

Klinički i laboratorijski pokazatelji kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom Sjögrenovom bolešću i bolesnika sa sicca simptomima: presječno istraživanje jednog centra

Zorić, Ana Marija

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:929008>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-12**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Marija Zorić

**KLINIČKI I LABORATORIJSKI POKAZATELJI KOD BOLESNIKA SA
PRIMARNOM, SEKUNDARNOM SJÖGRENOM BOLEŠĆU I BOLESNIKA SA
SICCA SIMPTOMIMA: PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE JEDNOG CENTRA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

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

Split, rujan 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Primarna i sekundarna Sjögren-ova bolest	2
1.1.1. Definicija	2
1.1.2. Etiologija.....	2
1.1.3. Epidemiologija	3
1.1.4. Klinička slika	4
1.1.5. Dijagnostika	6
1.1.6. Liječenje	10
2. CILJEVI I HIPOTEZA	14
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Opis istraživanja.....	17
3.2. Klinički i laboratorijski parametri.....	18
3.3. Instrumenti	18
3.3.1. ESSDAI	18
3.4. Statistička obrada	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČCI	39
7. LITERATURA	41
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY	46

POPIS SKRAĆENICA

ANA - antinuklearna antitijela

sSB - sekundarna Sjögren-ova bolest

pSB - primarna Sjögren-ova bolest

nSB - pacijenti sa *sicca* simptomima

SSA/Ro60 - antitijela na Ro/SS-A sustav; Ro60 je proteinska komponenta malih citoplazmatskih ribonukleoproteinskih kompleksa (hY-RNA kompleksi)

SSA/Ro52 - antitijela na Ro/SS-A sustav; Ro52 odgovara TRIM21 proteinu i uključen je u ubikvitinaciju proteina, pro-upalna stanja (interleukin 2) i mehanizme apoptoze

SSB/La - Anti-SSB/La je jedno od antineutrofilnih autoantitijela

TBUT - test vremena pucanja suznog filma (engl. *Tear Break Up Time*)

RF - reumatoidni faktor

CRP - C reaktivni protein

Anti – CCP - antitijelo na citrulinske proteine

SE - sedimentacija eritrocita

FS - žarišni zbir (engl. *Focus Score*)

Zahvala

Veliko hvala mojoj mentorici dr.sc. Ani Glavina, dr. med. dent. spec. na stručnom vodstvu, pomoći, susretljivosti i beskonačnom strpljenju pri pisanju ovog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je tijekom cijelog studiranja vjerovala u mene.

Hvala mami što je svaki stres proživljavala sa mnom s osmijehom na licu, hvala tati što je uvijek bio tu sa šalama i napolitankama i hvala bratu i sekama što su uvijek bili uz mene.

Hvala mojem malom dječaku Bepu, koji mi je unio neizmjernu radost i ljubav tokom zadnje 2 godine studiranja i mom Roku na strpljivosti i vjeri u mene.

Za kraj, hvala mojim prijateljima i prijateljicama, kolegama koji su postali prijatelji tokom ovih predivnih 6 godina što su mi olakšali ovaj period života i učinili ga nezaboravnim.

1. UVOD

1.1. Primarna i sekundarna Sjögren-ova bolest

1.1.1. Definicija

Primarna Sjögrenova bolest (pSB) kronična je sistemsko-autoimuna bolest koju karakterizira široki spektar kliničkih značajki, koje se protežu od zahvaćenosti egzokrinih žlijezda do ekstraglandularnih manifestacija (1). Prisutnost kserostomije i kseroftalmije karakteristično je za *sicca* sindrom. *Keratoconjunctivitis sicca* moguća je nuspojava uzimanja lijekova koji smanjuju lučenje tjelesnih tekućina (antihipertenzivi, diuretici, antihistaminici) (2).

SB histopatološki karakterizirana je limfocitnom infiltracijom egzokrinih žlijezda što dovodi do kliničke slike suhih usta (kserostomija) i suhih očiju (*keratoconjunctivitis sicca*). Sjögrenova bolest (SB) može se pojaviti samostalno - pSB ili u sklopu druge primarne sistemske autoimune bolesti - sekundarna Sjögrenova bolest (sSB) (3).

Istovremeno prisustvo više autoimunih bolesti nije neobično, a prvenstveno su to reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SLE) i sistemska skleroza (SSc) (4,5).

Sekundarna SB navodi se kao vodeći uzročnik oralnih i očnih komplikacija kod bolesnika sa SLE-om (5).

1.1.2. Etiologija

Primarna SB multifaktorijalne je i kompleksne etiologije, a u suštini je bolest koja nastaje interakcijom genetskih, egzogenih i endogenih agenasa koji pokrenu abnormalan autoimuni odgovor posredovan putem limfocita B i T. Nastalom upalom dolazi do oštećenja tkiva, što nadalje vodi do progresivnog funkcionalog oštećenja zahvaćenih organa i kroničnog upalnog okruženja (6).

Okidači iz okoliša, poput virusnih infekcija, genetske predispozicije, epigenetike i deregulacije spolnih hormona, uzrokuju poremećaj epitelnih stanica slinovnica (SGEC), produkciju tipa I interferona (IFN) i drugih citokina poput faktora aktivacije B stanica iz obitelji faktora tumorske nekroze (BAFF), te promjene u proteinima uključenim u sekreciju sline.

Dendritičke stanice, kao i SGEC, stječu karakteristike prezentirajućih antigena sposobnih za obradu virusnih i autoantigena, što dovodi do aktivacije autoreaktivnih T i B stanica.

Autoreaktivne T stanice uzrokuju oštećenje tkiva putem oslobađanja citotoksičnih granula i izazivaju izlaganje autoantigena na površini SGEC-a. Osim toga, aktivirane B stanice proizvode autoantitijela koja potiču apoptozu SGEC-a i stvaraju upalno mikrookruženje. Ovaj složeni mehanizam pokreće samoočuvavajući ciklus autoimunosti.

Okolišni čimbenici

Djelovanjem okolišnih čimbenika, najčešće virusnih infekcija, dolazi do aktivacije SGEC-a. Virusi koji su primarno uključeni u indukciju SB su: Epstein – Barr (EBV) virus – inducira hiperaktivnost B stanica, humani T – limfotropni virus tipa I (HTLVI), virus hepatitisa C (HCV) – (*sicca* simptomi, pozitivan Schimmerov test) i Coxackie virus (6).

Genetski čimbenici

Uočena je veza između alela humanog leukocitnog antigena (HLA)– DR i HLA-DQ i SB. Teško je odrediti koji od otkrivenih haplotipova sadrži lokus koji donosi rizik, jer su svi haplotipovi u disekvilibriraju. Naime, bolesnici sa HLA-DQ1/ HLA-DQ2 alelima imaju ozbiljniju manifestaciju bolesti od bolesnika s bilo kojom drugom kombinacijom alela na HLA-DQ (6).

Povećana prisutnost HLA-B8 i Dw3 sugerira povećanu predispoziciju za razvoj pSB, a povećana prisutnost HLA-DRw4 može upućivati na povećanu predispoziciju za razvoj sSB (7).

Hormonalni čimbenici

Primarna SB češća je kod žena u menopauzi, što pokazuje ulogu spolnih hormona kao faktora rizika za razvoj bolesti. Kod žena je pSB povezana s nižom razinom estrogena, dok je povećana količina estrogena negativno povezana s razvojem bolesti (7).

Još uvijek je neistraženo koji je od navedenih čimbenika odgovoran za sami početak autoimune reakcije, ali zasad se smatra da su virusne infekcije primarni trigeri (7).

1.1.3. Epidemiologija

Primarna SB pojavljuje se u oko 0,1- 4,8 % opće populacije, a omjer žena naprama muškaraca je 9:1. Prevalencija pSB u Europi veća je nego u Aziji.

Bolest je srednje životne dobi (30-60 godina), s prosječnom dobi od 56,2 godine u vrijeme postavljanja dijagnoze (6).

1.1.4. Klinička slika

Karakterističan nalaz, kao i osnovni simptom ove autoimune bolesti je suhoća usta (*xerostomia*) i suhoća očiju (*xeroftalmia*). Kao posljedica kserotraheje (suhoće u grlu) jedan od znakova bolesti je suhi, neproduktivni kašalj. Prisutna je bilateralna oteklina parotida, iako može biti zahvaćena i samo jedna parotidna žlijezda (8).

Kako se pSB javlja prvotno kod žena srednje dobi, simptomi suhoće usta, očiju, kože i vagine mogu se diferencijalno dijagnostički zamijeniti i za simptome menopauze. Naime, simptomi kserostomije subjektivni su i mogu se povezati s mnogim ostalim stanjima-uzimanje lijekova, radioterapija, pušenje (6).

Oralne manifestacije

Iako je prvi simptom suhoća usta, pacijenti se mogu žaliti i na neugodan okus, poteškoće u žvakanju suhe, ljepljive hrane. Napredovanjem bolesti, površina jezika poprima crveni, reznjati izgled, uz djelomičan ili potpuni gubitak papila. Zbog kronične upale žlijezda slinovnica i posljedičnog smanjenog lučenja sline, pacijenti imaju povećanu sklonost karijesu (Slika 1).



Slika 1. Povećana sklonost karijesu (V. klasa) u pacijentice sa pSB kao posljedica smanjenog lučenja sline.

Skraćenice: pSB, primarna Sjögrenova bolest.

(Preuzeto ljubaznošću dr. sc. Ane Glavina, dr. med. dent., specijalistice oralne medicine)

Zbog smanjenje količine sline, smanjena je i njena obrambena sposobnost pa je kod bolesnika sa pSB povećan broj *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus* organizama, te je povećana mogućnost nastanka oralne kandidijaze. Prisutna je oteklina žlijezda slinovnica, najčešće parotidnih, a regionalni limfni čvorovi mogu biti osjetljivi i povećani.

