrditi postoji li korelacija ESSDAI sa kvalitetom života kod bolesnika sa pSB;
11. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti sa psihološkim profilom kod bolesnika sa pSB;
12. Utvrditi postoji li korelacija duljine trajanja bolesti sa kvalitetom života kod bolesnika sa pSB.

Hipoteza ovog istraživanja je da bolesnici sa pSB imaju poremećenu regulaciju HHA osi koja korelira sa lošijim psihičkim zdravljem i nižom kvalitetom života.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Provedeno je presječno istraživanje koje je uključivalo 34 ispitanika, od kojih je 17 ispitanika sa pSB te 17 kontrolnih ispitanika. Istraživanje je provedeno u Stomatološkoj poliklinici Split, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta u Splitu (studij Dentalne medicine), a trajalo je od 10. travnja 2024. godine do 1. srpnja 2024. godine. Kontrolnu skupinu činili su nasumično odabrani zdravi pacijenti sa Odjela za stomatološku rtg dijagnostiku, a svakom pacijentu, prije uključivanja u istraživanje, objasnio se protokol istraživanja te su isti obaviješteni o nužnosti potpisivanja informiranog pristanka. Obrada ispitanika uključivala je anamnezu, popis lijekova, duljinu trajanja bolesti kao i detaljan uvid u kliničke i laboratorijske parametre. Svi ispitanici koji nisu dali suglasnost za sadržaj informiranog pristanka, isključeni su iz istraživanja.

Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu odobrilo je protokol istraživanja 29. travnja 2024. (Klasa: 029-01/24-02/0001, Ur.br.: 2181-198-03-04-24-0044), a isto je provedeno prema Helsinškoj deklaraciji (33).

Uključni kriteriji kod bolesnika sa pSB bili su:

1. Bolesnici sa pSB kojima je postavljena dijagnoza temeljem dijagnostičkih kriterija AECG (16).

Isključni kriteriji kod bolesnika sa pSB bili su:

1. Bolesnici koji boluju od sistemskih (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (KVB), bubrežna bolest, bolesti jetre, pretilost) i/ili drugih autoimunih bolesti i/ili karcinoma;

2. Trudnice;

3. Bolesnici koji su primali kortikosteroidnu, imunosupresivnu ili psihoaktivnu terapiju (anksiolitici, antikonvulzivi, antidepresivi) unatrag jednu godinu;

4. Hormonska terapija;

5. Pušenje;

6. Upalne bolesti usne šupljine (gingivitis, parodontitis).

3.2. Klinički i laboratorijski parametri

Klinički parametri korišteni u istraživanju uključuju klasične simptome pSB kao što su suha usta, potpomognuta objektivnim testovima SWS (engl. stimulated whole saliva) i UWS (eng. unstimulated whole saliva). Rezultati različitih istraživanja pokazuju kako u kontekstu utjecaja na salivarne biomarkere nema statistički značajne razlike između UWS i SWS te da je bilo koji od ta dva parametra adekvatan u procjeni istih (34). Schirmer-ov test korišten je kao objektivni znak nadopune simptoma suhih očiju.

Labaratorijski parametri uključuju ANA, a njihove vrijednosti u krvi određuju se ANA testom. Antitijela su u svojoj osnovi proteini koje imunološki sistem stvara za borbu protiv stranih tijela poput virusa i bakterija. Međutim, ANA ciljaju staničnu jezgru vlastitih zdravih stanica što govori u prilog autoimunog poremećaja. Titar Anti-SSA autoantitijela (engl. *anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies*) također poznat kao Anti Ro ili Anti SSA/Ro, koristan je dio laboratorijskih pretraga, uzimajući u obzir njegovu prisutnost u nekolicini autoimunih poremećaja, primarno SLE te pSB(35). Cilj tih autoantitijela su Ro proteini, konkretno Ro52 i Ro60. Titar Anti-SSA nadopunjen je titrom Anti-SSB/La autoantitijela (engl. *anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B autoantibodies*). U svrhu procijene i pokušaja objektivizacije funkcionalnosti HHA osi određena je razina salivarnog kortizola u slini ispitanika enzimski povezanim imunosorbentnim testom (ELISA, engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*).

3.3. Skupljanje i uzorkovanje sline

SWS se koristila kao referenca za određivanje koncentracije salivarnog kortizola kod bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika. SWS se skupljala prema sljedećem protokolu:

1. Svi ispitanici su zamoljeni (telefonski) da se tri dana prije postupka uzorkovanja suzdržavaju od intenzivnog fizičkog i psihološkog napora;
2. Svi ispitanici su zamoljeni (telefonski) da se suzdržavaju od konzumacije jela i pića, pranja zubi, pušenja 90 minuta prije postupka uzorkovanja;
3. SWS se skupljala u jutarnjim satima (između 9 i 10 sati);
4. U žena reproduktivne dobi SWS se skupljala za vrijeme folikularne faze menstrualnog ciklusa;

5. Ispitanicima je za stimulaciju salivacije dana 1,0 % otopina vitamina C (1 g askorbinske kiseline u 1 dcl vode);

6. Ispitanici su sakupili od 1,00 do 1,50 ml sline u graduiranim epruvetama (Salivette) (ref. 51. 1534.500, SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, Njemačka) koristeći „metodu pljuvanja“. Ispitanici su skupljali slinu u ustima 60 sekundi i potom ju ispljunili u graduiranu epruvetu. Postupak se ponavljao daljnjih 10 minuta.

