

Značenje autoimunih protutijela u dijagnostici i praćenju Sjogrenovog sindroma

Šafar, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:662388>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Iva Šafar

ZNAČENJE AUTOIMUNIH
PROTUTIJELA U DIJAGNOSTICI I
PRAĆENJU SJOGRENOVOG SINDROMA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Iva Šafar

ZNAČENJE AUTOIMUNIH
PROTUTIJELA U DIJAGNOSTICI I
PRAĆENJU SJOGRENOVOG SINDROMA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u: Klinički zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, KBC
Osijek, Medicinski fakultet Osijek

Mentor: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima: 31 list, 5 tablica i 4 slike

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Jasminki Milas-Ahić, dr.med., na izdvojenom vremenu i pruženoj prilici za ostvarenje mog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem kolegama i prijateljima koji su bili uz mene i uljepšali moje studiranje.

Najveće hvala mojoj obitelji na podršci, strpljenju i ukazanom povjerenju tijekom cijelog studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Etiopatogeneza	2
1.2. Imunopatogeneza	3
1.3. Klinička slika SS-a	5
1.4. Dijagnosticiranje SS-a	6
1.5. Liječenje SS-a	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	9
3. MATERIJALI I METODE	10
3.1. Ustroj studije	10
3.2. Ispitanici	10
3.3. Metode	10
3.4. Statističke metode	11
4. REZULTATI	12
5. RASPRAVA	20
6. ZAKLJUČAK	22
7. SAŽETAK	23
8. SUMMARY	24
9. LITERATURA	25
11. ŽIVOTOPIS	31

POPIS KRATICA

ACR - Američki fakultet za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*)

ANA - antinuklearna autoantitijela

APRIL - ligand koji inducira proliferaciju (engl. *a proliferation-inducing ligand*)

BAFF - faktor aktivacije B-stanica (engl. *B-cell activating factor*)

BIS - Bolnički informacijski sustav

DC - dendritične stanice (engl. *dendritic cells*)

DMARD - antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (engl. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*)

EBV - Epstein-Barr virus

ENA - ekstraktibilni nuklearni antigen

EULAR - Europska liga protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism*)

HCV - hepatitis C virus

HIV - virus humane imunodeficijencije

HTLV-1 - humani T-limfotropni virusom-1

lncRNA - duga nekodirajuća RNA (engl. *long noncoding RNA*)

IFN - interferon

IL – interleukini

KBC - Klinički bolnički centar

MCTD - miješana bolest vezivnog tkiva (engl. *Mixed Connective Tissue Disease*)

miRNA - mikroRNA

MHC2 - glavni kompleks histokompatibilnosti klase 2 (engl. *Major Histocompatibility Complex class 2*)

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

ncRNA - nekodirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *noncoding RNA*)

NHL - ne-Hodgkinov limfom

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

pSS - primarni Sjogrenov sindrom

RA - reumatoidni artritis

RF - reumatoidni faktor

RNA - ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

SGECs - epitelne stanice žlijezda slinovnica (engl. *Salivary Gland Epithelial Cells*)

SLE - sistemski eritematozni lupus

SS - Sjogrenov sindrom

sSS - sekundarni Sjogrenov sindrom

T_h - pomoćničke T-stanice (engl. *T helper cells*)

TLR - toll-like receptor (engl. *toll-like receptors*)

TNF - čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

T_{reg} - regulatorne T-stanice

1. UVOD

Sjogrenov sindrom (SS) sistemska je autoimuna bolest, nepoznatog porijekla, koja karakteristično zahvaća egzokrine žlijezde, osobito suzne i žlijezde slinovnice. Henrik Sjögren, švedski oftalmolog po kojem je bolest dobila naziv, već je 30-ih godina 20. stoljeća primijetio da se kod nekolicine pacijenata pojavljuju podjednaki simptomi poput suhoće očiju i usne šupljine te bolova u zglobovima i pretpostavio da je riječ o zasebnoj bolesti.

Narednim istraživanjima utvrđeno je da se, kao posljedica limfocitne infiltracije žlijezda i njihovog postupnog propadanja, kod pacijenata javljaju simptomi poput suhoće očiju i usne šupljine, takozvani sicca simptomi, ali mogu biti zahvaćene i sluznice organa dišnog sustava (nosa, jednjaka, ždrijela), vaginalna sluznica i koža. Postupnim napredovanjem bolesti nerijetko budu zahvaćeni i neki drugi organi i organski sustavi poput mišića, zglobova, jetre, bubrega, središnjeg i perifernog živčanog sustava, gastrointestinalnog i hematološkog sustava. Nakon osmogodišnjeg istraživanja, Kassan i suradnici primijetili su da postoji povećan rizik od razvoja teške komplikacije ove bolesti, ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) (1), čija će se pojavnost pratiti i u ovom istraživanju. Sindrom se uglavnom pojavljuje nakon 40-te godine života, a devet je puta češći u žena (2).

Još uvijek ne postoji jedinstvena klinička, laboratorijska, patološka, ili radiološka značajka koja bi mogla poslužiti kao 'zlatni standard' za dijagnozu i/ili klasifikaciju ovog sindroma. Iz tog je razloga Američki fakultet za reumatologiju (ACR, prema engl. *American College of Rheumatology*) u suradnji s Europskom ligom protiv reumatizma (EULAR, prema engl. *European League Against Rheumatism*) razvio najnovije klasifikacijske kriterije za uporabu kod osoba sa znakovima i/ili simptomima koji upućuju na SS (3), a koji su detaljnije opisani u odlomku "Dijagnosticiranje SS-a".

Pojava primarnog Sjogrenovog sindroma (pSS) nije povezana s razvojem ostalih autoimunih stanja, što je slučaj kod sekundarnog Sjogrenovog sindroma (sSS) koji se najčešće razvija u sklopu sistemskog eritematoznog lupusa (SLE), reumatoidnog artritisa (RA), ograničene i progresivne sistemske skleroze, rjeđe u sklopu multiple skleroze, autoimunog hepatitisa i tireoiditisa.

1.1. Etiopatogeneza

Unatoč opsežnim istraživanjima, patogeneza Sjogrenovog sindroma nije u potpunosti razjašnjena. Pojedini okolišni čimbenici poput zaraznih bolesti, fizički zahtjevnog rada, hipotermije i neuropsihičke napetosti potiču upalnu reakciju kod osoba s genetskom predispozicijom. Tome u prilog govori sve češća pojavnost ove bolesti unutar obitelji, stoga možemo reći da je genska predispozicija jedan od čimbenika rizika za razvoj SS-a.

Duga nekodirajuća RNA (lncRNA, prema engl. *long noncoding RNA*) regulira diferencijaciju i razvoj imunoloških stanica te sudjeluje u proizvodnji upalnih medijatora zbog čega se pretpostavlja da deregulacija aktivnosti ovih molekula povećava rizik od nastanka pSS-a (4, 5). Isto tako, mikroRNA (miRNA) sudjeluje u regulaciji stanične i humoralne imunosti (6) te je utvrđeno da razina ekspresije ovih molekula korelira s kliničkim manifestacijama SS-a kod pacijenata (7).

Još jedan od mogućih čimbenika rizika su virusne infekcije. Mnogi virusni proteini strukturno su slični, a dijele i po nekoliko uzastopnih aminokiselinskih ostataka s peptidima domaćina, što može izazvati tkivno specifičan imunološki odgovor stvaranjem citotoksičnih križno reaktivnih limfocita i antitijela te rezultirati uništenjem stanica i tkiva (8). Jedan od primjera je Epstein-Barrov virus (EBV) koji doprinosi razvoju simptoma SS-a kod pacijenata na način da inficira B limfocite i dovodi do njihove prekomjerne aktivnosti (9). Kod pacijenata inficiranih humanim T-limfotropnim virusom-1 (HTLV-1) primijećena je limfocitna infiltracija žlijezda slinovnica, a pacijenti nerijetko razviju simptome slične SS-u (10). Još neki virusi uključeni u etiologiju SS-a su citomegalovirus i virus humane imunodeficijencije (HIV), dok je hepatitis C virus (HCV) prema Američko-europskom konsenzusu isključen s liste potencijalnih 'okidača' u razvoju SS-a, iako izaziva slične simptome (11).