Očne manifestacije

Smanjena proizvodnja suza dovodi do osjećaja postojanja „pijeska i stranog tijela“ u očima, svrbeža ili boli. Moguće tegobe su eritem, fotosenzitivnost, smanjena oštrina vida i osjećaj filma preko vidnog polja. Simptomi se mogu pogoršavati zbog niske razine vlage i izloženosti cigaretnom dimu. Dijagnostički testovi kojima objektiviziramo *keratoconjunctivitis sicca* su osjetljivi ali ne i specifični za pSB.

Izvanžlijezdane manifestacije

Od općih simptoma najčešći su: opća slabost, intermitentno povišene vrijednosti tjelesne temperature, gubitak apetita, nepodnošenje napora. Kod nekih bolesnika prisutni su bolovi i otok u zglobovima (artralgije) s upalnim karakteristikama (jutarnja ukočenost > 30 min) te bolovi u mišićima (mialgije). Zahvaćenost zglobova je umjerena (< 5 zahvaćenih zglobova) te su najčešće zahvaćeni mali zglobovi ruku i gornjih ekstremiteta. Relativno su česte i neurološke manifestacije koje zahvaćaju većim dijelom periferni živčani sustav (PŽS) – zahvaćen je najčešće *n.trigeminus* zbog zahvaćenosti *gangliona Gasseri*. Moždane disfunkcije i sindrom nemirnih nogu usko su isprepleteni s pSB, ali još uvijek je nejasno jesu li izravno povezani s patofiziologijom ove bolesti. Primarna SB među ostalim utječe i na donje dišne puteve prouzrokujući kašalj, bronhiolitis, sicca traheobronhitis i bronhijalnu hiperreaktivnost. Bolest pogađa i kožu u obliku dermatitisa kapaka, subkutanih lezija sličnih lupusu i kseroderme. Najčešće vaskularno očitovanje bolesti je Raynaudov fenomen koji zahvaća 15,0 % bolesnika. Od gastrointestinalnih (GI) tegoba, bolesnici se najčešće tuže na disfagiju koja je rezultat hiposalivacije, a česta tegoba je i dispepsija koja se javlja u 23,0 % bolesnika (6).

1.1.5. Dijagnostika

Zbog nespecifične kliničke slike i simptoma, kliničarima ponekad treba i više od 10 godina da uspostave dijagnozu. Uspostavljanje prave dijagnoze otežava i preklapanje simptoma umora i koštano-mišićnih bolova sa manifestacijama starenja, anksioznosti ili preimenopauze. Upravo su zbog toga definirani specifični klasifikacijski kriteriji koji se sastoje od dva subjektivna i četiri objektivna klasifikacijska kriterija koji služe kao pomoć pri postavljanju ispravne dijagnoze. Oralni i očni simptomi subjektivni su kriteriji klasifikacije, dok su očni znakovi, patohistološki nalaz, prisutnost autoantitijela i znakovi zahvaćenosti slinovnica objektivni kriteriji klasifikacije. Klasifikaciju je donijela Američko - europska konsenzusna grupa (engl. American – European consensus group, AECG) 2002.godine (9).

Klasifikacijski kriteriji AECG su:

1. Oralni simptomi - pacijent navodi da je imao barem jedan od navedenih simptoma (svakodnevni osjećaj suhih usta u prethodna 3 mjeseca; otečene slinovnice u odrasloj dobi; često unošenje tekućine kao pomoć pri gutanju hrane).
2. Očni simptomi - pacijenti navode da imaju barem jedan od navedenih očnih simptoma (svakodnevni osjećaj suhoće očiju koji traje duže od 3 mjeseca; osjećaj „pijeska“ i trnaca u očima koji traje duže od 3 mjeseca; potreba za korištenjem umjetnih suza više od 3 puta dnevno).
3. Očni znakovi - pozitivan jedan od navedenih testova: Schirmerov test (≤ 5 mm nakon 5 minuta u najmanje jednom oku) ili Rose-Bengalov test (≥ 4).
4. Znakovi zahvaćenosti slinovnica – pacijent ima pozitivan barem jedan od navedenih testova [nalaz nestimulirane ukupne salivacije ($\leq 1,5$ ml/15 min); patološki nalaz parotidne sijalografije (difuzne sijalektazije koje su u literaturi najčešće opisane kao „snježna oluja“ s punktiformnim destruktivnim prikazom); patološki nalaz scintigrafije slinovnica (odgođeno nakupljanje, smanjena koncentracija i izlučivanje radioizotopa)].
5. PHD nalaz slinovnica - biopsijom malih žlijezda slinovnica u patohistološkom nalazu se pronade intenzivna infiltracija žljezdanog epitela limfocitima (i to limfocitima CD4) i plazma stanicama. Izostanak makrofaga u biopsijskom uzorku još je jedna od karakteristika PHD nalaza. Patološki nalaz biopsije malih labijalnih slinovnica (≥ 1 limfocitni fokus (50+ limfocita) /4 mm² žljezdanog tkiva).
6. Nalaz autoantitijela - anti-SSA, anti-SSB - u serumu pacijenata sa SB prisutni su jedan ili oba karakteristična autoantitijela.

Za postavljanje dijagnoze pSB potrebna je prisutnost 4 od 6 stavki, pri čemu su pozitivan patohistološki nalaz i prisutnost autoantitijela [SSA (Ro) ili SSB (La)] obavezni, dok je za postavljanje dijagnoze sSB potrebna prisutnost 2 objektivna kriterija i jedan subjektivni (9).

Isključni kriteriji pri postavljanju dijagnoze su: 1. bolesnici koji boluju od HCV; 2. bolesnici koji boluju od sarkoidoze; 3. bolesnici koji boluju od sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS-a); 4. bolesnici koji su u prošlosti bili izloženi zračenju u području glave i vrata; 5. bolesnici koji boluju od bolesti presatka protiv domaćina (GvHD); 6. bolesnici koji koriste antikolinergike; 7. bolesnici s preegzistirajućim limfomom (9).

Najnovije klasifikacijske kriterije za pSB koji su temeljeni isključivo na objektivnim testovima objavila je Američko-Europska Konsenzusna Grupa 2016. godine, a mogu se vidjeti u Tablici 1. (10).

Tablica 1. Klasifikacijski kriteriji ACR/EULAR za pSB. Dijagnoza se potvrđuje kada se postignu ≥ 4 boda klasifikacijskih kriterija. Preuzeto i prilagođeno iz (10).

Kriteriji za uključivanje	(1) Imate li osjećaj suhih očiju svaki dan već više od tri mjeseca? (2) Često osjećate pijesak/iritaciju u očima? (3) Koristite li umjetne suze više od tri puta dnevno? (4) Imate li osjećaj suhih usta svaki dan već više od tri mjeseca? (5) Često trebate popiti nešto kako biste lakše progutali suhu hranu?
----------------------------------	---

≥ 1 pozitivan odgovor na 1 pitanje ↓

Subjektivni *sicca* simptomi NISU objašnjeni drugim diferencijalnim dijagnozama

Kriteriji isključenja	(1) Povijest radioterapije u području glave i vrata (2) Aktivna infekcija HCV (HCV-PCR pozitivna) (3) AIDS (4) Sarkoidoza (5) Amiloidoza (6) Bolest presađivanja stanica domaćina/bolest povezana s IgG4
-----------------------	---

Nema kriterija isključenja ↓

Klasifikacijski kriteriji	(1) Patološki nalaz biopsije malih labijalnih slinovnica (≥ 1 limfocitni fokus (50+ limfocita)/4 mm ² žljezdanog tkiva) (3 boda) (2) Prisutnost antitijela SS-A/Ro (3 boda) (3) "Ocular staining score" ≥ 5 barem jednog oka (1 bod) (4) Patološki Schirmer test: ≤ 5 mm nakon 5 minuta u najmanje jednom oku (1 bod) (5) Nalaz UWS $\leq 0,1$ ml/min (1 bod)
---------------------------	--

Ukupno bodova ≥ 4 - Dijagnosticirana Sjögrenova bolest

Skraćenice: UWS, nestimulirani protok cijele sline; HCV, hepatitis C virus; AIDS, Sindrom stečene imunodeficijencije; SS-A/Ro, antitijela na Ro-SSA sustav.

Kriteriji za uključivanje ACR/EULAR klasifikacije su simptomi suhih očiju ili usta koji traju minimalno 3 mjeseca. U klasifikacijskim kriterijima svaki od kriterija boduje se s 1 - 3 boda. Maksimalan broj bodova koji se može dobiti zbrajanjem svih pojedinačnih bodova svake stavke klasifikacijskih kriterija je 9. Bolesnici koji zbrajanjem bodova imaju rezultat ≥ 4 , uz uvjet da su od ta četiri zadovoljili dva obavezna objektivna kriterija - pozitivan histološki nalaz [focus score (FS) ≥ 1] i pozitivna antitijela Ro/SS-A su dijagnosticirani s pSB (10).

Histopatologija

FS predstavlja analizu limfocitne infiltracije žlijezda slinovnica i utvrđuje se kao broj fokusa od 50 mononuklearnih stanica po 4 mm² u presjeku tkiva dobivenog biopsijom malih labijalnih žlijezda slinovnica (MLŽS). Ukoliko u nalazu pronađemo jedan ili više fokusa mononuklearnih stanica po 4 mm², bolesnik je zadovoljio jedan od objektivnih kriterija klasifikacije. Biopsija malih labijalnih žlijezda slinovnica može biti posebno korisna u ranim fazama bolesti kada su ostali kriteriji još uvijek negativni i kada je potrebno isključiti diferencijalne dijagnoze. Preporučuje se samo izvoditi je samo ako Ro/SS-A antitijela nisu otkrivena (6).

Laboratorijski testovi

Jedina laboratorijska vrijednost koja je valjana za dijagnozu Sjögrenovog sindroma (SjS) prema kriterijima klasifikacije su SS-A/Ro antitijela. SS-A/Ro antitijela su antinuklearna antitijela (ANA) usmjerena protiv Ro52 i/ili Ro60 (10).