Uzorci su dostavljeni u Zavod za medicinski laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Split, Hrvatska. Prvo su centrifugirani na 1,5000 x g tijekom pet minuta, a potom uskladišteni na -20 °C. U svrhu određivanja koncentracije salivarnog kortizola, prvo su se zamrznuti uzorci ostavili na sobnoj temperaturi 30 minuta. Zatim su se opet centrifugirali na 1,500 x g tijekom pet minuta. Koncentracija salivarnog kortizola analizirala se imunokemijskom ELISA metodom reagensima tvrtke EUROIMMUN (Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Njemačka). Donja granica osjetljivosti koncentracije salivarnog kortizola testirana od strane proizvođača je 0,15 ng/ml; linearnost od 0,10 do 28,30 ng/ml. Koeficijent varijacije u seriji bio je 3,70; 4,20; 3,20 za koncentracije 0,60; 2,10; 13,40 ng/ml, a između serija 9,70; 7,90; 4,70 za koncentracije 1,30; 2,80; 13,90 ng/ml. Uzorci sline analizirani su na uređaju Elysis Duo (Human, Wiesbaden, Njemačka).

Uzorci sline koji su sadržavali krv (vizualnom inspekcijom) isključeni su iz istraživanja (36, 37).

3.4. Instrumenti

3.4.1. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21, engl. *Depression, Anxiety and Stress Scale*)

Skala depresije, anksioznosti i stresa (DASS-21, hrvatska adaptacija Jokić-Begić, Jakšić, Ivezić i Surányi, 2012) sastoji se od 21 tvrdnje, koje se odnose na tri negativna emocionalna stanja te daje naznaku imaju li neki od ovih problema značajan utjecaj na trenutni život osobe. Ako osoba postigne visok rezultat na bilo kojem od problema, potrebno je dodatno istražiti te probleme kroz razgovor te razmisliti o mogućem upućivanju ispitanika specijalistu, koji bi tada mogao provesti klinički intervju. Skalom nastojimo dobiti približnu sliku psihičkog stanja ispitanika. Ispitanici zaokružuju tvrdnje koje su za njihov život najtočnije, odnosno najbolje opisuju njihove osjećaje u kontekstu depresije, anksioznosti i stresa u proteklih tjedan dana. Svaka od te tri glavne rubrike sastoji se od vlastitih 7 pitanja na koje ispitanici odgovaraju

brojevima u rasponu od 0, što upućuje na to da se tvrdnja ne odnosi na ispitanika, do 3, odnosno da se tvrdnja u potpunosti ili većinu vremena odnosi na ispitanika. Tvrdnje koje karakteriziraju rubriku depresije obuhvaćaju osjećaje poput bezvoljnosti, lošeg raspoloženja te nedostatka motivacije. Rubrika anksioznosti podrazumijeva tvrdnje koje opisuju fiziološku pobuđenost te osjećaje panike i straha. Rubrika stresa opisuje se tvrdnjama u vidu otežanog opuštanja te uznemirenosti kao i ostalim nespecifičnim osjećajima koji se mogu pripisati depresiji i anksioznosti. Rezultate svake od tri zasebne rubrike dobivamo zbrajanjem bodova svih tvrdnji unutar te rubrike te množenjem dobivenog broja sa dva. Skala depresije, anksioznosti i stresa predstavlja psihometrijski kvalitetan instrument, što je razlog njegove široke primjene kako u kliničkom, tako i u istraživačkom radu (38).

3.4.2. Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila (OHIP-CRO14, engl. *Oral Health Impact Profile*)

OHIP-14 odnosno njegova hrvatska inačica, upitnik je koji ispitanici sami ispunjavaju, korišten u vidu procjene utjecaja oralnog zdravlja na ukupnu kvalitetu života ispitanika. Radi se o općoj mjeri kvalitete života vezano uz oralno zdravlje, a ne o specifičnoj mjeri stanja ili bolesti. OHIP-14, upitnik korišten u ovom istraživanju, sastavljen je od 14 pitanja podijeljenih u 7 skupina. To su: funkcionalno ograničenje, fizička bol, psihološka nemogućnost, fizička nemogućnost, psihološka nelagoda, društvena nemogućnost i hendikep. Skupine se dodatno mogu podijeliti na fizički faktor koji podrazumijeva fizičku bol, fizičku i funkcionalnu nemogućnost, psihički faktor koji se odnosi na psihološku nelagodu i nemogućnost te društveni faktor odnosno društvenu nemogućnost i hendikep. Ispitanici na postavljene tvrdnje odgovaraju na Likertovoj skali u kontekstu posljednih mjesec dana sa brojevima od 0 odnosno nikad do 4 odnosno često. Rezultat upitnika dobiven je jednostavnim zbrajanjem brojeva odgovora gdje viši rezultati upućuju na lošije stanje oralnog zdravlja pojedinca, dok niži rezultati odnosno manja učestalost problema upućuju na kvalitetniju situaciju usne šupljine (39).