Učestalost SS-a kod žena upućuje na mogući utjecaj spolnih hormona u njegovoj patogenezi. Istraživanja su pokazala da estrogen ima zaštitno djelovanje u razvoju imunoloških bolesti pa to objašnjava zašto se SS najčešće javlja kad razine estrogena u tijelu počinju opadati, u 40-im godinama života (12).

1.2. Imunopatogeneza

Limfocitna infiltracija i destrukcija žljezdanog tkiva karakteristike su pSS-a. Infiltrirajuće T- i B-stanice s ostalim pokretačima upalne reakcije ometaju funkciju egzokrinih žlijezda i dovode do njihovog postupnog propadanja.

Dendritične stanice (DC, prema engl. *dendritic cells*) najvažnije su antigen-prezentirajuće stanice u organizmu. Fagocitiraju antigene i predočavaju ih T-limfocitima što dovodi do njihove diferencijacije i aktivacije autoimune reakcije (13). U slučaju SS-a infiltracija žlijezda T-limfocitima rezultira patogenim promjenama kod pacijenata.

Epitelne stanice žlijezda slinovnica (SGECs, prema engl. *Salivary Gland Epithelial Cells*) ključne su u procesima imunološkog odgovora. Poremećaj homeostaze egzokrinih žlijezda prethodi upalnom procesu i prvi je korak u razvoju SS-a. Nakon antigenske stimulacije, SGECs izlučuju proinflamatorne faktore koji potiču infiltraciju imunološkim stanicama te djeluju kao antigen-prezentirajuće stanice kako bi pospješile diferencijaciju T-limfocita (14). Poznato je i da SGECs potiču aktivaciju i diferencijaciju naivnih B-stanica u perifernoj krvi oboljelih (15). Pojava sijaloadenitisa, nakupljanje citokina i autoantitijela povezani su sa izraženom ekspresijom toll-like receptora (TLR, prema engl. *toll-like receptors*) na SGECs-ima. Svojom ulogom u signalizaciji lokalnih i sistemskih manifestacija SS-a posebno se ističe TLR7, a pretpostavlja se kako bi njegova inhibicija imala pozitivan terapijski učinak (16).

B-stanice, odgovorne za izlučivanje protutijela i prezentaciju antigena, razvijaju se u koštanoj srži. Za njihovu proliferaciju i sazrijevanje odgovoran je faktor aktivacije B-stanica (BAFF, prema engl. *B-cell activating factor*), citokin primarno induciran interferonima (IFN) tipa I i II (17, 18). Povećana koncentracija BAFF-a u cirkulaciji i tkivu žlijezda povezana je s povećanom aktivnošću bolesti pa tako i s većim rizikom od nastanka B-staničnog limfoma (19).

U infiltratima žlijezda slinovnica najčešće prevladavaju CD4⁺ T-limfociti. Glavni podtip stanica čine pomoćnički T-limfociti (T_h, prema engl. *T helper cells*), T_h1, koji se vežu na glavni kompleks histokompatibilnosti klase 2 (MHC2, prema engl. *Major Histocompatibility Complex class 2*) inicirajući tako imunološki odgovor (20). Regulatorne T-stanice (T_{reg}) se također mogu identificirati u uzorcima biopsije žlijezda slinovnica, a njihov se povećan broj povezuje s višim stupnjem upale kod lokalnih lezija (21, 22). Unatoč tome, njihov supresivni učinak na funkciju i proliferaciju efektorskih T-limfocita osporava njihovu ulogu u patogenezi ove bolesti (23). Osim

T_{h1} i T_{reg} , na mjestima upale žljezdanih stanica često se pojavljuju i T_{h17} , koje poticanjem proizvodnje interleukina pospješuju održavanje imunološkog odgovora u pSS-u (24).

Interleukini (IL) čine klasu citokina, a njihovo udruženo djelovanje potiče imunološku reakciju i pogoduje razvoju SS-a. Studije pokazuju kako IL-1 sudjeluje u upalnim procesima suznih žlijezda, dok IL-33 djeluje kao nuklearni faktor i citokin (25). Porast koncentracije IL-33 u serumu djeluje na $IFN-\gamma$, aktivira upalnu reakciju i dovodi do pogoršanja bolesti (25). IL-21 aktivira IFN tipa I, inducira STAT3 signalni put, što dovodi do povećane aktivnosti B stanica (26). S druge strane, IL-2 stimulira proizvodnju T_{reg} stanica koje svojim supresivnim učinkom pogoduju ublažavanju simptoma SS-a (27). IL-25 ima dvojno imunoregulatorno djelovanje. Potencira imunološku reakciju posredovanu T_{h2} stanicama, ali inhibira diferencijaciju $CD4+$ T-stanica u T_{h1} i T_{h17} , čime smanjuje upalnu reakciju (28). Uz navedene citokine, u serumu i uzorcima biopsata egzokrinih žlijezda često budu povišene razine IL-22, koji je povezan s nedostatnim izlučivanjem sline kod pacijenata sa SS-om (29) te IL-14, poznatijeg kao faktor rasta B-stanica (30).

Čimbenici tumorske nekroze (TNF, prema engl. *tumor necrosis factor*) skupina su citokina koji uzrokuju apoptozu stanica. $TNF-\alpha$ luče $CD4+$ T-stanice, monociti i epitelne stanice, a njegova prekomjerna ekspresija izaziva simptome egzokrinog adenitisa kod miševa (31). Usprkos tome, uz razvoj adenitisa nije primijećena pojava autoantitijela pa utjecaj $TNF-\alpha$ na razvoj SS-a ostaje nejasan. Osim ranije spomenutog BAFF-a, u članove TNF superobitelji spada i njemu homologan ligand koji inducira proliferaciju (APRIL, prema engl. *a proliferation-inducing ligand*). Njegovo abnormalno povećanje u serumu i tkivu upalnih žlijezda slinovnica ukazuje na to da stimulirajući proliferaciju B stanica sudjeluje u patogenezi pSS-a (32).

Karakteristična pojava kod SS-a su protutijela na antigene Ro (anti-Ro/SSA) i La (anti-La/SSB). Vrsta su antinuklearnih antitijela (ANA), a njihova detekcija u serumu i/ili uzorku biopsije žlijezda slinovnica ima dijagnostički značaj. Anti-Ro/SSA cilja Ro52 i Ro60 antigene koji, osim što se razlikuju po molekulskim masama, imaju različite uloge u stanici. Ro52 protein tipično se nalazi u citoplazmi, a u prisutnosti proupalnih signala pomiče se prema jezgri ili se eksprimira na površini stanice gdje se na njega veže anti-Ro/SSA (33). Regulatorni je protein koji ublažava upalnu reakciju na način da smanjuje lučenje proupalnih citokina (34). Ro60 protein nalazi se u jezgri stanice i regulira sudbinu pogrešno sintetizirane ribonukleinske kiseline

(RNA, prema engl. *ribonucleic acid*) (34). Veže se s nekodirajućom RNA (ncRNA, prema engl. *noncoding RNA*) kako bi formirao epitop koji prepoznaje anti-Ro60 (35). Navedeni epitop sličan je epitopu EBV-a, zbog čega prisutnost virusa može uzrokovati pojačani autoimuni odgovor na Ro60 (37). Otprilike 50-60 % pacijenata sa SS-om ima pozitivna anti-Ro antitijela, ali nisu dovoljno specifična jer su u 50 % slučajeva pozitivna i kod SLE-a (36). S druge strane, anti-La antitijela su specifičnija za SS, ali su pozitivna u samo 25-30 % slučajeva te zbog toga nisu dio ACR/EULAR klasifikacijskih kriterija.

1.3. Klinička slika SS-a

Ne postoji jedinstvena klinička slika SS-a. Simptomi se razlikuju ovisno o stupnju razvoja bolesti, pridruženim komorbiditetima, okolišnim čimbenicima i slično, a mogu se podijeliti u tri skupine: sicca sindrom, opći simptomi i sustavne manifestacije.

Obilježja sicca sindroma su suhoća očiju (kseroftalmija) i usne šupljine (kserostomija), najučestaliji simptomi pSS-a, prisutni u više od 95 % pacijenata (37). Dugotrajna kseroftalmija nerijetko rezultira fotosenzibilnošću, razaranjem epitela rožnice, kroničnom iritacijom i infekcijama. Kserostomija osim promuklosti i kašlja može izazvati sekundarne komplikacije poput oralne kandidijaze, zubnog karijesa i parodontalne bolesti (38). Uobičajena je i suhoća kože, a suhoća vaginalne sluznice u žena često dovodi do spolne disfunkcije (39).