Schirmer test

Schirmerovim testom I ispituje se produkcija suza tako što se u područje donje vjeđe stavlja filter-papir i prati se vlaženje površine papira kroz 5 minuta. Tim testom mjeri se ukupna sekrecija suza (refleksna i temeljna) (6).

1.1.6. Liječenje

S obzirom da je pSB multiorganska bolest, pri liječenju je potreban multidisciplinarni pristup. Multidisciplinarni tim trebao bi se sastojati od imunologa ili reumatologa, oftalmologa, otorinolaringologa, doktora dentalne medicine i obiteljskog liječnika. Glavni prioritet liječenja je nadzirati izvanžlijezdane manifestacije bolesti, kao i umanjiti simptome egzokrinopatije. Europska liga protiv reumatizma (EULAR) objavila je 2019. Godine smjernice za primjenu topikalne i sistemske terapije kod bolesnika s pSB. Prvi potez u ublažavanju simptoma suhoće trebao bi biti primjena topikalne terapije, dok bi kod sustavnih manifestacija trebali djelovati s ciljanom organskom terapijom (11).

Suhoća očiju

Primarni cilj farmakološkog i nefarmakološkog liječenja bolesnika je stimuliranje lučenja žlijezda uz kontrolu upale. Ovisno o kompleksnosti simptoma razlikovat će se i pristup pojedinom bolesniku. Ukoliko bolesnik ima blagu suhoću očiju, treba ga educirati o promjeni pojedinih životnih navika kao što su izbjegavanje vjetrovitih područja, korištenje zaštitnih ili sunčanih naočala, reduciranje ili prestanak korištenja lijekova koji reduciraju proizvodnju suza.

Farmakološko liječenje zasniva se na primjeni umjetnih suza koje se stavljaju po potrebi i oftalmoloških masti koje se stavljaju prije spavanja jer zamute vid (11).

Prema američkoj Agenciji za hranu i lijekove (FDA) umjetne suze kategorizirane su u demulcentne agense odnosno polimere topljive u vodi koji se primjenjuju izravno na površinu oka i na emolijentne agense koji postoje u formi masti ili ulja koji se primjenjuju na vanjsku površinu kapaka. Oba oblika reduciraju osmolaritet površine oka razrjeđivanjem upalnih citokina (3).

Topikalna primjena steroida kod bolesnika s umjerenim ili teškim stupnjem *keratokonjunktivitis sicca* opravdana je zbog postojanja upale, ali i limitirana zbog mogućih nuspojava (katarakta, glaukom) (11).

Isto tako, kao kratkotrajno terapijsko rješenje mogu se propisati i topikalni nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) koji se ne smiju primjenjivati duže od 2-4 tjedna zbog mogućih nuspojava – otapanje rožnice, ulceracije (12).

Suhoća usta

Prije početka ikakve terapije, mora se provesti objektivni test funkcije žlijezda slinovnica, kako bi se utvrdila suhoća usne šupljine. Pri tome nam pomaže test sijalometrije kojim mjerimo nestimulirani (engl. *Unstimulated Whole Saliva*, UWS) i stimulirani (engl. *Stimulated Whole Saliva*, SWS) protok cijele sline. Nakon provedbe testa terapeut razmatra najadekvatniji pristup liječenju. Ukoliko je prisutna blaga disfunkcija slinovnica ($SWS > 0,7$ mL/min) terapijski pristup su nefarmakološke metode, a ukoliko je prisutna umjerena disfunkcija ($SWS = 0,1-0,7$ mL/min), farmakološke. Pri postojanju težeg stupnja disfunkcije ($SWS < 0,1$ mL/min) bolesniku se mogu prepisati preparati umjetne sline (12).

Prvi korak u ublažavanju simptoma suhих usta je ukazati bolesnicima na lokalne faktore koji dodatno isušuju usta, kao što su konzumacija duhana, kave i alkohola. Ukoliko je bolesniku zbog prisutnosti sinusitisa ili rinitisa onemogućeno disanje na nos, simultano je potrebno liječiti i te bolesti. Korisno je i cjelodnevno ispiranje usta tekućinom, konzumiranje dovoljne količine vode, žvakanje bombona ili žvakaćih guma bez šećera koji stimuliraju proizvodnju sline. Klorheksidin koji dolazi u obliku tekućine za ispiranje, gela ili laka, učinkovito je antimikrobno sredstvo te kao takvo pomaže reducirati nastanak karijesa u osoba sa smanjenom sekrecijom sline.

Osim povećane incidencije karijesa, osobe koje boluju od pSB imaju i veći rizik od razvoja oralne kandidijaze. Upravo se zbog toga bolesnicima se mogu prepisati i antimikotička sredstva uz napomenu o pravilnom i redovitom provođenju oralne higijene (13). Pilokarpin i cevimelin agonisti su muskarinskih receptora koji uspješno reduciraju simptome suhoće djelujući kao sekretagogi (13).

Ekstraglandularne manifestacije

Najzastupljeniji simptom koji nepovoljno djeluje na kvalitetu života je umor, za čije se ublažavanje preporuča svakodnevna tjelovježba. Za ublažavanje kožnih i mišičnoskeletnih simptoma koristi se hidrosiklorin (HCQ). Kao što je napisano u Tablici 3., ako je bolesnik rezistentan na liječenje hidrosiklorinom, u terapiju se može uključiti i metotreksat (MTX) koji dovodi do ublažavanja bolova kod artralgijs i artritisa. Ukoliko ni takva kombinacija ne daje rezultate, u terapiju se mogu uključiti kortikosteroidi, lefunomid ili ciklosporin (13).

Primjena MTX (0,2 mg/kg tjedno) rezultirala je poboljšanjem subjektivnih *sicca* simptoma, ali ne i objektivnih parametara (13).

Kao što je prikazano u Tablici 2, rituksimab se može smatrati terapijskom opcijom za kserostomiju kod bolesnika kod kojih su konvencionalne terapije, uključujući sekretagoge, bile nedovoljne (14).

Tablica 2. Biološka terapija za *sicca* simptome i sistemske manifestacije SB. Preuzeto i prilagođeno iz (14).

1. Inhibitori tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) se ne bi trebali koristiti u liječenju *sicca* simptoma kod bolesnika sa pSB.

2. Ukoliko se terapija inhibitora TNF-a koristi za terapiju RA ili druga srodna stanja kod bolesnika sa pSB, liječnici bi trebali pratiti i pripaziti na sljedeće:

- Limfome i ostale malignitete;
- Ozbiljne infekcije, uključujući tuberkulozu (TBC);
- Invazivne gljivične infekcije;
- Reaktivaciju hepatitisa B (HBV);
- Hepatotoksičnost;
- Srčani zastoj;
- Citopeniju.

3. Rituksimab se može smatrati terapijskom opcijom kod bolesnika sa pSB kod kojih su se konvencionalne terapije, uključujući sekretagoge, imunomodulatore i protuupalne lijekove pokazale neučinkovitima.

4. Rituksimab se može smatrati terapijskom opcijom za kserostomiju kod bolesnika sa pSB koji pokazuju određene dokaze o preostaloj salivarnoj proizvodnji, značajnom oštećenju usne šupljine prema procjeni liječnika, i kod kojih su konvencionalne terapije, uključujući sekretagoge, bile nedovoljne.

5. Rituksimab se može smatrati terapijskom opcijom kod odraslih bolesnika sa pSB i bolesnika sa sljedećim sistemskim manifestacijama:

- Krioglobulinemija povezana s vaskulitisom;
- Oticanje parotida;
- Plućne bolesti;
- Upalni artritis;
- Periferna neuropatija.

Skraćenice: TNF, inhibitori tumor nekrotizirajućeg faktora; RA, reumatoidni artritis; TBC, tuberkuloza; HBV, hepatitis B virus; pSB, primarna Sjögrenova bolest

Tablica 3. Preporuke za liječenje upalne muskuloskeletne boli kod bolesnika sa pSB.
Preuzeto i prilagođeno iz (14).

1. Hidroksiklorin (HCQ)

Prva linija obrane kod inflamatorne muskuloskeletne boli kod bolesnika sa pSB.

2. Metotreksat (MTX)

Ukoliko HCQ nije djelotvoran kod liječenja muskuloskeletne boli u pSB, uvođenje MTX-a se može razmotriti.

3. HCQ i MTX

Ukoliko MTX ili HCQ zasebno nisu učinkoviti u liječenju muskuloskeletne boli u pSB, može se razmotriti uvođenje MTX uz HCQ.

4. Kratkotrajna terapija kortikosteroidima

Ukoliko terapija MTX i HCQ-om nije učinkovita u pSB, može se razmotriti kratkotrajna uporaba kortikosteroida (manje od mjesec dana) po manje od 15 mg po danu.

5. Leflunomid

Ukoliko nijedna od terapija u prve četiri stavke nije uspješna, može se razmotriti uporaba leflunomida.

6. Sulfsalazin

Ukoliko nijedna od terapija u prvih pet stavki nije uspješna, može se razmotriti uporaba sulfsalazina.

7. Azatioprin

Ukoliko nijedna od terapija u prvih šest stavki nije uspješna, može se razmotriti uporaba azatioprina.

Ukoliko dođe do značajnog zahvaćanja organa u pSB, bolji izbor u liječenju ekstraglandularnih manifestacija, uključujući i muskuloskeletnu bol je azatioprin.

8. Ciklosporin

Ukoliko nijedna od gore navedenih terapija nije bila uspješna, može se razmotriti uporaba ciklosporina.

Skraćenice: HCQ, hidroksiklorin; MTX, metotreksat; pSB, primarna Sjögrenova bolest.

2. CILJEVI I HIPOTEZA

Glavni cilj istraživanja bio je prikazati komparativan opis kliničkih i laboratorijskih pokazatelja kod bolesnika sa pSB, sSB i bolesnika sa *sicca* simptomima.

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

1. Odrediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa pSB.
2. Odrediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa sSB.
3. Odrediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa *sicca* simptomima.
4. Odrediti najčešće pridružene autoimune bolesti kod bolesnika sa sSB.
5. Odrediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa pSB temeljem dobi.
6. Odrediti kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa pSB temeljem anti-SSA/Ro.
7. Odrediti učestalost bolesnika sa pSB, sSB i *sicca* simptomima temeljem FS.