3.4.3 Indeks aktivnosti Sjögren sindroma (ESSDAI, engl. *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*)

Indeks aktivnosti bolesti Sjögrenovog sindroma (ESSDAI) je sustavni indeks aktivnosti bolesti koji se koristi za mjerenje aktivnosti bolesti kod pacijenata s primarnim Sjögrenovim sindromom, heterogenom bolesti koja zahvaća više organskih sustava. U posljednje vrijeme glasi kao zlatni standard procijene aktivnosti same bolesti. ESSDAI obuhvaća 12 domena, odnosno organskih sustava: mišićni, hematološki, bubrežni, žljezdani, kožni, periferni živčani sustav (PŽS), SŽS, dišni, zglobni, konstitucionalni, limfadenopatski i biološki sustav. Mišićni sustav uključuje miozitis ili mišićnu bol, a žljezdani sustav simptome poput otekuća slinovnica, poput parotidne žlijezde. Neke od stavki koje označavaju zahvaćenost bubrežnog sustava odnose se na glomerulonefritis te renalnu tubularnu acidozu, dok se aktivnost bolesti u plućnom sustavu očituje kao zahvaćenost malih i velikih dišnih puteva. Kožne lezije uključuju eritem te kožni vaskulitis, a domena zahvaćenosti zglobova opisana je bolovima i ukočenosti zglobova. Limfni sustav podrazumijeva limfadenopatiju, a neki od simptoma konstitucionalne domene uključuju vrućicu, znojenje noću te nevoljan gubitak težine. Hematološka domena sastoji se od anemije, neutropenije, trombocitopenije i ostalih bolesti. Niske razine komplementa ili visoke razine imunoglobulina G stavke su biološke domene. Periferni te središnji živčani sustav opisani su neuropatijama malih i velikih živčanih vlakana, cerebralnim vaskulitisom, kranijalnim neuropatijama te ostalim bolestima. Svaki sustav, podijeljen je u 3-4 stupnja aktivnosti, a svaki stupanj aktivnosti definiran je detaljnim opisom onoga što treba uzeti u obzir. Svaka domena opisana je brojevima od 0 odnosno opisani simptomi domene nisu prisutni, do 3 odnosno visoka učestalost opisanih simptoma tog specifičnog sustava (40).

3.5. Statistička analiza

Analize prikupljenih podataka provedene su korištenjem statističkog programa MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgija, verzija 22.030). Sve kontinuirane kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, dok su nekontinuirane varijable prikazane kao medijan (interkvartilni raspon). Sve kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postoci. Normalnost distribucije procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Usporedba kontinuiranih varijabli između skupina provedena je pomoću student t-testa, dok su nekontinuirane varijable uspoređivane pomoću Mann-Whitney U testa. Kategorične

varijable uspoređene su između skupina pomoću hi-kvadrat testa. Korelacija je izračunata pomoću Pearsonove korelacije za kontinuirane varijable i Spearmanove za nekontinuirane varijable. Dijagnostičke performanse salivarnog kortizola za određivanje da li ispitanik ima Sjogrenovu bolest su evaluirane koristeći prostor ispod radne karakteristične krivulje prijavnika (engl. AUROC - *area under the receiver operating curve*). Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Klinički i laboratorijski parametri

Provedeno presječno istraživanje sastoji se od ukupno 34 ispitanika podijeljenih u dvije skupine: 17 ispitanika sa dijagnozom pSB te 17 ispitanika kontrolne skupine. Medijan dobi ispitanika sa pSB iznosi 56,4, dok medijan dobi kontrolnih ispitanika iznosi 57,0. Obje skupine sastojale su se uglavnom od ispitanika ženskog spola, kojih je 17 (94,1 %), naprema jednoj osobi muškog spola u obje skupine. Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na spol i dob između ispitanika sa pSB i kontrolnih ispitanika ($P = 0,898$, $P = 0,925$). Duljina trajanja bolesti u bolesnika oboljelih od pSB iznosila je u prosjeku 23,1 mjesec.

Bolesnici sa pSB pokazali su statistički značajno veće koncentracije salivarnog kortizola u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0.001$). Bolesnici sa pSB pokazali su i do više od četiri puta veće koncentracije salivarnog kortizola (Tablica 3.).

Tablica 3. Osnovni demografski, laboratorijski i klinički podaci ispitivanog uzorka.

Parametar	pSB skupina (N=17)	Kontrolna skupina (N=17)	P
Ženski spol (N, %)	16 (94,1)	16 (94,1)	0,898 [‡]
Dob (godine)	56,4 ± 16,8	57,0 ± 16,0	0,925 [†]
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	23,1 ± 17,3	-	-
ESSDAI (zbir)	1,0 (0,0-2,0)	-	-
Schirmer (N, %)	10 (58,8)	-	-
UWS (ml/min)	0,06 ± 0,11	-	-
SWS (ml/min)	0,20 ± 0,22	-	-
Suhe oči (N, %)	12 (70,6)	-	-
Suha usta (N, %)	15 (88,2)	-	-
ANA (N, %)	13 (76,5)	-	-
SSA-Ro52 (N, %)	10 (58,8)	-	-
SSA-Ro60 (N, %)	9 (52,9)	-	-
SSB (N, %)	6 (35,3)	-	-
Kortizol (ng/mL)	4,69 ± 2,88	0,49 ± 0,37	<0,001 [†]

Svi podatci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon).

Kratice: pSB, primarna Sjögrenova bolest; ESSDAI, EULAR Indeks aktivnosti bolesti Sjögrenovog sindroma; UWS, nestimulirana ukupna slina; SWS, stimulirana ukupna slina; ANA, antinuklearna antitijela; SSA-RO52, antitijelo Sjögrenovog sindroma – RO52; SSA-RO60, antitijelo Sjögrenovog sindroma - RO60; SSB, tip B antitijelo Sjögrenovog sindroma.

[‡] hi-kvadrat test

[†] student t-test

[‡] Mann-Whitney U test

4.2. Psihološki profil ispitanika

Bolesnici sa pSB imali su statistički značajno više vrijednosti stresa, anksioznosti i depresije naprema kontrolnim ispitanicima, točnije četiri puta veće vrijednosti depresije i stresa, te šest puta veće vrijednosti anksioznosti (Tablica 4.)

Tablica 4. Usporedba psihološkog profila između ispitanika sa pSB i kontrolne skupine.

Parametar	pSB skupina (N=17)	Kontrolna skupina (N=17)	P*
Depresija (zbir)	4,0 (0,0-14,0)	1,0 (0,0-2,5)	0,048
Anksioznost (zbir)	6,0 (4,0-10,5)	1,0 (0,0-4,0)	<0,001
Stres (zbir)	12,0 (2,0-20,5)	3,0 (1,0-8,0)	0,038

Svi podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

* Mann-Whitney U test

Kratice: pSB, primarna Sjögrenova bolest.