Jedan od općih simptoma je svakako umor koji se javlja u više od 70 % pacijenata (40). Često se žale i na kroničnu bol izazvanu poliartralgijom i polimijalgijom. Gotovo polovica pacijenata s pSS-om proglašena je djelomično nesposobnom za rad (41), što narušava i njihovo mentalno zdravlje. Usporedbom sa zdravom kontrolom vidljivo je da pacijenti s pSS-om češće pate od depresije i anksioznosti (42).

Otprilike 70 % pacijenata s pSS-om razvije ekstraglandularne, sustavne manifestacije (43), od kojih najveću smrtnost ima limfom (44). Pojava limfoma često je popraćena razvojem limfadenopatije, krioglobulinemije, splenomegalije i glomerulonefritisa (45). Laboratorijski indikatori limfoma u pSS-u su limfopenija, povišene razine BAFF-a u serumu i prisutnost monoklonske komponente u serumu i urinu (46). Povećana je prevalencija ateroskleroze i hipertenzije koji se u SS-u najčešće javljaju kao posljedica dislipidemije i dijabetesa. Iz tog

razloga ovi pacijenti imaju veći rizik od pojave cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih komplikacija. Zglobove pretežno zahvaća neerozivna artropatija, dok se artritis rjeđe javlja i prožima proksimalne interfalangealne zglobove i zapešća (47). Učestala pojava kod pSS-a su plućne bolesti. Neki od simptoma koji se javljaju su dispneja, kronični kašalj i bol u prsima, a nalazi pokazuju da je najčešće riječ o bronhitisu, intersticijskoj pneumoniji ili limfomu. Potrebno je obratiti pozornost na bubrežnu funkciju budući da se u oko 24 % pacijenata s pSS-om javlja bubrežno zatajenje kojem prethodi intersticijski nefritis (48). Bolesti jetre koje pogoduju razvoju SS-a su primarna bilijarna ciroza i hepatitis, dok je kod štitnjače najčešće riječ o Hashimotovu tireoiditisu. Zbog dijagnostičke složenosti i negativnog ishoda velik izazov predstavlja neurološka zahvaćenost. Senzorne neuropatije, posebice neuropatija malih vlakana i ganglionopatija dorzalnog korijena imaju negativan utjecaj na kvalitetu života (49).

1.4. Dijagnosticiranje SS-a

Cilj klasifikacijskih kriterija je identificirati što više osoba sa sličnim stanjem, stoga se dijagnostička odluka kliničara mora temeljiti na kombinaciji simptoma i rezultata dijagnostičkih pretraga. Danas se najčešće koriste ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji, izmijenjeni i dopunjeni 2016. godine (Tablica 1).

Tablica 1. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji pSS-a

KRITERIJI DIJAGNOZE pSS-a		Broj bodova
I	žarišni limfocitni sijaladenitis (≥ 1 žarišta/4 mm ²) *	3
II	pozitivna anti-SSA/Ro antitijela	3
III	abnormalan rezultat bojenja oka ≥ 5 (ili van Bijsterveldov rezultat ≥ 4) **	1
IV	abnormalni rezultat Schirmerovog testa (≤ 5 mm/5 minuta)	1
V	nestimulirana brzina protoka sline ($\leq 0,1$ ml/minuti)	1
* biopsija žlijezda slinovnica i histološka obrada (1 žarište = 50 limfocita/4mm ²); ** barem 1 oko zahvaćeno		

Prvi je kriterij zadovoljen ako se histopatološkom obradom bioptata žlijezde slinovnice utvrdi 1 ili više žarišta na 4 mm², a žarištem se smatra skup od barem 50 limfocita na 4 mm² (3). Biopsija žlijezda slinovnica najčešće se provodi u slučaju da je anti-SSB/La negativan u serumu,

a postoji sumnja na SS (36). U više od 80 % slučajeva SS pacijenata, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La i reumatoidni faktor budu istovremeno pozitivni u serumu (50), zbog čega se pretpostavlja da će njihovo zajedničko testiranje rezultirati većom osjetljivošću. Anti-SSA/Ro i anti-SSB/La dio su pretrage za detekciju antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA), poznatiji kao ENA-screen. Osim spomenutih antitijela, uključuje i detekciju anti-nRNP, anti-Sm, anti-Scl-70, anti-Jo-1 i anti-PM1 antitijela. Često se detektiraju zajedno s RF-om, ANA i anti-CCP antitijelima kod sumnje na miješanu bolest vezivnog tkiva (MCTD, prema engl. *Mixed Connective Tissue Disease*), sindrom koji ima obilježja SLE-a, skleroderrije, polimiozitisa i RA. Serumske komponente komplementa C3 i C4, anti-dsDNA, anti-PCNA te antitijela na ribosome, centromere, i histone uglavnom vežemo uz pojavu SLE-a, koji najčešće prethodi razvoju sSS-a. Niske serumske razine C3 i C4 komponenata često se povezuju s povećanom aktivnošću bolesti, pojavom vaskulitisa i intersticijske bolesti pluća (51). Za detekciju očnih lezija nastalih razvojem keratokonjuktivitisa koriste se Rose Bengal ili lisamin zelena boja te fluorescein, a intenzitet oštećenja određuje se prema van Bijsterveldovoj skali ili skali očnog bojenja. Keratokonjuktivitis se može detektirati Schirmerovim testom na način da se prati produkcija suza korištenjem filter papira koji se umetne unutar donjeg očnog kapka. Posljednji kriterij vezan je za provjeru funkcije žlijezda slinovnica. Prati se količina izlučene sline unutar 5 minuta, bez primjene stimulansa.

Svaki kriterij nosi određen broj bodova, a osobe s ukupnim rezultatom ≥ 4 i simptomima poput suhoće očiju i/ili usne šupljine koji traju dulje od 3 mjeseca, ispunjavaju kriterije za dijagnozu pSS-a (3). Kako bi se smanjila dijagnostička pogreška utvrđeni su i kriteriji isključenja: prethodno liječenje glave i vrata zračenjem, infekcija HCV-om, HIV-om, već postojeći limfom, sarkoidoza, reakcija odbacivanja transplantata i terapija antikolinergičnim lijekovima (37). U ovom su istraživanju prikupljeni podaci o tijeku i kliničkim obilježjima bolesti te serološkom profilu prethodno spomenutih autoimunih protutijela, kako bi se utvrdila njihova povezanost s konačnim ishodom bolesti.

1.5. Liječenje SS-a

Nije moguće u potpunosti izliječiti niti zaustaviti napredak ove bolesti. Potreban je multidisciplinarni pristup sa svrhom liječenja organa koji bivaju zahvaćeni i zaštitom od mogućih komplikacija. Liječenje je simptomatsko, a terapija se dijeli na lokalnu i sustavnu.

Lokalna terapija koristi se za liječenje sicca simptoma. Kseroftalmija se tretira kapima za ovlaživanje oka ili mastima za podmazivanje oka, a teška refraktorna suhoća očiju 0,05 %-tnim ciklosporinom s protuupalnim djelovanjem (52). U suradnji s oftalmolozima preporučaju se skleralne leće koje svojom funkcijom skladištenja vode pomažu ovlaživanju oka. Koriste se žvakače gume bez šećera koje stimuliraju lučenje sline, kao i pilokarpin hidroklorid koji potiče produkciju sline i suza, uz oprez od mogućih nuspojava (učestalo mokrenje, glavobolja, mučnina) (53).