Hipoteza ovog istraživanja je da bolesnici sa pSB i sSB ne pokazuju iste kliničke i laboratorijske pokazatelje u odnosu na bolesnike sa *sicca* simptomima.

3. MATERIJALI I METODE

Ovo presječno istraživanje provedeno je u Stomatološkoj poliklinici Split, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (studij Dentalne medicine). Istraživanje je započelo s provedbom 30. travnja 2024. godine te je trajalo do 01. srpnja 2024. godine. Za istraživanje je dobivena dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 029-01/24-02/0001; Ur.br.: 2181-198-03-04-24-0045) 29. travnja 2024. godine.

3.1. Opis istraživanja

U istraživanje su bila uključena ukupno 84 pacijenta (76 žena i 8 muškaraca) koji su došli na prvi specijalistički pregled u Ambulantu oralne medicine Stomatološke poliklinike Split zbog prisustva *sicca* simptoma ili bolesnici upućeni od specijaliste kliničkog imunologa/reumatologa zbog abnormalnih laboratorijskih i/ili imunoloških nalaza u razdoblju od lipnja 2019. do srpnja 2024. godine. Dijagnoza pSB i sSB postavljena je prema klasifikacijskim kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) i Europske lige protiv reumatizma (EULAR) iz 2016. godine (10). Pacijenti su podijeljeni u tri skupine:

1. Bolesnici s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom pSB (N=27);
2. Bolesnici s klinički i histopatološki potvrđenom dijagnozom sSB (N=4);
3. Bolesnici sa *sicca* simptomima (N=53).

Isključni kriteriji bili su:

- Bolesnici koji boluju od HCV;
- Bolesnici koji boluju od sarkoidoze;
- Bolesnici koji boluju od AIDS-a;
- Bolesnici koji su u prošlosti bili izloženi zračenju u području glave i vrata;
- Maloljetni ispitanici (< 18 godina);
- Bolesnici koji boluju od amiloidoze;
- Bolesnici koji boluju od GvHD;
- Bolesnici koji boluju od IgG4-RD.

Svi ispitanici su dobrovoljno pristali sudjelovati u istraživanju te su prije potpisivanja informiranog pristanka bili detaljno (pismeno i usmeno) upućeni u protokol i svrhu istraživanja. Istraživanje je provedeno prema principima Helsinške deklaracije (1964) (15).

3.2. Klinički i laboratorijski parametri

Od svih ispitanika uzeti su: medicinska anamneza, demografski podaci, duljina trajanja simptoma do postavljanja konačne dijagnoze (u mjesecima), testovi procjene suhoće očiju [Schirmer test, test vremena pucanja suznog filma (TBUT)], vrijednosti UWS i SWS izražene u ml/min i FS dobiven histopatološkom analizom biopsije malih labijalnih žlijezda slinovnica. Od laboratorijskih nalaza uzeti su: sedimentacija eritrocita (SE), C - reaktivni protein (CRP), reumatoidni faktor (RF), antitijelo na citrulinske proteine (anti-CCP), komponente komplementa C3 i C4, antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA) i serumski vitamin D (< 50 nmol/L – deficit; 50 - < 75 nmol/L – manjak; ≥ 75 nmol/L – adekvatna razina). Procjenu aktivnosti bolesti odredili smo pomoću EULAR objektivnog mjernog instrumenta aktivnosti bolesti (ESSDAI) (16) .

3.3. Instrumenti

3.3.1. ESSDAI

ESSDAI je sistemski indeks aktivnosti bolesti kojim se mjeri aktivnost bolesti kod bolesnika s pSB. Sastoji se od 12 domena koje predstavljaju 12 organskih sustava [kožni, respiratorni, bubrežni, zglobovi, mišićni, središnji živčan sustav (SŽS), PŽS, hematološki, žljezdani, biološki, konstitucijski, limfadenopatijski, plućni] (16). Za svaku od domena, različite kliničke manifestacije klasificirane su prema stupnju aktivnosti, kao što je prikazano u Tablici 4 (17).

Tablica 4. ESSDAI opis i stupanj aktivnosti domena. Preuzeto i prilagođeno iz (17).

Domena	Stupanj aktivnosti	Opis
Bubrežna (5)	Nema = 0	Odsutnost trenutačne aktivne bubrežne uključenosti s proteinurijom, bez hematurije, bez leukociturije, bez acidoze, ili dugotrajna stabilna proteinurija zbog oštećenja
	Nizak= 1	Dokazi blage aktivne bubrežne uključenosti, ograničeni na tubularnu acidozu bez zatajenja bubrega

	Umjeren = 2	Umjereno aktivna bubrežna uključenost, poput tubularne acidoze s zatajenjem bubrega ili uključenosti glomerula s proteinurijom
	Visok = 3	Visoko aktivna bubrežna uključenost, poput uključenosti glomerula s proteinurijom ili hematurijom ili zatajenjem bubrega
Mišićna (6)	Nema = 0	Odsutnost trenutačno aktivnog mišićnog zahvaćanja
Izuzetak slabosti zbog kortikosteroida	Nizak = 1	Blago aktivni miozitis pokazan abnormalnom EMG-om ili biopsijom bez slabosti i povišenim kreatin kinazom
	Umjeren = 2	Umjereno aktivni miozitis dokazan abnormalnom EMG-om ili biopsijom s slabostima ili povišenom razinom kreatin kinaze
	Visok = 3	Visoko aktivni miozitis pokazan abnormalnom EMG-om ili biopsijom s slabostima (deficit $\leq 3/5$) ili povišenom razinom kreatin kinaze
PŽS (5)	Nema = 0	Odsutnost trenutačne aktivne uključenosti PŽS
	Nizak = 1	Blaga aktivna periferna živčana uključenost, poput čiste senzorne aksijalne polineuropatije ili trigeminalna (V) neuralgija
	Umjeren = 2	Umjereno aktivna periferna nervna uključenost prikazana NCS-om, poput aksijalne senzorno-motorne neuropatije s maksimalnim motoričkim deficitom od 4/5
		Izrazito aktivna PNS uključenost prikazana NCS-om, poput aksijalne senzorno-motorne neuropatije s

	Visok = 3	motoričkim deficitom $\leq 3/5$
SŽS(5)	Nema = 0	Odsutnost trenutno aktivne uključenosti CNS-a
	Nizak = 1	Umjereno aktivne značajke CNS-a, poput uključenosti moždanih živaca s centralnog podrijetla, neuritisa optičkog živca ili sindroma sličnog multiple skleroze
	Visok = 3	Visoko aktivne značajke CNS-a, poput cerebralnog vaskulitisa s moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadajem
Hematološka (2)	Nema = 0	Odsustvo autoimune citopenije
	Nizak = 1	Citopenija autoimunog podrijetla s neutropenijom i/ili anemijom i/ili trombocitopenijom
	Umjeren = 2	Citopenija autoimunog podrijetla s neutropenijom i/ili anemijom i/ili trombocitopenijom
	Visok = 3	Citopenija autoimunog podrijetla s neutropenijom i/ili anemijom i/ili trombocitopenijom
Biološka (1)	Nema = 0	Odsustvo bilo koje od sljedećih bioloških karakteristika
	Nizak = 1	Klonska komponenta i/ili hipokomplementemija i/ili hiper-gamaglobulinemija ili visoka razina IgG
	Umjeren = 2	Prisutnost krioglobulinemije i/ili hiper-gamaglobulinemija

Konstitucijska (3) Isključenje vrućice infektivnog podrijetla i dobrovoljnog gubitka tjelesne težine	Nema = 0	Odsustvo simptoma
	Nizak = 1	Blaga ili umjerena vrućica / noćna znojenja i/ili nedobrovoljni gubitak 5 do 10 % tjelesne težine
	Umjeren = 2	Teška vrućica/noćna znojenja i/ili nedobrovoljni gubitak > 10 % tjelesne težine
Limfadenopatijska (4) Isključenje infekcije	Nema = 0	Odsustvo simptoma
	Nizak = 1	Limfadenopatija ≥ 1 cm u bilo kojoj limfnoj regiji ili ≥ 2 cm u ingvinalnoj regiji
	Umjeren = 2	Limfadenopatija ≥ 2 cm u bilo kojoj limfnoj regiji ili ≥ 3 cm u ingvinalnoj regiji, i/ili splenomegalija
	Visok = 3	Trenutni maligni poremećaj proliferacije B-stanica
Žlijezdana (2) Isključenje kamenca ili infekcije	Nema = 0	Odsustvo oticanja žlijezda
	Nizak = 1	Malo oticanje žlijezda s povećanom parotidom (≤ 3 cm), ili ograničeno oticanje submandibularnih ili suznih žlijezda
	Umjeren = 2	Značajno oticanje žlijezda s povećanim parotidom (> 3 cm), ili jako oticanje submandibularnih ili suznih žlijezda
Zglobna (2) Isključenje osteoartritisa	Nema = 0	Odsutnost trenutno aktivnog zglobnog zahvaćanja
	Nizak = 1	Artralgije u rukama, zapešćima, gležnjevima i stopalima praćene jutarnjom ukočenošću (> 30 min)
	Umjeren = 2	1 do 5 (od ukupno 28) sinovitisisa

	Visok = 3	≥ 6 (od ukupno 28) sinovitisa
Kutana (3)	Nema = 0	Odsutnost trenutne aktivne kožne uključenosti
	Nizak= 1	Eritema multiforme
	Umjeren= 2	Ograničeni kožni vaskulitis, uključujući urtikarijski vaskulitis, ili purpura ili subakutni kožni eritematozni lupus
	Visok= 3	Difuzni kožni vaskulitis, uključujući urtikarijski vaskulitis
Plućna (5)	Nema = 0	Odsutnost trenutno aktivne plućne uključenosti
	Nizak = 1	Uporni kašalj ili bronhijalna uključenost bez radiografskih abnormalnosti na radiografiji
	Umjeren= 2	Umjereno aktivna plućna uključenost, poput intersticijske plućne bolesti prikazane HRCT-om s nedostatkom daha tijekom vježbanja (NHYA II)
	Visok= 3	Visoko aktivna plućna uključenost, poput intersticijske plućne bolesti prikazane HRCT-om s nedostatkom daha u mirovanju (NHYA III, IV)