4.3. Kvaliteta života ispitanika

Bolesnici sa pSB imali su statistički značajno lošiju ukupnu kvalitetu života mjerenu OHIP-CRO14 naprema kontrolnim ispitanicima. Osobito statistički značajna razlika vidljiva je u domenama OHIP-14: „funkcionalno ograničenje“, „fizička bol“, „fizička nemogućnost“, „psihološka nemogućnost“ te „hendikep“ (Tablica 5.)

Tablica 5. Usporedba kvalitete života između ispitanika sa pSB i kontrolne skupine.

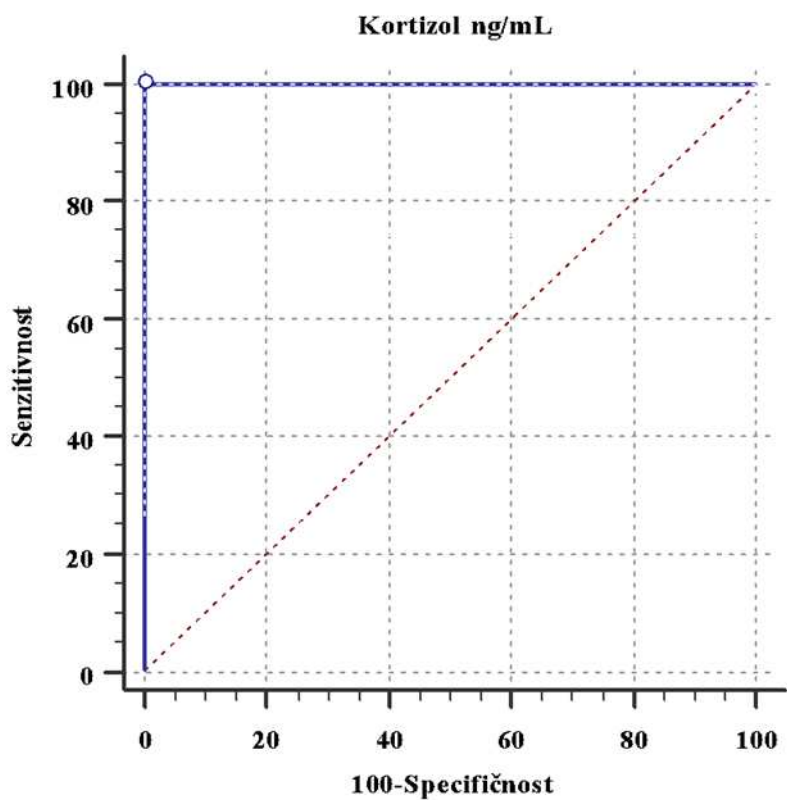
Parametar	pSB skupina (N=17)	Kontrolna skupina (N=17)	P
OHIP-14	28,0 (4,0-21,25)	0,0 (0,0-3,5)	<0,001
Funkcionalno ograničenje	2,0 (0,75-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
Fizička bol	1,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,003
Psihološka nelagoda	2,0 (0,75-3,25)	0,0 (0,0-2,25)	0,067
Fizička nemogućnost	1,0 (0,0-3,25)	0,0 (0,0-0,0)	0,004
Psihološka nemogućnost	1,0 (0,0-1,25)	0,0 (0,0-0,0)	0,032
Društvena nemogućnost	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,116
Hendikep	0,0 (0,0-2,25)	0,0 (0,0-0,0)	0,005

Svi podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

* Mann-Whitney U test

Kratice: OHIP-14, Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila-14.

4.4. Salivarni kortizol



Slika 3. ROC krivulja za koncentraciju salivarnog kortizola kod bolesnika sa pSB.

Kratice: pSB, primarna Sjögrenova bolest; ROC krivulja, krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora.

podaci:

AUC: 1,00 (0,897-1,000)

$P < 0,001$

Youden cut-off: $> 1,454$ ng/mL

Senzitivnost: 100,0 %

Specifičnost: 100,0 %

Nije postojala korelacija koncentracije salivarnog kortizola sa psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika sa pSB (Tablica 6).

Tablica 6. Korelacija salivarnog kortizola sa parametrima kvalitete života i psihološkog profila kod ispitanika sa pSB i kod kontrolne skupine.

Parametar	pSB skupina (N=17)		Kontrolna skupina (N=17)	
	r*	P	r*	P
OHIP-14	0,280	0,275	-0,066	0,800
Funkcionalno ograničenje	-0,158	0,544	-0,192	0,460
Fizička bol	0,289	0,259	0,065	0,805
Psihološka nelagoda	0,177	0,497	0,134	0,609
Fizička nemogućnost	0,231	0,372	0,051	0,845
Psihološka nemogućnost	0,388	0,123	-0,142	0,586
Društvena nemogućnost	-0,039	0,882	0,001	0,989
Hendikep	0,218	0,399	0,001	0,989
Depresija (zbir)	0,181	0,487	0,221	0,392
Anksioznost (zbir)	0,311	0,223	0,187	0,472
Stres (zbir)	0,295	0,250	0,621	0,007

Spearmanov korelacijski koeficijent

Kratice: OHIP-14, Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila -14; pSB, primarna Sjögrenova bolest.

Nije postojala korelacija salivarnog kortizola sa kliničkim parametrima (UWS, SWS, ESSDAI, duljina trajanja bolesti) kod bolesnika sa pSB (Tablica7).

Tablica 7. Korelacija salivarnog kortizola sa kliničkim parametrima kod ispitanika sa pSB.

Parametar	pSB skupina (N=17)	
	r	P
UWS	-0,217 [†]	0,402
SWS	-0,294 [†]	0,252
ESSDAI	0,209 [*]	0,421
Duljina trajanja bolesti	-0,070 [†]	0,787

* Spearmanov korelacijski koeficijent

† Pearsonov korelacijski koeficijent

Kratice: UWS, nestimulirana ukupna slina; SWS, stimulirana ukupna slina; ESSDAI, EULAR Indeks aktivnosti bolesti Sjögrenovog sindroma; pSB, primarna Sjögrenova bolest.