Nemogućnost kontrole općih simptoma lokalnim liječenjem i zahvaćanje drugih organa zahtjeva sustavno liječenje. Opći simptomi, poput artralgijske, liječe se nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID, prema engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), a kad ti simptomi postanu kronični preporučaju se klorokin (npr. Resochin) ili hidroksiklorokin (npr. Quensil, Hyplaquin), antimalarici koji se koriste u liječenju nekih autoimunih bolesti (RA, SLE, SS) (54). Metotreksat se pokazao učinkovit u liječenju RA pa se često koristi u liječenju pSS-a (55). Kod težih kožnih, plućnih, bubrežnih, koštani-mišićnih i/ili neuroloških oštećenja indicirano je korištenje glukokortikoida (56). U pSS-u najčešća je terapija Decortinom i Solu-Medrolom. Zbog neadekvatnog djelovanja ili intolerancije glukokortikoida, uvode se antireumatski lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMARD, prema engl. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) poput mofetilmikofenolata, ciklosporina A i azatioprina. U slučaju potpune otpornosti na terapiju i teškog oštećenja organa, potrebno je započeti biološko liječenje, usmjereno na B-limfocite. Rituksimab je monoklonsko protutijelo koje cilja CD20 molekule na površini većine B-limfocita, dovodi do njihove deplecije i tako prekida upalni odgovor posredovan B-limfocitima (57). Kao posljedica djelovanja rituksimaba javljaju se povišene razine BAFF-a u serumu koji kompenzira depleciju B-limfocita. U tom slučaju se koristi belimumab, anti-BAFF lijek koji inhibira njegovo djelovanje (58). Kombinirano djelovanje ovih dvaju lijekova pokazalo se učinkovito u liječenju pSS-a.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1) Ispitati povezanost serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodom bolesti u bolesnika sa Sjogrenovim sindromom.
- 2) Ispitati prisutnost pridruženih bolesti i pojavnost hematoloških malignih bolesti u bolesnika sa Sjogrenovim sindromom.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Podaci o tijeku i kliničkim obilježjima bolesti, pacijenata oboljelih od Sjogrenovog sindroma, prikupljeni su pomoću Bolničkog informacijskog sustava (BIS), KBC-a Osijek, što ovo istraživanje čini presječnom studijom s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je dijagnosticiran Sjogrenov sindrom, pod šifrom dijagnoze M35.0 prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10). Obuhvaćeni su pacijenti oba spola te svih dobnih skupina, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju; KBC-a Osijek. Kriterij za isključenje ispitanika iz studije bila je nedostatna medicinska dokumentacija, u kojoj između 1. siječnja 2017. i 31. prosinca 2021. nije prikupljeno dovoljno podataka o prisutnosti Sjogrenovog sindroma i njegovom tijeku kod oboljelih pacijenata.

3.3. Metode

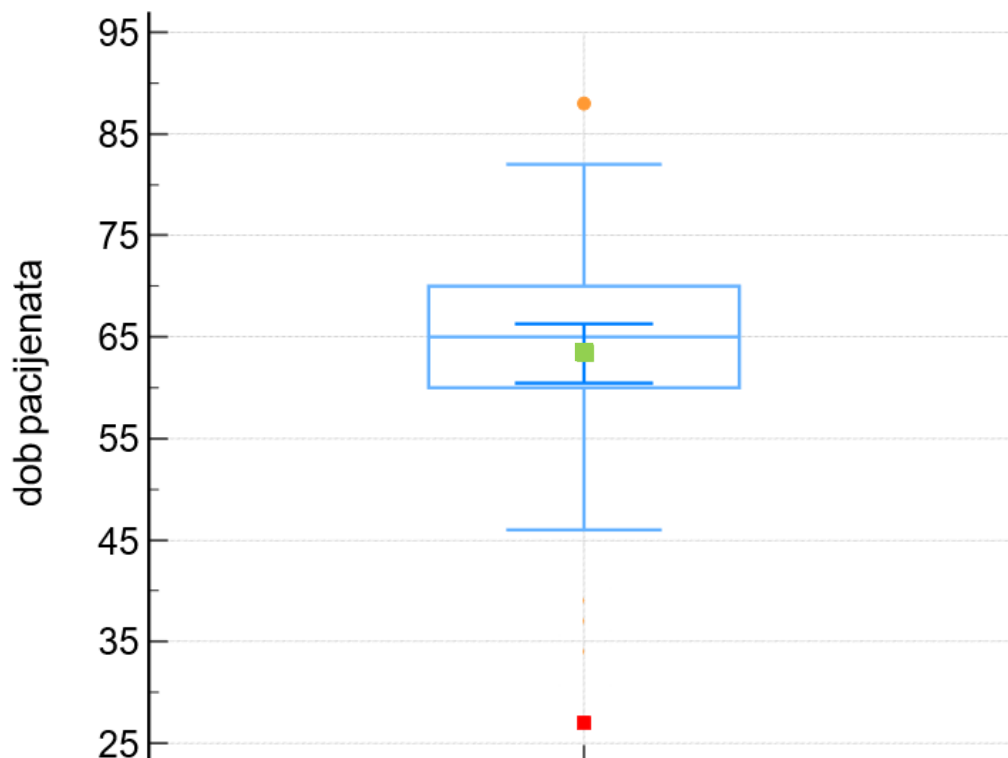
Uz pomoć BIS-a su prikupljeni, a potom analizirani podaci pacijenata oboljelih od Sjogrenovog sindroma, koji su u sustavu zabilježeni u periodu od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine. Prikupljeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, godini postavljanja vodeće dijagnoze (Sjogrenovog sindroma), serološkom profilu autoimunih protutijela (ANA, Anti-dsDNA, ENA-screen: Anti-SSA/Ro (60 kDa), Anti-SSA/Ro (52 kDa), Anti-SSB/La, Anti-Sm, Anti-nRNP, Anti-Jo-1, Anti-Scl-70, Anti-PM-1; Anti-ribosomi, Anti-centromere, Anti-PCNA, Anti-histoni, Anti-CCP, RF), proteinima seruma (C3 komponenta komplemanta, C4 komponenta komplemanta), zahvaćenosti bubrega, pluća, jetre, štitnjače, srca, kože, zglobova te suhoće očiju i usne šupljine kao glavnih obilježja Sjogrenovog sindroma, podaci o najčešćim komorbiditetima ove bolesti (hipertenzija, dijabetes, hematološke bolesti i artritis) i terapiji koju su pacijenti primili.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike između tri i više nezavisnih skupina bile su testirane analizom varijance (ANOVA) ili Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover) u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Povezanost pojedinih kontinuiranih varijabli prikazana je Pearsonovim (r) ili Spearmanovim (Rho) koeficijentom korelacije, u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti bile su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$, a za analizu je korišten MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

4. REZULTATI

U ovom istraživanju prikupljeni su podaci pacijenata s dijagnozom Sjogrenovog sindroma, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju; KBC-a Osijek. Od ukupno 68 pacijenata, bilo je 66 (97 %) žena i samo 2 (3 %) muškaraca. Aritmetička sredina dobi svih pacijenata iznosila je 63,4 godine sa standardnom devijacijom od 12,19 godina. Najmlađi pacijent imao je 27, a najstariji 88 godina (Slika 1.).



Slika 1. Mjera sredine dobi pacijenata oboljelih od SS-a

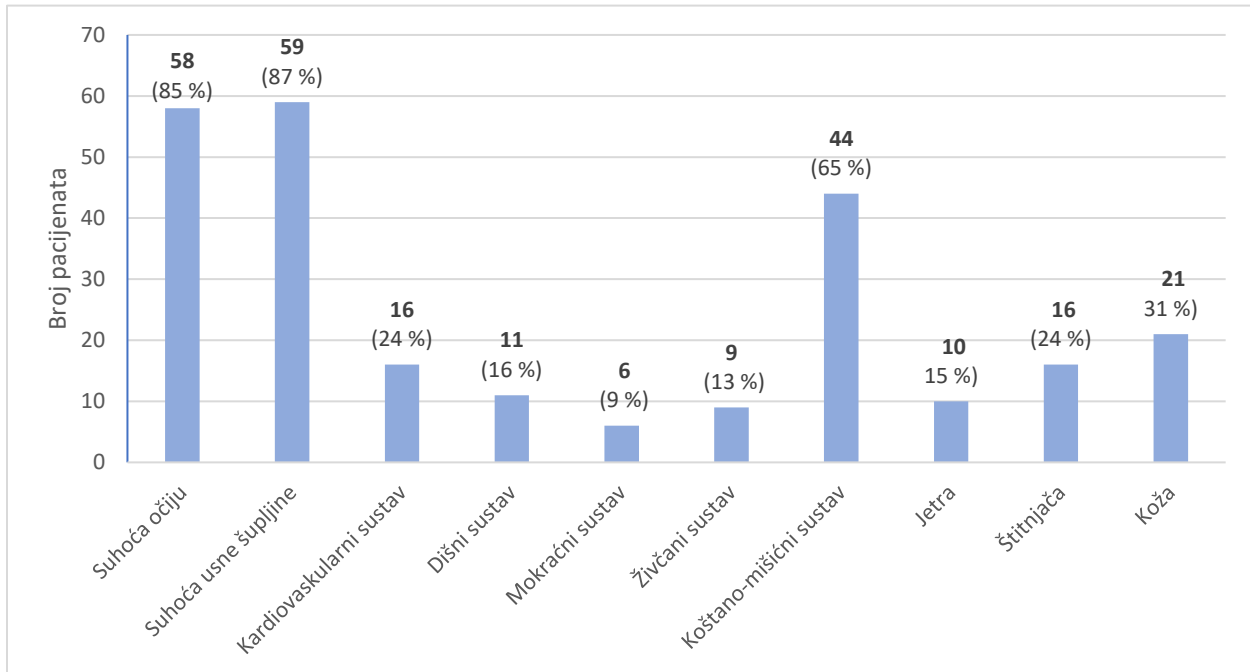
(zeleni kvadratić – aritmetička sredina; tamnoplave vertikalne crte s graničnicima – standardna devijacija; središnja svijetloplava crta – medijan; okviri "kutije" – interkvartilni raspon; "brkovi" / svijetloplave vertikalne crte s graničnicima – minimum i maksimum; crveni kvadratić – najmanji broj godina; narančasti kružić – najveći broj godina)