Skraćenice: CK, kreatin kinaza; CNS, središnji živčani sustav; EMG, elektromiografija; NCS, studije rovodljivosti živaca; PNS, periferni živčani sustav; HRCT, visokorezolutna kompjutorizirana tomografija; IgG, imunoglobulin G; NHYA, klasifikacija New York Heart Association

3.4. Statistička obrada

Podaci su uneseni i kodirani u Microsoft Excel proračunsku tablicu, verzija 16,0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD), a statistička analiza provedena je pomoću softvera IBM SPSS Statistics, verzija 23,0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD). Demografski i klinički podaci analizirani su primjenom deskriptivne statistike. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije i postotci, dok su kontinuirane varijable prikazane kao aritmetičke sredine i standardne devijacije (SD) ili medijan i interkvartilni raspon (IQR), ovisno o raspodjeli podataka. Usporedba kontinuiranih podataka između dviju skupina provedena je Mann-Whitney U testom za neparametrijske podatke, odnosno Studentovim t-testom za parametrijske podatke. Usporedbe kategorijskih varijabli između skupina izvršene su hi-kvadrat testom, a u slučajevima kada je više od 20,0 % očekivanih frekvencija u ćelijama bilo manje od 5, korišten je Fisherov egzaktni test. Statistička značajnost postavljena je na razinu $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju sudjelovala su 84 pacijenta: 31 (36,9 %) pacijentu dijagnosticirana je SB, od kojih 27 s dijagnozom pSB, a 4 sa sSB. 53 pacijenta (63,1 %) nisu zadovoljila ACR/EULAR klasifikacijske kriterije za SB te su klasificirani kao nSB grupa. Od ukupnog broja ispitanika (N=84), 90,5 % (N=76) bile su žene, a 9,5 % (N=8) muškarci. Kod pacijenata s pSB (N=27) 92,6 % bile su žene, kod nSB pacijenata 88,7 %, a kod pacijenata sa sSB sve su bile žene. Nije postojala statistički značajna razlika s obzirom na dob i spol između tri skupine ispitanika (pSB, nSB, sSB) ($P = 0,104$, $P = 0,710$). Nije utvrđena statistički značajna razlika u duljini trajanja simptoma kod pacijenata s pSB, nSB i sSB, iako su simptomi najdulje trajali kod sSB pacijenata (prosječna duljina trajanja simptoma bila je 36 mjeseci). Najveći broj pacijenata sa simptomima suhih usta i očiju nalazio se kod nSB pacijenata. nSB pacijenti su imali statistički značajno veće ukupne vrijednosti UWS i SWS u odnosu na pSB i sSB pacijente ($P < 0,001$; $P < 0,001$). Pacijenti sa pSB i sSB imali su statistički značajno više vrijednosti ANA u odnosu na nSB ($P = 0,005$). Pacijenti sa pSB imali su statistički značajno više vrijednosti anti-SSA/Ro60, anti-SSA/Ro52, anti-SSB u odnosu na nSB ($P = 0,002$; $P = 0,003$; $P = 0,005$). Najveći postotak ispitanika s abnormalnim vrijednostima Schirmer testa bio je u pSB skupini (63,0 %). Postojala je statistički značajna razlika u postotku pozitivnog RF kod pacijenata sa pSB u odnosu na nSB (44,4 % naspram 4,8 %, $P = 0,019$). Pacijenti sa pSB imali su niže srednje vrijednosti serumskog vitamina D u odnosu na nSB ($57,8 \pm 20,4$ naspram $70,6 \pm 18,3$, $P = 0,259$) (Tablica 5).

Tablica 5. Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata sa pSB, sa *sicca* simptomima (nSB) i sa sSB.

Varijable	pSB (N=27)	nSB (N=53)	sSB (N=4)	P vrijednost*
Dob (godine)	69,0 (55,0-76,0)	63,0 (49,5-70,0)	70,5 (67,0-74,8)	0,104 [†]
Omjer spolova (M:Ž)	1:12,5	1:7,8	0	0,710 [‡]
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	12,0 (7,0-36,0)	10,0 (3,0-30,0)	36,0 (12,8-90,0)	0,164 [†]
Simptomi suhих očiju	19 (70,4)	30 (56,6)	3 (75,0)	0,232 [§]
Simptomi suhих уста	23 (85,2)	41 (77,4)	4 (100,0)	0,408 [§]
UWS (ml/min)	0,0 (0,0-0,0)	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)	<0,001 [†]
SWS (ml/min)	0,1 (0,0-0,2)	0,2 (0,1-0,4)	0,0 (0,1-0,2)	<0,001 [†]
ANA	15 (57,7)	13 (25,5)	2 (50,0)	0,005 [§]
N=26, N=51, N=4				
SSA/Ro60	8 (29,6)	2 (3,8)	0	0,002 [‡]
SSA/Ro52	10 (37,0)	5 (9,4)	0	0,003 [§]
SSB	6 (22,2)	1 (1,9)	0	0,005 [‡]
Schirmer test	17 (63,0)	30 (56,6)	1 (25,0)	0,585 [§]
TBUT	6 (60,0)	14 (58,3)	2 (100,0)	1,000 [‡]
N=10, N=24, N=2				
ESSDAI	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,5-1,0)	0,026 [†]
C3	1 (12,5)	0	0	-
N=8, N=17, N=1				
C4	0	0	1 (100,0)	-
N=8, N=17, N=1				
RF	4 (44,4)	1 (4,8)	0	0,019 [‡]
N=9, N=21, N=1				
CRP	1 (11,1)	0	1 (100,0)	-
N=9, N=16, N=1				
Anti-CCP	0	0	0	-
N=9, N=20, N=1				
SE	2 (25,0)	0	1 (100,0)	-
N=8, N=10, N=1				
Vitamin D	57,8±20,4	70,6±18,3	-	0,259 ^l
N=5, N=14, N=0				
<50	2 (40,0)	2 (14,3)	-	-

50 - <75	2 (40,0)	5 (35,7)	-	-
≥75	1 (20,0)	7 (50,0)	-	-

Podaci su prikazani kao frekvencija (%), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon); *zbog veličine poduzorka analiza je provedena za pSB i nSB; †Mann-Whitney U test; ‡Fisherov egzaktni test; §Hi-kvadrat test; †Studentov t-test

Skraćenice: ANA, antinuklearna antitijela; SSA/Ro60, SSA/Ro52, antitijela na Ro-SSA sustav; SSB, antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene; TBUT, *test* vremena pucanja suznog filma; RF, reumatoidni faktor; UWS, nestimulirani protok cijele slinje; SWS, stimulirani protok cijele slinje; pSB, primarna Sjögrenova bolest; nSB, pacijenti sa sicca simptomima; sSB, sekundarna Sjögrenova bolest; M, muškarci; Ž, žene; ESSDAI, objektivni mjerni instrument aktivnosti bolesti; C3, sustav komplementa; C4, komponenta sustava komplementa; CRP, C reaktivni protein; Anti - CCP, antitijela na citrulinske proteine; SE, sedimentacija eritrocita; FS, žarišni zbir.

Od ukupnog broja nSB pacijenata, 50 pacijenata imalo je FS < 1 (94,3 %), dva su imala FS = 1 - < 2 (3,8 %), a preostali jedan imao je FS = 2 - <3 (1,9 %). Najveći broj pacijenata s FS ≥ 1 bio je iz grupe pacijenata s pSB, što je statistički značajna razlika u odnosu na nSB pacijente (74,1 % naspram 5,7 %, $P < 0,001$) (Tablica 6).

Tablica 6. Učestalost pacijenata sa pSB, sa *sicca* simptomima (nSB) i sSB na temelju FS prema Chisholm Mason kriterijima za FS.

Varijable	pSB (N=27)	nSB (N=53)	sSB (N=4)	P vrijednost *
FS < 1	7 (25,9)	50 (94,3)	2 (50,0)	-
FS 1 - < 2	15 (55,6)	2 (3,8)	1 (25,0)	-
FS 2 - < 3	5 (18,5)	1 (1,9)	1 (25,0)	-
FS 3 - < 4	0	0	0	-
FS = 4	0	0	0	-
Medijan (IQR)	1.0 (0,8-1,8)	0.0 (0,0-0,0)	1.0 (0,2-1,8)	<0.001 [†]
FS ≥ 1	20 (74,1)	3 (5,7)	2 (50,0)	<0.001 [‡]

Podaci su prikazani kao frekvencija (%) ili medijan (interkvartilni raspon); *zbog veličine poduzorka analiza je provedena za pSB i nSB; †Mann-Whitney U test; ‡Hi-kvadrat test
Skraćenice: FS, žarišni zbir; IQR, interkvartilni raspon; pSB, primarna Sjögrenova bolest; nSB, pacijenti sa sicca simptomima; sSB, sekundarna Sjögrenova bolest.

Pacijente s pSB podijelili smo s obzirom na dob u tri skupine. Prva skupina bili su pacijenti mlađi od 40 godina u kojoj su bile tri pacijentice, prosječne dobi od $32,7 \pm 5,1$ godina. U drugoj skupini nalazili su se pacijenti od 40 – 64 godine i u njoj se nalazilo devet žena prosječne dobi $55,2 \pm 7,6$ godina. U trećoj skupini nalazili su se pacijenti stariji od 65 godina, kojih je bilo 15 (2 muškarca i 13 žena), s prosječnom dobi $75,4 \pm 5,1$ godina. Duljina trajanja simptoma bila je najduža kod pacijenata u dobi od 40 - 64 godine, s prosječnim trajanjem simptoma od 36 mjeseci ($P = 0,028$). Najveći broj pacijenata sa simptomima suhih očiju i suhih usta bili su u dobi od 40 - 64 godine ($P = 0,022$, $P = 0,266$). ANA je bila pozitivna kod jednakog broja pSB pacijenata u sve tri dobne skupine ($P = 1,000$). Anti-SSA/Ro60, anti-SSA/Ro52 i anti-SSB bila su najzastupljenija u dobnoj skupini mlađoj od 40 godina ($P = 0,635$; $P = 0,412$; $P = 1,000$). Srednja serumska vrijednost vitamina D pokazivala je niže vrijednosti u dobnim skupinama 40 – 64 i ≥ 65 godina (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata sa pSB s obzirom na dobne skupine.