4.5. ESSDAI

Nije postojala korelacija ESSDAI sa psihološkim profilom i kvalitetom života kod bolesnika sa pSB (Tablica 8).

Tablica 8. Korelacija ESSDAI s parametrima kvalitete života i psihološkog profila kod ispitanika sa pSB.

Parametar	pSB skupina (N=17)	
	r ^s	P
OHIP-14	0,194	0,456
Funkcionalno ograničenje	0,228	0,379
Fizička bol	0,450	0,069
Psihološka nelagoda	-0,474	0,049
Fizička nemogućnost	0,461	0,062
Psihološka nemogućnost	0,197	0,448
Društvena nemogućnost	0,328	0,199
Hendikep	0,014	0,958
Depresija (zbir)	-0,367	0,147
Anksioznost (zbir)	-0,109	0,678
Stres (zbir)	-0,143	0,582

* Spearmanov korelacijski koeficijent

Kratice: OHIP-14, Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila -14; pSB, primarna Sjögrenova bolest; ESSDAI, EULAR Indeks aktivnosti bolesti Sjögrenovog sindroma.

4.6. Duljina trajanja bolesti

Postojala je odlična negativna statistički značajna korelacija duljine trajanja bolesti sa domenom „psihološka nelagoda“ kod bolesnika sa pSB (Tablica 9).

Tablica 9. Korelacija duljine trajanja bolesti sa parametrima kvalitete života i psihološkog profila kod ispitanika sa pSB.

Parametar	pSB skupina (N=17)	
	r [*]	P
OHIP-14	0,014	0,958
Funkcionalno ograničenje	0,016	0,950
Fizička bol	0,360	0,156
Psihološka nelagoda	-0,690	0,002
Fizička nemogućnost	0,391	0,120
Psihološka nemogućnost	0,098	0,708
Društvena nemogućnost	0,044	0,865
Hendikep	-0,061	0,815
Depresija (zbir)	-0,014	0,956
Anksioznost (zbir)	0,144	0,581
Stres (zbir)	0,065	0,803

* Spearmanov korelacijski koeficijent

Kratice: OHIP-14, Hrvatska inačica upitnika Oral Health Impact Profila-14; pSB, primarna Sjögrenova bolest.

5. RASPRAVA

Neinvazivan način prikupljanja bioloških markera putem sline predstavlja brz i učinkovit dijagnostički postupak kojim se često nadopunjuje klinički nalaz raznih bolesti i stanja. Upravo iz razloga njegove neinvazivnosti te praktične primjene, salivarni kortizol korišten je u svrhu procjene njegove korelacije sa kliničkim i laboratorijskim parametrima kod bolesnika sa pSB. Usporedili smo psihološki profil te ukupnu kvalitetu života kod bolesnika sa pSB te kontrolnih ispitanika, a jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je promatrati korelaciju psihološkog profila ispitanika sa koncentracijom salivarnog kortizola, kao i zaključiti postoji li poveznica koncentracije salivarnog kortizola sa ukupnom kvalitetom života ispitanika. U Tablici 9 promatrali smo na koji način duljina trajanja bolesti utječe na psihološki profil i ukupnu kvalitetu života ispitanika sa pSB, a u Tablici 8 usporedili smo vrijednosti ESSDAI upitnika u tom istom kontekstu.

Bolesnici sa pSB pokazali su statistički značajno veće koncentracije salivarnog kortizola u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0,001$). Priloženi rezultati istraživanja podudaraju se sa rezultatima istraživanja Montero-López E. i sur. koji su analizirali koncentracije salivarnog kortizola te kortizola u kosi ispitanika sa autoimunom bolesti (1). Koncentracija salivarnog kortizola promatrana je u toku dana, dok je kortizol iz kose promatran u rasponu od tri mjeseca. Provedeno istraživanje uključivalo je 65 žena, od kojih je 30 zdravih ispitanica i 35 ispitanica sa autoimunom bolesti. Ta skupina sastojala se od žena oboljelih od SSc, SLE te SB. U prilog kompleksnoj patofiziologiji autoimunih bolesti govori istraživanje čiji rezultati odstupaju od rezultata ovog istraživanja. Jung J-Y i sur. proveli su jedno takvo istraživanje nad 100 ispitanika sa autoimunom bolesti te 49 kontrolnih ispitanika (41). Rezultati tog istraživanja nisu pokazali statističku značajnu razliku u koncentraciji salivarnog kortizola između dvije skupine. Rezultati Miller BE i suradnika govore u prilog prethodnom istraživanju. Takvo istraživanje pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji salivarnog kortizola između skupine žena sa SB naprema kontrolnoj skupini zdravih ispitanika (42). Navedene razlike u rezultatima istraživanja mogu se objasniti različitim vremenom dana u kojem je prikupljen uzorak salivarnog kortizola, odnosno različitim vremenom buđenja ispitanika kao i različitim brojem ispitanika uključenih u istraživanje.

U kontekstu psihološkog profila kod bolesnika sa pSB, statistički su značajno više vrijednosti stresa, depresije i anksioznosti naprema kontrolnim ispitanicima. Rezultati našeg istraživanja djelomično se podudaraju sa rezultatima Milić V i sur. koji su istraživali utjecaj pSB na razinu depresije, anksioznosti te na osobnost ispitanika (43). Navedeno istraživanje pokazalo je kako ispitanici sa pSB imaju statistički značajno više vrijednosti anksioznosti naprema kontrolnim ispitanicima, dok domena depresije nije pokazala statistički značajnu

razliku između dvije navedene skupine. Slično istraživanje na bolesnicima sa pSB proveli su Cui Y i sur. Istraživanje se sastojalo od 160 bolesnika sa pSB te 170 kontrolnih ispitanika. Pokazalo se kako 33,8 % bolesnika sa pSB pati od anksioznosti te 36,9 % ispitanika od depresije, čije su razine bile statistički značajno više naprema kontrolnim ispitanicima (44). Uzimajući u obzir višestruku patologiju bolesti sa mnogim sistemskim manifestacijama, za očekivati je da navedena istraživanja podupiru rezultate koji govore u prilog narušenog psihološkog profila bolesnika sa pSB.