Ne postoji statistički značajna povezanost broja muških i ženskih pacijenata u odnosu na dobnu skupinu kojoj pripadaju (χ^2 test, $P = 0,57$) (Tablica 2.).

Tablica 2. Podjela SS pacijenata prema dobnim skupinama i spolu

dobna skupina	ŽENSKI PACIJENTI	MUŠKI PACIJENTI	ukupno	P*
20 - 29 godina	1	0	1	0,57
30 - 39 godina	5	1	6	
40 - 49 godina	1	0	1	
50 - 59 godina	8	0	8	
60 - 69 godina	33	1	34	
70 - 79 godina	16	0	16	
80 - 89 godina	2	0	2	
* χ^2 test				

Prikupljeni su podaci o zahvaćenosti organa i organskih sustava te su prikazani na grafu (Slika 2.). Uz podatke prikazane na grafu, praćeni su i pojava hipertenzije, razvoj dijabetesa, artritisa i hematoloških bolesti. Hipertenzija je bila prisutna kod 26 (38 %), dijabetes kod 9 (13 %), a artritis kod 20 (29 %) od ukupno 68 pacijenata. Hematološke bolesti opažene su kod 11 (16 %) pacijenata, od kojih je troje imalo trombocitopeniju, dvoje leukopeniju, jedan pacijent monoklonsku gamopatiju, mikrocitnu (sideropeničnu) anemiju također je imalo troje pacijenata, a poznata su i dva slučaja hematoloških malignih bolesti, Hodgkinov i ne-Hodgkinov limfom. Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost pojave hematoloških malignih bolesti s prethodnim razvojem SS-a kod pacijenata (Studentov t test, $P = 0,0084$).



Slika 2. Zahvaćenost organa i organskih sustava kod SS pacijenata

Osim anti-Ro52, anti-Ro60 i anti-La protutijela koja su karakteristična za ovu bolest, protutijela ANA pozitivna su u 34 (53 %) od ukupno 64 odrađene pretrage. Od toga su u 19 (43 %) slučajeva pozitivna kod pacijenata sa zahvaćenim koštano-mišićnim sustavom. Statističkom obradom podataka dokazano je da ne postoji značajna povezanost između pozitivnih rezultata ovih protutijela i zahvaćenosti koštano-mišićnog sustava (zglobova) (Studentov t test, $P = 0,15$). RF faktor bio je pozitivan u 5 (28 %) od ukupno 24 odrađene pretrage te je u 3 (7 %) slučajeva bio pozitivan kod pacijenata sa zahvaćenim koštano-mišićnim sustavom. Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost pozitivnih rezultata RF faktora i zahvaćenosti koštano-mišićnog sustava (Studentov t test, $P < 0,001$). Razine C3 komponente komplementa bile su snižene u 5 (11 %) od ukupno 47 odrađenih pretraga, dok su razine C4 komponente komplementa bile snižene u 4 (9 %) od ukupno 47 odrađenih pretraga. Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost sniženih razina C3 i C4 komponente komplementa s povećanom aktivnošću bolesti (zahvaćeno 3 ili više organa i/ili organskih sustava) (Studentov t-test, $P < 0,0001$).

Protutijela anti-La pozitivna su kod 22 (32 %), anti-Ro52 kod 47 (69 %) i anti-Ro60 kod 50 (74 %) od ukupno 68 pacijenata.

Pacijenti s pozitivnim protutijelima anti-Ro60 razvrstani su u skupine prema određenom rasponu titra te je u svakoj skupini naveden broj zahvaćenih organa i organskih sustava (Tablica 3.).

Tablica 3. Prikaz broja pacijenata i broja zahvaćenih organa i organskih sustava raspoređenih u skupine prema određenom rasponu titra anti-Ro60 protutijela

titar anti-Ro60 protutijela (AU/ml)	broj zahvaćenih organa i organskih sustava	broj pacijenata sa zahvaćenim organima i organskim sustavima	ukupan broj pacijenata s određenim titrom protutijela	P*
40 – 99 (niži titar)	6	2	21	< 0,0001
	5	5		
	4	4		
	3	6		
	2	2		
	1	1		
	0	1		
100 – 149 (umjereni titar)	6	2	28	< 0,0001
	5	9		
	4	8		
	3	5		
	2	1		
	1	3		
	0	0		
> 150 (visoki titar)	6	0	1	– **
	5	0		
	4	0		
	3	0		
	2	0		
	1	1		
	0	0		
*Studentov t-test; **nije moguće ispitati uzročnu povezanost zbog nedostatne količine podataka				

Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost nižeg i umjerenog titra anti-Ro60 protutijela s brojem zahvaćenih organa (Studentov t-test, $P < 0,0001$). U skupini visokog titra anti-Ro60 protutijela nije bilo dovoljno podataka za ispitivanje uzročne povezanosti određenog titra protutijela i broja zahvaćenih organa.

Pacijenti s pozitivnim protutijelima anti-Ro52, također su razvrstani u skupine prema određenom rasponu titra te je u svakoj skupini naveden broj zahvaćenih organa i organskih sustava (Tablica 4.).

Tablica 4. Prikaz broja pacijenata i broja zahvaćenih organa i organskih sustava raspoređenih u skupine prema određenom rasponu titra anti-Ro52 protutijela

titar anti-Ro52 protutijela (AU/ml)	broj zahvaćenih organa i organskih sustava	broj pacijenata sa zahvaćenim organima i organskim sustavima	ukupan broj pacijenata s određenim titrom protutijela	P*
40 – 99 (niži titar)	6	0	7	< 0,0001
	5	1		
	4	5		
	3	0		
	2	1		
	1	0		
	0	0		
100 – 149 (umjereni titar)	6	2	20	< 0,0001
	5	5		
	4	3		
	3	5		
	2	3		
	1	1		
	0	1		
> 150 (visoki titar)	6	2	20	< 0,0001
	5	5		
	4	1		
	3	7		
	2	3		
	1	1		
	0	1		

*Studentov t-test

Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost nižeg, umjerenog i visokog titra anti-Ro52 protutijela s brojem zahvaćenih organa (Studentov t-test, $P < 0,0001$).

Pacijenti s pozitivnim protutijelima anti-La razvrstani su u skupine prema određenom rasponu titra te je u svakoj skupini naveden broj zahvaćenih organa i organskih sustava (Tablica 5.).