Varijable	<40 (N=3)	40 – 64 (N=9)	≥ 65 (N=15)	P vrijednost*
Dob (godine)	32,7 \pm 5,1	55,2 \pm 7,6	75,4 \pm 5,1	<0,001 [†]
Omjer spolova (M:Ž)	0	0	1:6,5	-
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	18,0(12,0-24,0)	36,0(10,5- 126,0)	9,0 (3,0-24,0)	0,028 [‡]
Simptomi suhih očiju	2 (66,7)	9 (100,0)	8 (53,3)	0,022 [§]
Simptomi suhih usta	2 (66,7)	9 (100,0)	12 (80,0)	0,266 [§]
UWS (ml/min)	0,1 (0,0-0,3)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,129 [‡]
SWS (ml/min)	0,2 (0,2-0,3)	0,1 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,851 [‡]
ANA	2 (66,7)	5 (62,5)	8 (53,3)	1,000 [§]
N=3, N=8, N=15				
SSA/Ro60	2 (66,7)	3 (33,3)	3 (20,0)	0,635 [§]
SSA/Ro52	2 (66,7)	4 (44,4)	4 (26,7)	0,412 [§]
SSB	3 (100,0)	1 (11,1)	2 (13,3)	1,000 [§]
Schirmerov test	2 (66,7)	6 (66,7)	9 (60,0)	1,000 [§]
TBUT	1 (100,0)	2 (66,7)	3 (50,0)	1,000 [§]
N=1, N=3, N=6				
ESSDAI	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-0,1)	0,080 [‡]

C3	0	0	1 (33,3)	-
N=2, N=3, N=3				
C4	0	0	0	-
N=2, N=3, N=3				
RF	2 (66,7)	2 (66,7)	0	0,400 [§]
N=3, N=3, N=3				
CRP	0	1 (33,3)	0	-
N=2, N=3, N=4				
Anti-CCP	0	0	0	-
N=3, N=3, N=3				
SE	0	1 (100,0)	1 (20,0)	-
N=2, N=1, N=5				
Vitamin D	74,0±14,4	48,5±24,0	44,0	-
N=2, N=2, N=1				
<50	0	1 (50,0)	1 (100,0)	-
50 - <75	1 (50,0)	1 (50,0)	0	-
≥75	1 (50,0)	0	0	-

Podaci su prikazani kao frekvencija (%), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon); *zbog veličine poduzorka analiza je provedena za dobne skupine 40 - 64 i ≥ 65; †Studentov t-test; ‡Mann-Whitney U test; §Fisherov egzaktni test . Skraćenice: ANA, antinuklearna antitijela; SSA/Ro60, SSA/Ro52, antitijela na Ro-SSA sustav; SSB, antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene; TBUT, test vremena pucanja suznog filma; RF, reumatoidni faktor; UWS, nestimulirani protok cijele slinje; SWS, stimulirani protok cijele slinje; pSB, primarna Sjögrenova bolest; M, muškarci; Ž, žene; ESSDAI, objektivni mjerni instrument aktivnosti bolesti; C3, sustav komplementa; C4, komponenta sustava komplementa; CRP, C reaktivni protein; Anti – CCP, antitijela na citrulinske proteine; SE, sedimentacija eritrocita; FS, žarišni zbir.

Učestalost FS kod pacijenata sa pSB provedena je s obzirom na tri dobne skupine (< 40, 40 – 64, ≥ 65). Od ukupnog broja pacijenata koji se nalaze u dobnoj skupini starijoj od 65 godina, 12 je imalo FS = 1 - < 2 (80,0 %), dvoje FS = 2 - < 3 (13,3 %), a samo jedan pacijent imao je FS < 1 (6,7 %). Skupina kojoj su pripadali pacijenti u dobi od 65 ili više godina imala je statistički značajno veći broj pacijenata s FS ≥ 1 od preostale dvije skupine ($P = 0,047$) (Tablica 8).

Tablica 8. Učestalost pacijenata sa pSB na temelju FS prema Chisholm Mason kriterijima za FS s obzirom na dobne skupine.

Varijable	< 40 (N=3)	40 – 64 (N=9)	≥ 65 (N=15)	<i>P</i> vrijednost *
FS < 1	2 (66,7)	4 (44,4)	1 (6,7)	-
FS 1 - < 2	1 (33,3)	2 (22,2)	12 (80,0)	-
FS 2 - < 3	0	3 (33,3)	2 (13,3)	-
FS 3 - < 4	0	0	0	-
FS = 4	0	0	0	-
AS±SD	0,8±0,9	1,1±1,0	1,2±0,5	0,766 [†]
FS ≥ 1	1 (33,3)	5 (55,5)	14 (93,3)	0,047 [‡]

Podaci su prikazani kao frekvencija (%) ili aritmetička sredina ± standardna devijacija; *zbog veličine poduzorka analiza je provedena za dobne skupine 40 - 64 i ≥ 65; [†]Studentov t-test; [‡]Fisherov egzaktni test

Skraćenice: FS, žarišni zbir; AS ± SD , aritmetička sredina ± standardna devijacija; pSB, primarna Sjögrenova bolest.

U istraživanje je bilo uključeno 8 pacijenata s pSB koji su bili pozitivni na SSA/Ro60 (1 muškarac i 7 žena) i 19 pacijenata s pSB koji su bili negativni na anti-SSA/Ro60 (1 muškarac i 18 žena). Statistički je značajno veći broj pacijenata koji su pozitivni na anti-SSA/Ro52 i anti-SSB u skupini pacijenata koji su pozitivni na anti-SSA/Ro60 od onih pacijenata koji su anti-SSARo60 negativni ($P < 0,001$; $P = 0,004$). Anti-SSA/Ro60 pozitivni pSB pacijenti imali su statistički značajno više vrijednosti RF u odnosu na anti-SSA/Ro60 negativne pSB pacijente ($P = 0,048$). Anti-SSA/Ro60 pozitivni pSB pacijenti imali su niže srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na anti-SSA/Ro60 negativne pSB pacijente (47,7 naspram 64,5) (Tablica 9).

Tablica 9. Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata sa pSB prema rezultatima pozitivnosti na anti-SSA/Ro60 i negativnosti na anti-SSA/Ro60.

Varijable	SSA/Ro60 pozitivan (N=8)	SSA/Ro60 negativan (N=19)	P vrijednost
Dob (godine)	53,5±18,0	68,3±12,8	0,061*
Omjer spolova (M:Ž)	1:7	1:18	-
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	10,5 (4,5-22,5)	12,0 (7,0-36,0)	0,481 [†]
Simptomi suhих očiju	5 (62,5)	14 (73,7)	0,658 [‡]
Simptomi suhих уста	6 (75,0)	17 (89,5)	0,558 [‡]
UWS (ml/min)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,979 [†]
SWS (ml/min)	0,1 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,360 [†]
ANA	7 (87,5)	8 (44,4)	0,084 [‡]
N=8, N=18			
SSA/Ro52	7 (87,5)	3 (15,8)	<0,001 [‡]
SSB	5 (62,5)	1 (5,3)	0,004 [‡]
Schirmer test	5 (62,5)	12 (63,2)	1,000 [‡]
TBUT	2 (100,0)	4 (50,0)	-
N=2, N=8			
ESSDAI	1,0 (0,0-1,8)	0,0 (0,0-0,1)	0,180 [†]
C3	0	1 (16,7)	-
N=2, N=6			
C4	0	0	-
N=2, N=6			
RF	3 (100,0)	1 (16,7)	0,048 [‡]
N=3, N=6			

CRP	0	1 (16,7)	-
N=3, N=6			
Anti-CCP	0	0	-
N=3, N=6			
SE	0	2 (28,6)	-
N=1, N=7			
Vitamin D	47,7±22,8	64,5±20,1	-
N=2, N=3			
<50	1 (50,0)	1 (33,3)	-
50 - <75	1 (50,0)	1 (33,3)	-
≥75	0	1 (33,3)	-
FS	1,0±0,8	1,2±0,7	0,575*
FS ≥ 1	4 (50,0)	16 (84,2)	0,145‡

Podaci su prikazani kao frekvencija (%), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon); *Studentov t-test; †Mann-Whitney U test; ‡Fisherov egzaktni test

Skraćenice: ANA, antinuklearna antitijela; SSA/Ro60, SSA/Ro52, antitijela na Ro-SSA sustav; SSB, antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene; TBUT, test vremena pucanja suznog filma; RF, reumatoidni faktor; UWS, nestimulirani protok cijele sline; SWS, stimulirani protok cijele sline; pSB, primarna Sjögrenova bolest; M, muškarci; Ž, žene; ESSDAI, objektivni mjerni instrument aktivnosti bolesti; C3, sustav komplementa; C4, komponenta sustava komplementa; CRP, C reaktivni protein; Anti – CCP, antitijela na citrulinske proteine; SE, sedimentacija eritrocita; FS, žarišni zbir.

U istraživanje je bilo uključeno 10 pacijenata s pSB koji su pozitivni na anti-SSA/Ro52 (1 muškarac i 9 žena) i 17 pacijenata s pSB koji su negativni na anti-SSA/Ro52 (1 muškarac i 16 žena). ANA, anti-SSA/Ro60, anti-SSB i RF pokazali su statistički značajno više vrijednosti kod anti-SSA/Ro52 pozitivnih pSB pacijenata u odnosu na anti-SSA/Ro52 negativne ($P = 0,036$; $P < 0,001$; $P = 0,015$; $P = 0,048$). Anti-SSA/Ro52 pozitivni pSB pacijenti imali su niže srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na anti-SSA/Ro52 negativne pSB pacijente (47,7 naspram 64,5) (Tablica 10).