Na više vrijednosti stresa, anksioznosti i depresije u našem istraživanju nadovezuju se rezultati koji pokazuju lošiju kvalitetu života ispitanika mjerenu OHIP -14 upitnikom bolesnika sa pSB u odnosu na kontrolne ispitanike. U prilog dobivenim rezultatima govori istraživanje koje su proveli Serrano J i sur. nad 61 bolesnikom sa pSB. OHIP-14 upitnikom zaključili su kako kserostomija i UWS statistički značajno smanjuju kvalitetu života u bolesnika sa pSB (45). Greenan E. i sur. u svom istraživanju također su dokazali kako simptom suhih očiju smanjuje kvalitetu života u bolesnika sa pSB (46). To jasno potvrđuje negativan utjecaj pSB na kvalitetu života oboljelih.

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je istražiti postoji li statistički značajna korelacija salivarnog kortizola sa ukupnom kvalitetom života kod bolesnika sa pSB i sa psihološkim profilom tih istih ispitanika. Rezultati su pokazali da ne postoji značajna korelacija koncentracije salivarnog kortizola sa kvalitetom života kod bolesnika sa pSB. Međutim, postojala je statistički značajna dobra pozitivna korelacija salivarnog kortizola sa domenom stresa ($r = 0,621$, $P = 0,007$), ali ne i sa domenom depresije i anksioznosti u kontrolnoj skupini. Takav rezultat u kontrolnoj skupini (stresogena) je vjerojatno utjecao na rezultate ove studije koje je potrebno tumačiti u tom kontekstu. Statistički značajna korelacija salivarnog kortizola i kliničkih parametara poput UWS i SWS te duljine trajanja bolesti također nije postojala. Rezultati istraživanja Miller BE i sur. podudaraju se s našim u vidu da ne postoji statistički značajna korelacija između ukupne količine sline i koncentracije salivarnog kortizola (42).

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu korelaciju ESSDAI indeksa sa kvalitetom života kod bolesnika sa pSB te sa psihološkim profilom. Isti ishod istraživanja imali su Dias LH i sur., koji su ispitali 77 bolesnika sa pSB sa nekoliko upitnika, između ostalih i ESSDAI indeks (47). Zaključili su kako iz još nerazjašnjenih razloga ne postoji korelacija između ESSDAI indeksa i kvalitete života bolesnika sa pSB. To bi se moglo objasniti sa činjenicom da je ESSDAI indeks koji ne procjenjuje već nastalu štetu, već samo trenutnu aktivnost, stoga percepcija pacijenta o kvaliteti života možda nije promijenjena u tom trenutku, već kada postoji utvrđena organska disfunkcija.

Uočena je statistički značajna odlična negativna korelacija duljine trajanja bolesti sa domenom „psihološka nelagoda“ u bolesnika sa pSB ($r = -0,690$, $P = 0,002$), dok korelacija duljine trajanja bolesti sa ostalim parametrima kvalitete života, kao ni sa psihološkim profilom bolesnika nije postojala. To ukazuje na dobre adaptivne mehanizme nošenja sa autoimunom bolešću i njezinim posljedicama kod bolesnika sa pSB. Istraživanje Zhanga Y i sur. pokazalo je kako duže trajanje bolesti u ispitanika sa pSB dovodi do intenzivnijih simptoma bolesti, između ostalog i intenzivnije fizičke nemogućnosti te umora (48). Kontradiktorni rezultati mogu biti posljedica premalog uzorka i bolesnika sa različitim stupnjevima aktivnosti bolesti. Potrebna su dodatna istraživanja sa većom bazom ispitanika kako bi detaljnije razjasnili utjecaj duljine trajanja bolesti na psihološki profil, odnosno na ukupnu kvalitetu života ispitanika.

U kontekstu nedostataka ovog istraživanja potrebno je naglasiti kako s obzirom na presječni model istraživanja te relativno mali uzorak ispitanika nije moguće donositi kauzalne zaključke. Potrebno je procijeniti veći uzorak ispitanika te istražiti korelaciju drugih biomarkera (poput alfa-amilaze) koji izravno utječu na HHA os i time posreduju stresni odgovor. Jedan od nedostataka uključuje i različito vrijeme dana u kojem je prikupljen uzorak salivarnog kortizola, odnosno različito vrijeme buđenja ispitanika. Stoga se za dobivanje objektivnijih rezultata preporučuje prikupljanje uzoraka sline u isto vrijeme kao i u više vremenskih točaka tijekom dana. Potrebna su daljna longitudinalna istraživanja sa strogo definiranom metodologijom.