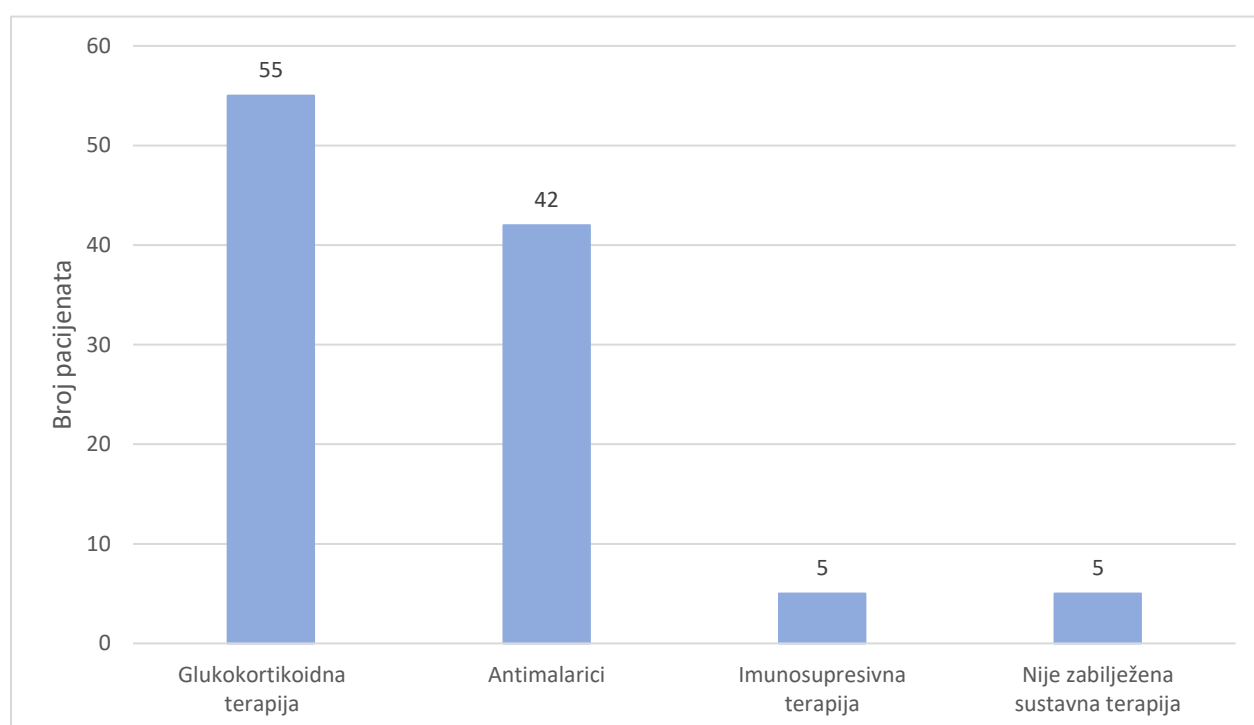
Tablica 5. Prikaz broja pacijenata i broja zahvaćenih organa i organskih sustava raspoređenih u skupine prema određenom rasponu titra anti-La protutijela

titar anti-La protutijela (AU/ml)	broj zahvaćenih organa i organskih sustava	broj pacijenata sa zahvaćenim organima i organskim sustavima	ukupan broj pacijenata s određenim titrom protutijela	P*
40 – 99 (niži titar)	6	1	12	< 0,0001
	5	3		
	4	2		
	3	3		
	2	1		
	1	1		
	0	1		
100 – 149 (umjereni titar)	6	0	9	< 0,0001
	5	2		
	4	1		
	3	5		
	2	0		
	1	1		
	0	0		
> 150 (visoki titar)	6	0	1	– **
	5	0		
	4	1		
	3	0		
	2	0		
	1	0		
	0	0		

*Studentov t-test; **nije moguće ispitati uzročnu povezanost zbog nedostatne količine podataka

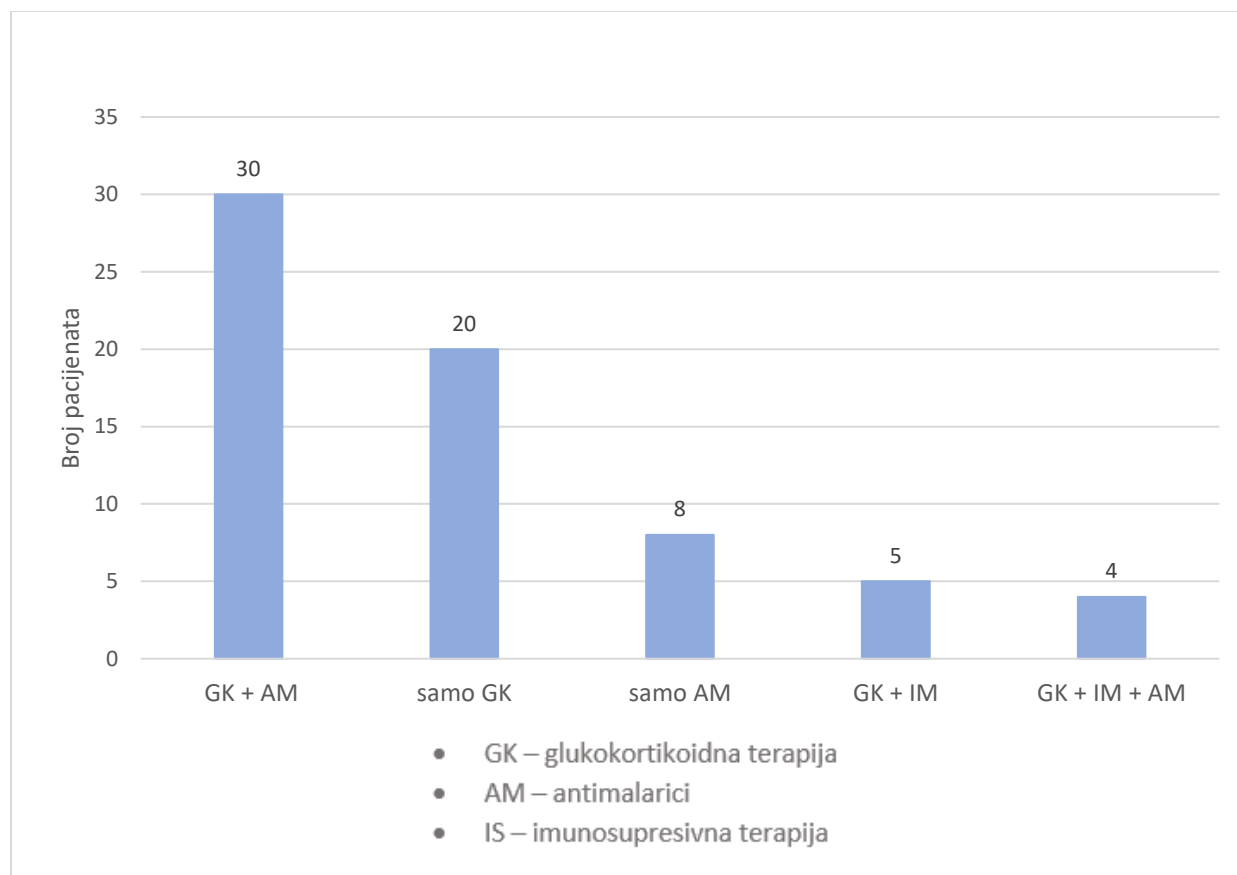
Statističkom obradom podataka utvrđena je povezanost nižeg i umjerenog titra anti-La protutijela s brojem zahvaćenih organa (Studentov t-test, $P < 0,0001$). U skupini visokog titra anti-La protutijela nije bilo dovoljno podataka za ispitivanje uzročne povezanosti određenog titra protutijela i broja zahvaćenih organa.

Od ukupno 68 pacijenata u ovom istraživanju, kod njih 63 (93 %) zabilježena je sustavna terapija. Korištenje pojedinih vrsta sustavne terapije prikazano je na grafu (Slika 3.).



Slika 3. Sustavna terapija korištena kod SS pacijenata

Prethodno navedena terapija (Slika 3.) raspoređena je u skupine prema načinu korištenja (samostalno ili u kombinaciji s drugim vrstama lijekova) što je prikazano na grafu (Slika 4.)



Slika 4. Prikaz načina korištenja terapije kod SS pacijenata

5. RASPRAVA

Sjogrenov sindrom sistemska je autoimuna bolest koja karakteristično zahvaća suzne žlijezde i žlijezde slinovnice. Postupnim napredovanjem bolesti nerijetko budu zahvaćeni i drugi organi i organski sustavi poput mišića i zglobova, pluća, jetre, bubrega, središnjeg i perifernog živčanog sustava, gastrointestinalnog i hematološkog sustava. U ovom istraživanju praćena je zahvaćenost organa i organskih sustava kod skupine pacijenata oboljelih od SS-a, a prema zabilježenim podacima, također je vidljivo da ova bolest najčešće pogađa suzne žlijezde i žlijezde slinovnice. U nešto više od 85 % slučajeva pacijenti se žale na suhoću očiju i usne šupljine, a navedeni se simptomi smatraju preliminarnim u dijagnosticanju SS-a prema ACR/EULAR dijagnostičkim kriterijima (3). Karakteristična je i zahvaćenost koštano-mišićnog sustava uz pojavu kožnih manifestacija, što je primijećeno i u ovom istraživanju.