Tablica 10. Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata sa pSB prema rezultatima pozitivnosti na anti-SSA/Ro52 i negativnosti na anti-SSA/Ro52.

Varijable	SSA/Ro52 pozitivan (N=10)	SSA/Ro52 negativan (N=17)	P vrijednost
Dob (godine)	56,0±17,0	68,6±13,5	0,062*
Omjer spolova (M:Ž)	1:9	1:16	-
Duljina trajanja simptoma (mjeseci)	15,0 (7,5-60,0)	12,0 (7,0-36,0)	0,639 [†]
Simptomi suhих očiju	7 (70,0)	12 (70,6)	1,000 [‡]
Simptomi suhих уста	8 (80,0)	15 (88,2)	0,613 [‡]
UWS (ml/min)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,1)	0,386 [†]
SWS (ml/min)	0,1 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,570 [†]
ANA	8 (88,9)	7 (41,2)	0,036 [‡]
N=9, N=17			
SSA/Ro60	7 (70,0)	1 (5,9)	<0,001 [‡]
SSB	5 (50,0)	1 (5,9)	0,015 [‡]
Schirmer test	5 (50,0)	12 (70,6)	0,415 [‡]
TBUT	1 (33,3)	5 (71,4)	0,500 [‡]
N=3, N=7			
ESSDAI	0,5 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-1,0)	0,473 [†]
C3	0	1 (20,0)	-
N=3, N=5			
C4	0	0	-
N=3, N=5			
RF	4 (80,0)	0	0,048 [‡]
N=5, N=4			
CRP	0	1 (16,7)	-
N=3, N=6			

Anti-CCP	0	0	-
N=5, N=4			
SE	1 (50,0)	1 (16,7)	-
N=2, N=6			
Vitamin D	47,7±22,8	64,5±20,1	-
N=2, N=3			
<50	1 (50,0)	1 (33,3)	-
50 - <75	1 (50,0)	1 (33,3)	-
≥75	0	1 (33,3)	-
FS	1,3±0,9	1,0±0,6	0,477*
FS ≥ 1	6 (60,0)	14 (82,4)	0,365 [‡]

Podaci su prikazani kao frekvencija (%), aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon); *Studentov t-test; †Mann-Whitney U test; ‡Fisherov egzakti test

Skraćenice: ANA, antinuklearna antitijela; SSA/Ro60, SSA/Ro52, antitijela na Ro-SSA sustav; SSB, antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene; TBUT; test vremena pucanja suznog filma, RF, reumatoidni faktor; UWS, nestimulirani protok cijele sline; SWS, stimulirani protok cijele sline; pSB, primarna Sjögrenova bolest; M, muškarci; Ž, žene; ESSDAI, objektivni mjerni instrument aktivnosti bolesti; C3, sustav komplementa; C4, komponenta sustava komplementa; CRP, C reaktivni protein; Anti - CCP, antitijela na citrulinske proteine; SE, sedimentacija eritrocita; FS, žarišni zbir.

5. RASPRAVA

Dobiveni rezultati govore u prilog hipotezi tj. da pacijenti sa pSB i sSB ne pokazuju iste kliničke i laboratorijske parametre u odnosu na nSB pacijente. Na temelju rezultata ovog istraživanja može se utvrditi kako su anti-SSA/Ro60 i anti-SSA/Ro52 pozitivni pacijenti imali statistički značajno veću učestalost pozitivnog RF u odnosu na anti-SSA/Ro60 i anti-SSARo52 negativne pacijente ($P = 0,048$; $P = 0,048$).

Slične rezultate dobili su de Oliveira i sur. koji su u istraživanju opisali i usporedili kliničke, demografske, serološke i histopatološke podatke pacijenata sa pSB, sSB i nSB. Studija se sastojala se od 676 ispitanika, od kojih je 510 uključeno u istraživanje. 198 pacijenata klasificirani su kao pacijenti s pSB, 149 kao pacijenti sa sSB, te 163 kao nSB pacijenti. Istraživanje je provedeno na području Brazila u periodu od 2012. do 2020. godine. Anti-SSA pozitivni bolesnici bili su mlađi i imali su veći indeks aktivnosti bolesti u odnosu na SSA negativne bolesnike ($P = 0,012$; $P = 0,020$). Također, RF i ANA bili su statistički značajno više prisutni (pozitivni) kod anti-SSA pozitivnih pSB bolesnika u odnosu na negativne ($P < 0,0001$; $P < 0,0001$). Uspoređivanjem pSB pacijenata po dobnim skupinama ustanovili su da su anti-SSA/Ro i anti-SSB/La bila statistički značajno više zastupljena u dobnim skupinama < 35 i $35 - 64$ u odnosu na dobnu skupinu ≥ 65 godina ($P = 0,031$; $P = 0,014$). Abnormalne vrijednosti Schirmer testa bile su zastupljenije u skupinama $35 - 60$ i ≥ 65 godina u odnosu na dobnu skupinu < 35 ($P = 0,035$). Utvrđeno je da su pozitivni laboratorijski testovi bili učestaliji kod mlađih pSB pacijenata. Anti-SSA pokazao se relevantniji dijagnostički marker za SB nego Anti-SSB (18).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je $FS \geq 1$ bio najučestaliji kod pacijenata s pSB (74,1 %, $P < 0,0001$) te kod pSB pacijenata starijih od 65 godina (93,3 %, $P = 0,047$). Ta razlika bila je statistički značajna u odnosu na sSB i nSB pacijente i podudara se s rezultatima istraživanja de Oliveira i sur. (18). Nadalje, također je utvrđeno kako su simptomi suhih očiju bili učestaliji u pSB pacijenata u dobnj skupini $40 - 64$ godine u odnosu na preostale dvije dobne skupine (100,0 %, $P = 0,022$).

Robbins i sur. u svom radu navode da će Ro60 i Ro52 pozitivni pacijenti najvjerojatnije razviti pSB, dok Ro52 pozitivni, a Ro60 negativni neće. Također, navode statistički značajnu povezanost prisutnosti izolirane anti-SSA/Ro52 pozitivnosti s primarnim miozitisom i SSc (19). U ovom istraživanju nismo promatrali tu korelaciju iz razloga što su pacijenti bili ambulantni koji su imali manje izražene sustavne manifestacije bolesti. Također, naše istraživanje je bilo presječno.

Nadalje, utvrđeno je kako su pacijenti s pSB imali statistički značajno veću učestalost pozitivnog nalaza anti-SSA/Ro60 (29,6 % vs. 0,0 %, $P = 0,002$), anti-SSA/Ro52 (37,0 % vs. 0,0 %, $P = 0,003$) i anti-SSB antitijela (22,0 % vs. 0,0 %; $P = 0,005$) od onih sa sSB, što se podudara s rezultatima istraživanja Hernández-Molina i sur. (20).

Istraživanje Hernández-Molina i sur. obuhvaćalo je 50 ispitanika s pSB i 300 s ostalim bolestima vezivnog tkiva (100 SLE, 100 RA, 100 SSc) koji su bili odabrani nasumično iz njihova registra pacijenata. Klasifikacijski kriteriji AECG korišteni su za postavljanje dijagnoze pSB. Pacijenti s pSB imali su visoku učestalost suhih usta (92,0 % vs. 84,0 %; $P = 0,02$), povećanje parotide (56,0 % vs. 9,2 %; $P < 0,001$) i pozitivan nalaz anti-SSA/Ro i anti-SSB/La antitijela (82,0 % vs. 41,0 %; $P < 0,001$) od onih sa sSB. Raynaudov fenomen bio je češći u bolesnika sa sSB (16,0 % vs. 41,0 %; $P < 0,001$) (20).

U ovom istraživanju utvrđeno je da simptom suhih očiju kod pSB pacijenata ima teži klinički tijek u usporedbi s nSB pacijentima (70,4 % kod pSB vs. 56,6 % kod nSB) (1).

Ovakav rezultat u svom istraživanju su dobili Manfrè i sur. koji su u svom istraživanju proveli pretragu Medline baze članaka na engleskom jeziku objavljenih u PubMed bazi od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2019. U analizi prospektivne multicentrične španjolske kohorte koju je činilo više od 400 pacijenata s pSB, njih 94,0 % se žalilo na simptome suhoće očiju ili usta pri dijagnozi, dok je kod 30,0 % pacijenata zabilježeno jednostrano ili obostrano povećanje parotidne žlijezde. Suhoća oka kod pSB pacijenata ima teži klinički tijek u usporedbi s nSB pacijentima.

Rezultati ovog rada ukazuju da je veći postotak pSB pacijenata imao patološke rezultate Schirmer testa (63,0 % kod pSB vs. 56,6 % kod nSB) i TBUT (60,0 % kod pSB vs. 58,3 % kod nSB) u odnosu na nSB pacijente, međutim ti rezultati nisu bili statistički značajni. To bi se moglo objasniti malim uzorkom korištenim u istraživanju te visokom prevalencijom suhoće usne šupljine i očiju u općoj populaciji koja je uzrokovana drugim čimbenicima.

Ovakvi rezultati su slični onima Yoona i sur. koji su proveli presječnu studiju u kojoj su evaluirali 91 pSB pacijenta (dijagnosticirani prema kriterijima ACR iz 2012. godine) i 55 nSB pacijenata. Markeri oštećenja oka, uključujući TBUT i Schirmer test bili su značajno lošiji kod pSB pacijenata (21).