6. ZAKLJUČCI

1. Koncentracije salivarnog kortizola pokazale su statistički značajnu razliku između bolesnika sa pSB i kontrolnih ispitanika. Skupina oboljelih od pSB pokazuje i do više od četiri puta veće koncentracije salivarnog kortizola.
2. Bolesnici sa pSB imali su statistički značajno više vrijednosti stresa, anksioznosti i depresije naprema skupini zdravih kontrolnih ispitanika. Ispitanici oboljeli od pSB pokazali su i do četiri puta veće vrijednosti depresije i stresa te šest puta veće vrijednosti anksioznosti.
3. Bolesnici sa pSB imali su statistički značajno lošiju ukupnu kvalitetu života mjerenu OHIP-CRO14 upitnikom naprema kontrolnim ispitanicima. Sve tri domene kategorije fizički faktor bile se statistički značajno lošije kod bolesnika sa pSB u odnosu na kontrolne ispitanike.
4. Nije postojala statistički značajna korelacija koncentracije salivarnog kortizola s parametrima kvalitete života i psihološkog profila kod bolesnika sa pSB. Postojala je statistički značajna dobra pozitivna korelacija koncentracije salivarnog kortizola i stresa u kontrolnoj skupini.
5. Nije postojala statistički značajna korelacija salivarnog kortizola s kliničkim parametrima (UWS, SWS, ESSDAI, duljina trajanja bolesti) kod bolesnika sa pSB.
6. Nije postojala statistički značajna korelacija ESSDAI indeksa s parametrima kvalitete života i psihološkog profila kod bolesnika sa pSB.
7. Nije postojala korelacija duljine trajanja bolesti sa parametrima psihološkog profila kod bolesnika sa pSB. Postojala je statistički značajna odlična negativna korelacija duljine trajanja bolesti sa domenom „psihološke nelagode“ kod bolesnika sa pSB.

7. SAŽETAK

Cilj: Cilj studije bio je utvrditi koncentraciju kortizola u slini između pacijenata s primarnom Sjögrenovom bolešću (pSB) i kontrolnih ispitanika. Specifični ciljevi studije bili su utvrditi kliničke i laboratorijske parametre, EULAR-ov indeks aktivnosti bolesti Sjögrenovog sindroma (ESSDAI), psihološki profil, kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem (OHRQoL) i njihove korelacije.

Metode: U presječnoj studiji sudjelovalo je ukupno 34 ispitanika: 17 bolesnika sa pSB i 17 kontrolnih ispitanika. Kao referenca za određivanje koncentracije kortizola u slini korištena je stimulirana cijela slina (SWS) (prikupljena između 9 i 10 sati kako bi se izbjegle dnevne fluktuacije) putem enzimskog imunološkog testa (ELISA).

Rezultati: Koncentracija kortizola u slini pokazala je statistički značajnu razliku između pacijenata sa pSB i kontrolnih ispitanika ($4,49 \pm 2,88$ naspram $0,49 \pm 0,37$; $P < 0,001$; Student t-test). Područje ispod krivulje (AUC) bilo je 100,0 % kod pacijenata s pSB ($P < 0,001$). Granična vrijednost postavljena je na $> 1,454$. Pacijenti sa pSB imali su četiri puta veće rezultate za depresiju, šest puta veće rezultate za anksioznost i četiri puta veće rezultate za stres u usporedbi s kontrolnim ispitanicima ($P = 0,048$, $P < 0,001$, $P = 0,038$; Mann-Whitney U test). Pacijenti sa pSB imali su statistički značajno lošiju kvalitetu života (ukupno) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima ($P < 0,001$, Mann-Whitney U test).

Zaključak: Pacijenti sa pSB pokazuju oslabljenu regulaciju hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Određivanje kortizola u slini može poslužiti kao dodatna dijagnostička metoda (brza i neinvazivna) te ukazuje na potrebu za dodatnim terapijskim pristupom (psihološkim, psihijatrijskim) kod pacijenata sa pSB.

8. SUMMARY

Aim: The objective of the study was to determine the salivary cortisol concentrations between patients with primary Sjögren's disease (pSjD) and control subjects. The specific objectives of the study were to determine clinical and laboratory parameters, the EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI), the psychological profile, the Oral Health-related Quality of Life (OHRQoL) and their correlations.

Methods: A total of 34 subjects participated in the cross-sectional study: 17 patients with pSjD and 17 control subjects. The stimulated whole saliva (SWS) was used as a reference for the determination of salivary cortisol concentration (collected between 9 and 10 am to avoid diurnal fluctuations) by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs).

Results: The salivary cortisol concentration showed a statistically significant difference between patients with pSjD and control subjects (4.49 ± 2.88 vs 0.49 ± 0.37 ; $P < 0,001$; Student t-test). The area under the curve (AUC) was 100.0% in patients with pSjD ($P < 0,001$). The cut-off point was set at $>1,454$. The patients with pSjD had four times higher scores for depression, six times higher scores for anxiety and four times higher scores for stress compared to control subjects ($P = 0,048$, $P < 0,001$, $P = 0,038$; Mann-Whitney U test). The patients with pSjD had statistically significantly poorer QoL (total) compared to the control subjects ($P < 0,001$, Mann-Whitney U test).

Conclusion: Patients with PSjD show impaired regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis compared to control subjects. Determination of salivary cortisol can serve as an additional diagnostic method (rapid and non-invasive) and indicates the need for an additional therapeutic approach (psychological, psychiatric) in patients with pSjD.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Petar Zurak

Elektronička pošta: petarzurak1@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 30.11.1999., Zadar

IZOBRAZBA

- 2006. - 2014. Osnovna škola Smiljevac, Zadar
- 2014. - 2018. Gimnazija Franje Petrića, Zadar
- 2018. - 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Dentalne medicine

10. LITERATURA

1. Montero-López E, Santos-Ruizb A, Gonzalezc R, Navarrete-Navarreted N, Ortego-Centeno N, Martinez-Augustinf O i sur. Analyses of hair and salivary cortisol for evaluating hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation in patients with autoimmune disease. *Stress*. 2017;20:6,541-8.
2. Both T, Dalm V, van Hagen P M, van Daele P L A. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14:191-200.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F i sur. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983-9.
4. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:419-36.
5. Cekić-Arambašin A, Vučević Boras V, Vidas I i sur. *Oralna Medicina*. 1. izdanje. Zagreb: Školska knjiga d.d.; 2005. str.155 - 7.
6. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*. 2003;20:64-77.
7. Borić K, Perković D. Sistemske manifestacije Sjögrenovog sindroma. *Reumatizam*. 2021;68:61–8.
8. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and mucosal manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:357-70.
9. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:82-93.
10. 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.
11. Constantopoulos S H, Tsianos E V, Moutsopoulos H M. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:617-35.
12. Kim-Lee C, Suresh L, Ambrus Jr JL. Gastrointestinal disease in Sjogren's syndrome: related to food hypersensitivities. *Springerplus*. 2015;12:4:766.
13. Margaretten M. Neurologic manifestations of primary Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:519-29.

14. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:741–7.
15. Moje oko [Internet]. Sjögrenov sindrom: uzrok za suhe oči [citirano 30.08.2024]. Dostupno na: <https://www.mojeoko.hr/savjeti-za-zdrave-oci/tegobe-sa-suhim-ocima/sjogrenov-sindrom>.
16. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61:554-8.
17. Cekić-Arambašin A, Vučević Boras V, Vidas I i sur. *Oralna Medicina*. 1. izdanje. Zagreb: Školska knjiga d.d.; 2005. str.280.
18. Tomičević LJ S , Rukavina K , Anić B , Mayer M. Dijagnoza i klasifikacijski kriteriji Sjögrenovog sindroma. *Reumatizam*. 2022;69:41–54.
19. Holly FJ, Lamberts DW, Esquivel ED. Kinetics of capillary tear flow in the Schirmer strip. *Curr Eye Res*. 1982;2:57-70.
20. Stevens S. Schirmer's test. *Community Eye Health*. 2011;24:45.
21. Miyake H, Kawano Y, Tanaka H, Iwata A, Imanaka T, Nakamura M. Tear volume estimation using a modified Schirmer test: a randomized, multicenter, double-blind trial comparing 3% diquafosol ophthalmic solution and artificial tears in dry eye patients. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:879-86.
22. Zhou M, Song S, Wu S, Duan T, Chen L, Ye J i sur. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:17128.
23. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X i sur. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1–20.
24. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195.
25. Johns Hopkins Jerome L. Greene Sjögren's Syndrome Center. Dostupno na <https://www.hopkinssjogrens.org/disease-information/treatment/>.

26. Cekić-Arambašin A, Vučević Boras V, Vidas I i sur. *Oralna Medicina*. 1. izdanje. Zagreb: Školska knjiga d.d.; 2005. str. 283.
27. Ljiljana Smiljanić Tomičević. Dijagnoza Sjögrenovog sindroma i klasifikacijski kriteriji. *Reumatizam*. 2021;68:15–19.
28. Dunlavey C.J. Introduction to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Healthy and dysregulated stress responses, developmental stress and neurodegeneration. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2018;16: R59–R60.
29. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 939-40.
30. DeMorrow S. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19:986.
31. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R i sur. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*. 2016; 6: 603–21.
32. Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:41-51.
33. World Medical Association. Ethics Unit. *Declaration of Helsinki 2007*. Dostupno na: www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm.
34. Alvariño C, Bagan L, Murillo-Cortes J, Calvo J, Bagan J. Stimulated whole salivary flow rate: The most appropriate technique for assessing salivary flow in Sjögren syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26:e404-e407.
35. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195.
36. Kang, J.-H.; Kho, H.-S. Blood contamination in salivary diagnostics: Current methods and their limitations. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019;57:1115–24.
37. Kamodyová N, Baňasová L, Janšáková K, Koborová I, Tóthová Ľ, Stanko P i sur. Blood contamination in Saliva: Impact on the measurement of salivary oxidative stress markers. *Dis. Markers*. 2015;2015:479251.

38. Ivezić E, Jakšić N, Jokić-Begić N, Surányi Z. Validation of the Croatian adaptation of the Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS-21) in a clinical sample. 18th Psychology Days in Zadar. Zadar, Croatia, 24 May 2012.
39. Petričević N, Celebić A, Papić M, Rener-Sitar K. The Croatian version of the Oral Health Impact Profile questionnaire. *Coll Antropol.* 2009;33:841-47.
40. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A i sur. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015; 20;1:e000022.
41. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity, and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus: a prospective case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1184.
42. Miller BE, Deutsch O, Redlich M, Kontinen YT, Benoliel R, Zaks B, i sur. Sialochemistry and cortisol levels in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 2012;18:255-9.
43. Milic V, Grujic M, Barisic J, Marinkovic-Eric J, Duisin D, Cirkovic A i sur. Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome - Association with sociodemographic factors and comorbidity. *PLoS One.* 2019;17;14:e0210466.
44. Yafei C, Ling X, Lin L, Qian Z, Shengnan C i Zhifeng G. Open Access Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. Cui et al. *BMC Psychiatry.* 2018;18:131.
45. Julia S, Rosa María L P, Mónica F C, Lucía R, Mariano S, Javier L i sur. Usefulness of implementing the OHIP-14 questionnaire to assess the impact of xerostomia and hyposalivation on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2022; 810-7.
46. Greenan E., Pilson Q., Ní Gabhann-Dromgoole J. i sur. Relationship between clinical parameters and quality of life in primary Sjögren's Syndrome: a prospective study. *Eye* 37. 2023; 2685–92.
47. Dias L.H., Miyamoto S.T., Giovelli R.A., Maciel de Magalhaes C L i Valim V. Pain and fatigue are predictors of quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Adv Rheumatol.* 2021;61,28.

48. Zhang Y, Yang JY, Chen JQ, Liao JH, Huang ZW, Wu TH i sur. Disease duration affects the clinical phenotype of primary Sjögren syndrome: a medical records review study of 952 cases. *J Clin Rheumatol*. 2024;30:151-8.