Nakon dugogodišnjeg istraživanja, Kassan i suradnici primijetili su da razvoj hematoloških malignih bolesti čini jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod pacijenta koji boluju od SS-a (2). Iz tog je razloga njihova pojava praćena i u ovom istraživanju. Hematološke bolesti opažene su kod 11 (16 %) pacijenata, a najzastupljenije su bile trombocitopenija i mikrocitna anemija. Dvoje pacijenata razvilo je hematološku malignu bolest, jedan Hodgkinov i jedan ne-Hodgkinov limfom, što se statističkom analizom pokazalo značajnim kod osoba koje boluju od SS-a.

Poznato je da u puno većem postotku obolijevaju žene. Tome u prilog govore i podaci prikupljeni u ovom istraživanju, gdje je od ukupno 68 pacijenata bilo čak 66 (97 %) žena i samo 2 (3 %) muškarca. S obzirom na to da SS prevladava kod žena, pretpostavlja se da spolni hormoni imaju utjecaj u njegovoj patogenezi. Istraživanja su pokazala da estrogen ima zaštitnu ulogu u obrani organizma od imunoloških bolesti (12) pa je razumljivo da se SS kod žena javlja tek nakon što razine estrogena u tijelu počinju padati. To je bio slučaj i u ovom istraživanju, gdje najviše pacijentica pripada dobnoj skupini od 60 do 69 godina života.

Protutijela RF, ANA, i anti-CCP često se detektiraju kod sumnje na autoimunu bolest s obilježjima polimiozitisa, sklerodermije i RA, kao što je MCTD te su praćena i kod pacijenata u ovom istraživanju. Obradom podataka primijećeno je da je samo RF u korelaciji sa zahvaćenim koštano-mišićnim sustavom kod pacijenata oboljelih od SS-a.

Istraživanja su pokazala da se niske serumske razine C3 i C4 komponente komplementa povezuju s povećanom aktivnošću bolesti što je promatrana i u ovom istraživanju. Razine C3 komponente komplementa bile su snižene u 5 (11 %), a razine C4 komponente komplementa u 4 (9 %) od ukupno 47 odrađenih pretraga. Statičkom obradom podataka utvrđena je povezanost sniženih razina C3 i C4 komponente komplementa s povećanom aktivnošću bolesti.

Pretraga koja se najčešće radi kod sumnje na autoimune bolesti je ENA screen. Od ukupno 7 antitijela obuhvaćenih ENA screenom, za SS su karakteristična anti-Ro52, anti-Ro60 i anti-La. Osim u slučajevima visoko pozitivnog titra anti-Ro60 i anti-La protutijela kod kojih zbog nedostatne količine podataka nije bilo moguće ispitati uzročnu povezanost, utvrđeno je da pozitivan titar autoimunih protutijela (anti-Ro52, anti-Ro60 i anti-La) korelira s težinom bolesti, tj. s većim brojem zahvaćenih organa i organskih sustava, neovisno o tome o kojem je rasponu titra riječ (niži, umjereni i visoki titar).

U nemogućnost kontrole općih simptoma lokalnim liječenjem, primjenjuje se sustavna terapija koja je zabilježena kod 63 (93 %) pacijenta u ovom istraživanju. U najvećem postotku korišteni su glukokortikoidi, pretežno Decortin, zatim antimalarici, gdje prevladava Resochin, a kod nekolicine pacijenata korištena je kombinacija glukokortikoida i antimalarika. Imunosupresivna terapija zabilježena je u najmanjem postotku, a najčešće se primjenjivala u kombinaciji sa glukokortikoidima i antimalaricima. U slučaju potpune otpornosti na terapiju ili teškog oštećenja organa, potrebno je započeti biološko liječenje, no primjena takvih vrsta lijekova nije zabilježena u ovom istraživanju.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata možemo zaključiti sljedeće:

- 1) Pozitivan titar autoimunih protutijela (anti-Ro52, anti-Ro60 i anti-La) korelira s težinom bolesti, tj. s većim brojem zahvaćenih organa i organskih sustava, neovisno o rasponu titra (niži, umjereni i visoki titar).
- 2) Utvrđena je dominantna zahvaćenost suznih žlijezda i žlijezda slinovnica, zahvaćenost zglobova koje prati razvoj artritisa, uz pridružene kožne manifestacije te povezanost razvoja hematoloških malignih bolesti kod osoba oboljelih od SS-a.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ispitati povezanost serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodom bolesti u bolesnika sa SS-om te ispitati prisutnost pridruženih bolesti i pojavnost hematoloških malignih bolesti u bolesnika sa SS-om.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podacima.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje su uključeni pacijenti oboljeli od SS-a, oba spola te svih dobnih skupina, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju; KBC-a Osijek. Njihovi su podaci prikupljeni pomoću BIS-a, a potom su analizirani i statistički obrađeni.

REZULTATI: U istraživanje je uključeno ukupno 68 pacijenata, 66 (97 %) žena i 2 (3 %) muškarca. Aritmetička sredina njihove dobi iznosila je $63,4 \pm 12,19$ godine. U najvećem postotku bolest je zahvatila žlijezde slinovnice (87 %) i suzne žlijezde (85 %), zatim zglobove, odnosno koštano-mišićni sustav (65 %) i kožu (31 %), a dvije pacijentice (3 %) razvile su hematološku malignu bolest. Protutijela anti-Ro60 pozitivna su kod 74 % pacijenta, od kojih 21 ima niži, 28 umjereni i 1 visoki titar protutijela. Protutijela anti-Ro52 pozitivna su kod 69 % pacijenta od kojih 7 ima niži, 20 umjereni i 20 visoki titar protutijela. Protutijela anti-La pozitivna su kod 32 % pacijenta od kojih 12 ima niži, 9 umjereni i 1 visoki titar protutijela.

ZAKLJUČAK: Pozitivan titar autoimunih protutijela korelira s težinom bolesti, tj. s većim brojem zahvaćenih organa i organskih sustava, neovisno o rasponu titra (niži, umjereni i visoki titar). Analizom podataka svih pacijenata u definiranom uzorku utvrđena je povezanost razvoja hematoloških malignih bolesti kod osoba oboljelih od SS-a.

KLJUČNE RIJEČI: Sjogrenov sindrom, imunologija, autoimuna bolest, autoimuna protutijela

8. SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF AUTOIMMUNE ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF SJOGREN'S SYNDROME

OBJECTIVES: To examine the association of the serological profile of autoimmune antibodies with the clinical features and outcome of the disease in patients with Sjogren's syndrome, and to examine the presence of associated diseases and the occurrence of malignant hematological diseases in patients with Sjogren's syndrome.

STUDY DESIGN: The research was conducted as a cross-sectional study with historical data.

MATERIAL AND METHODS: The subjects of the research were patients suffering from Sjogren's syndrome, of both genders and all age groups, who were treated in the period from January 1, 2017, to December 31, 2021, at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergology; KBC Osijek. Their data was collected using BIS, and then analyzed and statistically processed.

RESULTS: The study was conducted on a total of 68 patients, 97% of them were female and only 3% male. The arithmetic mean of their age was 63.4 ± 12.19 years. In the largest percentage, the disease affected the salivary glands (87%) and the lacrimal glands (85%), then the joints, i.e. the musculoskeletal system (65%) and the skin (31%). Also, two of the patients (3%) developed a malignant hematological disease. Anti-Ro60 antibodies are positive in 74% of patients, 21 of which have lower, 28 moderate, and 1 high antibody titers. Anti-Ro52 antibodies are positive in 69% of patients, 7 of which have low, 20 moderate, and 20 high antibody titers. Anti-La antibodies are positive in 32% of patients, 12 of which have lower, 9 moderate, and 1 high antibody titer.

CONCLUSION: A positive titer of autoimmune antibodies correlates with the severity of the disease, which means a greater number of affected organs and organ systems, regardless of the titer range (low, moderate, and high titer). By analyzing the data of all patients in the defined sample, the association of the development of hematological malignancies in persons suffering from SS was determined.