Rezultati ovog istraživanja moraju se uzeti s oprezom jer je korišteni uzorak prigodan na način da su sudionici prikupljeni iz dostupnih medicinskih kartona ordinacije u Splitu (ambulantni pacijenti). S obzirom na navedeno, napravljena je neka vrsta selekcije. Nadalje, korišten je mali uzorak sudionika (N=84) te u tri promatrane grupe broj sudionika nije bio ujednačen. Stoga se razlika u simptomima i drugim promatranim parametrima mora uzeti s oprezom. Osim problema s brojem i ujednačavanjem sudionika, prisutan je problem omjera spolova na način da je u istraživanju sudjelovalo samo osam osoba muškog spola. Buduće studije trebale bi biti longitudinalne kontrolirane kliničke studije kako bi mogli pratiti tijek simptoma i promatranih parametara kroz godine kao i mogući razvoj maligniteta. Potrebno je uključiti sve centre kako bi se dobila potpuna klinička slika bolesti u RH.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata istraživanja možemo izvesti sljedeće zaključke:

1. PSB i sSB pacijenti imali su statistički značajno niže vrijednosti UWS i SWS, statistički značajno veću zastupljenost ANA (dva puta), statistički značajno veći indeks aktivnosti bolesti i statistički značajno zastupljen $FS \geq 1$ u odnosu na nSB;
2. PSB pacijenti imali su statistički značajno veću zastupljenost anti-SSA/Ro60, anti-SSA/Ro52, anti-SSB i RF u odnosu na nSB;
3. PSB pacijenti imali su niže srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na nSB;
4. Najčešća pridružena autoimuna bolest kod sSB bio je RA;
5. PSB pacijenti u dobi 40 – 64 godine imali su statistički značajno dulje trajanje simptoma i statistički značajno više zastupljen simptom suhих očiju u odnosu na pSB pacijente u preostale dvije dobne skupine;
6. PSB pacijenti u dobi < 40 godina imali su više srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na pSB pacijente u preostale dvije dobne skupine;
7. $FS \geq 1$ bio je statistički značajno više zastupljen u skupini pSB pacijenata ≥ 65 godina u odnosu na preostale dvije dobne skupine;
8. Anti-SSA/Ro52, anti-SSB i RF bili su statistički značajno više zastupljeni kod anti-SSA/Ro60 pSB pozitivnih pacijenata u odnosu na anti-SSA/Ro60 negativne pSB pacijente;
9. Anti-SSA/Ro60 pozitivni pSB pacijenti imali su niže srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na anti-SSA/Ro60 pSB negativne pacijente;
10. ANA, anti-SSA/Ro60, anti-SSB i RF bili su statistički značajno više zastupljeni kod anti-SSA/Ro52 pSB pozitivnih pacijenata u odnosu na anti-SSA/Ro52 negativne pSB pacijente;
11. Anti-SSA/Ro52 pozitivni pSB pacijenti imali su niže srednje serumske vrijednosti vitamina D u odnosu na anti-SSA/Ro52 pSB negativne pacijente.

7. LITERATURA

1. Valeria Manfrè 1, Giacomo Cafaro, Ilenia Riccucci, Alen Zabotti, Carlo Perricone, Hendrika Bootsma i sur. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. 2020;38:10-22.
2. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review. Eur J Pharm Sci. 2022;175:106206.
3. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. Surv Ophthalmol. 2020;65:119-32.
4. Harini Bagavanta, Aleksandra Michrowskaa, Umesh S. Deshmukha. The NZB/W F1 mouse model for Sjögren's syndrome: a historical perspective and lessons learned. Autoimmun Rev. 2020;19:102686.
5. Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. Open Access Rheumatol. 2019;11:33-45.
6. 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.
7. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14:E325-30.
8. Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević-Boras V, Biočina Lukenda D i sur.: Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
9. de Azevedo BB, Bussoloti Filho I. Avaliação da sialometria e biópsia de glândula salivar menor na classificação de pacientes com Síndrome de Sjögren [Evaluation of sialometry and minor salivary gland biopsy in classification of Sjögren's Syndrome patients]. Braz J Otorhinolaryngol. 2005;71:346-54.
10. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:980-1002.
11. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G i sur. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. Clin Exp Med. 2022;22:9-25.

12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T i sur. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3-18.
13. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2066-74.
14. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R i sur. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:517-27.
15. World Health Organization. World Medical Association Declaration of Helsinki. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:373-4.
16. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E i sur. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103-9.
17. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1:e000022.
18. de Oliveira FR, Motta ACF, Módulo CM, Garcia DM, Chiorini JA, Louzada-Junior P i sur. Clinical and laboratory evaluation of sicca complaints: distinctive aspects of primary, secondary and non-Sjogren syndrome. *Adv Rheumatol*. 2022;62:23.
19. Robbins A, Hentzien M, Toquet S, Didier K, Servettaz A, Pham BN i sur. Diagnostic utility of separate Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 antibody detection in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2019;10:444.
20. Hernández-Molina G, Avila-Casado C, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, Calderillo ML, Marroquín V i sur. Similarities and differences between primary and secondary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2010;37:800-8.
21. Yoon HJ, Choi W, Yang JM, Ji YS, Lee SS, Yoon KC. Characteristics of dry eye in patients with pre-existing Sjögren's syndrome according to the revised 2016 ACR-EULAR classification criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14641.

8. SAŽETAK

Naslov: Klinički i laboratorijski pokazatelji kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom Sjögrenovom bolešću i bolesnika sa *sicca* simptomima: presječno istraživanje jednog centra.

Cilj: Glavni cilj istraživanja bio je prikazati komparativan opis kliničkih i laboratorijskih pokazatelja kod bolesnika sa pSB, sSB i bolesnika sa *sicca* simptomima. Specifični ciljevi istraživanja bili su: odrediti najčešće pridružene autoimune bolesti kod bolesnika sa sSB; odrediti demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike kod bolesnika sa pSB temeljem dobi i anti-SSA; odrediti učestalost bolesnika sa pSB, sSB i *sicca* simptomima temeljem FS.

Materijali i metode: Istraživanje je uključivalo 84 pacijenta, od kojih je 76 žena i 8 muškaraca. Od ukupno 84 pacijenta, 27 ih je bilo s dijagnozom pSB, 4 s dijagnozom sSB, a ostalih 53 imali su *sicca* simptome. Od svih ispitanika uzeti su: medicinska anamneza, demografski podaci, duljina trajanja simptoma (u mjesecima), testovi procjene suhoće očiju (Schirmer test, TBUT), UWS i SWS (ml/min) i FS. Od laboratorijskih nalaza uzeti su: SE, CRP, RF, anti-CCP, C3 i C4, ANA, ENA i serumski vitamin D. Procjenu aktivnosti bolesti odredili smo pomoću EULAR objektivnog mjernog instrumenta aktivnosti bolesti (EESDAI).

Rezultati: PSB i sSB pacijenti imali su statistički značajno niže vrijednosti UWS i SWS u odnosu na nSB ($P < 0,001$, $P < 0,001$). PSB i sSB pacijenti imali su statistički značajno veću zastupljenost ANA u odnosu na nSB ($P = 0.005$), kao i veći indeks aktivnosti bolesti (EESDAI) u odnosu na nSB ($P = 0.026$). PSB pacijenti imali su statistički značajno veću zastupljenost anti-SSA/Ro60 (29,6 % vs. 3,8 %, $P = 0,002$), anti-SSA/Ro52 (37,0 % vs. 9,4 %, $P = 0,003$) i anti-SSB (22,2 % vs. 1,9 %, $P = 0,005$). $FS \geq 1$ bio je statistički značajno više zastupljen kod pSB i sSB pacijenata u odnosu na nSB ($P < 0,001$).

Zaključak: Bolesnici sa pSB i sSB pokazali su različite kliničke i laboratorijske parametre u odnosu na pacijente sa *sicca* simptomima. Evaluacija usne šupljine (UWS i SWS) i histopatološka analiza biopsije malih labijalnih žlijezda slinovnica (izračun FS) pokazali su se vrijednim i nezamjenjivim dijagnostičkim alatima za dijagnozu SB.

9. SUMMARY

Title: Clinical and Laboratory Indicators in Patients with Primary and Secondary Sjögren's Disease and in Patients with *Sicca* Symptoms: A Single-Center, Cross-Sectional Study

Objectives: The main objective of the study was to present a comparative description of clinical and laboratory indicators in patients with primary Sjögren's disease (pSD), secondary Sjögren's disease (sSD) and patients with *sicca* symptoms (nSD). The specific objectives of the study were: to determine the most common associated autoimmune diseases in patients with sSD; to determine the demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with pSD based on age and anti-SSA; to determine the prevalence of patients with pSD, sSD and *sicca* symptoms based on FS.

Materials and Methods: The study included 84 patients, of whom 76 were women and 8 were men. Of the total 84 patients, 27 were diagnosed with pSD, 4 with sSD, and the remaining 53 had *sicca* symptoms. The following data was collected from all participants: medical history, demographic data, symptom duration (in months), ocular dryness assessment tests (Schirmer test, TBUT), UWS and SWS (ml/min), and FS. Laboratory findings included: ESR, CRP, RF, anti-CCP, C3 and C4, ANA, ENA and serum vitamin D. Disease activity was assessed using the EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).

Results: The PSB and sSB patients had statistically significantly lower UWS and SWS scores compared to nSB ($P < 0.001$, $P < 0.001$). The PSB and sSB patients had a statistically significantly higher prevalence of ANA compared to nSB ($P = 0.005$), as well as a higher disease activity index (ESSDAI) compared to nSB ($P = 0.026$). The PSB patients had a statistically significantly higher prevalence of anti-SSA/Ro60 (29.6% vs. 3.8%, $P = 0.002$), anti-SSA/Ro52 (37.0% vs. 9.4%, $P = 0.003$) and anti-SSB (22.2% vs. 1.9%, $P = 0.005$). FS ≥ 1 was statistically significantly more frequent in pSB and sSB patients compared to nSB ($P < 0.001$).

Conclusions: The patients with pSB and sSB showed different clinical and laboratory parameters compared to patients with *sicca* symptoms. Examination of the oral cavity (UWS and SWS) and histopathological analysis of the labial minor salivary glands (calculation of FS) proved to be valuable and indispensable diagnostic tools for the diagnosis of SB.