KEYWORDS: Sjogren's syndrome, immunology, autoimmune disease, autoimmune antibodies

9. LITERATURA

1. Kassan SS, Tomas TL, Moutsopoulos HM i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-92.
2. Rojas M, Rodriguez Y, Pacheco Y, Zapata E, Monsalve DM, Mantilla RD, Rodriguez-Jimenez M et al (2018) Resilience in women with autoimmune rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 85:715–720.
3. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):9-16.
4. Y. Zhang and X. Cao, “Long noncoding RNAs in innate immunity,” *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 13, no. 2, pp. 138–147, 2016.
5. H. Shi, N. Cao, Y. Pu, L. Xie, L. Zheng, and C. Yu, “Long non-coding RNA expression profile in minor salivary gland of primary Sjögren’s syndrome,” *Arthritis Research & Therapy*, vol. 18, no. 1, p. 109, 2016.
6. G. de Benedittis, C. Ciccacci, A. Latini, L. Novelli, G. Novelli, and P. Borgiani, “Emerging role of microRNAs and long non-coding RNAs in Sjögren’s syndrome,” *Genes*, vol. 12, no. 6, p. 903, 2021.
7. H. Shi, L. Y. Zheng, P. Zhang, and C. Q. Yu, “miR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients with Sjögren’s syndrome,” *Journal of Oral Pathology & Medicine*, vol. 43, no. 10, pp. 792–797, 2014.
8. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019 Aug 19;11(8):762.
9. C. Croia, E. Astorri, W. Murray-Brown et al., “Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren’s syndrome,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, no. 9, pp. 2545–2557, 2014.
10. C. M. Lima, S. Santos, A. Dourado et al., “Association of sicca syndrome with proviral load and proinflammatory cytokines in HTLV-1 infection,” *Journal of Immunology Research*, vol. 2016, 6 pages, 2016.

11. Tung CH, Chen YC, Chen YC. Association between Anti-Hepatitis C Viral Intervention Therapy and Risk of Sjögren's Syndrome: A National Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jul 22;11(15):4259.
12. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2020 May;287(5):475-492.
13. B. Reizis, A. Bunin, H. S. Ghosh, K. L. Lewis, and V. Sisirak, "Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions," *Annual Review of Immunology*, vol. 29, no. 1, pp. 163–183, 2011.
14. A. dela Cruz, V. Kartha, A. Tilston-Lunel et al., "Gene expression alterations in salivary gland epithelia of Sjögren's syndrome patients are associated with clinical and histopathological manifestations," *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 11154, 2021.
15. E. K. Kapsogeorgou and A. G. Tzioufas, "Interaction of human salivary gland epithelial cells with B lymphocytes: implications in the pathogenesis of Sjögren's syndrome," *Mediterranean Journal of Rheumatology*, vol. 31, no. 4, pp. 424–426, 2020.
16. S. Zhang, J. Qu, L. Wang et al., "Activation of toll-like receptor 7 signaling pathway in primary Sjögren's syndrome-associated thrombocytopenia," *Frontiers in Immunology*, vol. 12, article 637659, 2021.
17. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:700-3.
18. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annual review of immunology*. 2003;21:231-64.
19. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Le Berre R, Martins-Carvalho C, Bendaoud B. et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1134-44.
20. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjogren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012;11:281-7.
21. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Foxp3+ T-regulatory cells in Sjogren's syndrome: correlation with the grade of the autoimmune lesion and certain adverse prognostic factors. *The American journal of pathology*. 2008;173:1389-96.

22. Sarigul M, Yazisiz V, Bassorgun CI, Ulker M, Avci AB, Erbasan F. et al. The numbers of Foxp3 + Treg cells are positively correlated with higher grade of infiltration at the salivary glands in primary Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2010;19:138-45.
23. Ríos-Ríos WJ, Sosa-Luis SA, Torres-Aguilar H. T Cells Subsets in the Immunopathology and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Biomolecules*. 2020 Nov 11;10(11):1539.
24. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis.
25. M. S. Soyfoo and C. Nicaise, "Pathophysiologic role of interleukin-33/ST2 in Sjogren's syndrome," *Autoimmunity Reviews*, vol. 20, no. 3, article 102756, 2021.
26. C.-J. Zhang, C. Wang, M. Jiang et al., "Act1 is a negative regulator in T and B cells via direct inhibition of STAT3," *Nature Communications*, vol. 9, no. 1, p. 2745, 2018.
27. M. Miao, Z. Hao, Y. Guo et al., "Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 77, no. 12, pp. 1838–1840, 2018.
28. D. Liu, T. Cao, N. Wang et al., "IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner," *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, article 36002, 2016.
29. F. Ciccia, G. Guggino, A. Rizzo et al., "Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, no. 2, pp. 295–301, 2012.
30. L. Shen, C. Zhang, T. Wang et al., "Development of autoimmunity in IL-14 α -transgenic mice," *The Journal of Immunology*, vol. 177, no. 8, pp. 5676–5686, 2006.
31. A. Limaye, B. E. Hall, L. Zhang et al., "Targeted TNF- α overexpression drives salivary gland inflammation," *Journal of Dental Research*, vol. 98, no. 6, pp. 713–719, 2019.
32. M. Sjöstrand, A. Johansson, L. Aqrabi, T. Olsson, M. Wahren-Herlenius, and A. Espinosa, "The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors," *Journal of Immunology*, vol. 196, no. 1, pp. 91–96, 2016.
33. Oke, Vilija; Wahren-Herlenius, Marie (2012-08-01). "The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: A critical review". *Journal of Autoimmunity*. Special Issue: Current pathogenetic, clinical and therapeutic aspects of Sjögren's syndrome. 39 (1): 77–82.

34. Yoshimi R, Chang TH, Wang H, Atsumi T, Morse HC, III, Ozato K. Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF- κ B-dependent cytokine expression in fibroblasts. *The Journal of Immunology*. 2009;182(12):7527–7538.
35. Reeves, Westley H.; Li, Yi; Zhuang, Haoyang (2015-01-01), Hochberg, Marc C.; Silman, Alan J.; Smolen, Josef S.; Weinblatt, Michael E. (eds.), "130 - Autoantibodies in systemic lupus erythematosus", *Rheumatology (Sixth Edition)*, pp. 1074–1081, ISBN 978-0-323-09138-1, retrieved 2020-02-28.
36. Witte T. Sjögren-Syndrom [Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol*. 2019 Aug;78(6):511-517. German.
37. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE. et al. 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.
38. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018;24:1399-416.
39. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:45-8.
40. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M. et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:863-8.
41. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1077-82.
42. Inal V, Kitapcioglu G, Karabulut G, Keser G, Kabasakal Y. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2010;20:588-97.
43. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J. et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87:210-9.
44. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1262-9.

45. Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:415-23.
46. Mackay F, Groom JR, Tangye SG (2007) An important role for B-cell activation factor and B cells in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 19: 406–13.
47. Ryu YS, Park SH, Lee J, Kwok SK, Ju JH, Kim HY. et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatology international.* 2013;33:1443-6.
48. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T. et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2230-8.
49. ALUNNO A, CARUBBI F, BARTOLONI E, CIPRIANI P, GIACOMELLI R, GERLI R: The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 118): S192-8.
50. Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol* 2000;61:1–3.
51. Jordán-González P, Gago-Piñero R, Vázquez-Sanabria I, Pérez-Ríos N, Vilá LM. Factors associated with disease damage in puerto ricans with primary sjögren syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2019 Mar 12.
52. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 13;9(9):CD010051.
53. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD003782.
54. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:796-9
55. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):301-307.
56. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:456-71.

57. Dahal LN, Dou L, Hussain K, Liu R, Earley A, Cox KL, et al. STING activation reverses lymphoma-mediated resistance to antibody immunotherapy. *Cancer Res* (2017) 77(13):3619–31.
58. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, Hamza N, Burgerhof JG, Meijer JM. et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:146-8.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Iva Šafar

Datum i mjesto rođenja: 06.09.1998., Koprivnica

Adresa: Gorička 14, 48000 Koprivnica

Tel/Mob: +385 98 629 969

Mail: ivasafar98@gmail.com

OBRAZOVANJE

2005. – 2013. Osnovna škola „Braća Radić“, Koprivnica

2013. – 2017. Gimnazija „Fran Galović“, Koprivnica

2017. – 2020. Preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika,
Medicinski fakultet Osijek

2020. – 2022. Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski
fakultet Osijek

OSOBNNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik: hrvatski jezik

Strani jezici: engleski jezik, njemački jezik (osnove)

Vozačka dozvola: B kategorija

Poznavanje računalnih/informatičkih programa: Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint)