

Razvoj non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom

Martinić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:109955>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Martinić

**Razvoj non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika s
primarnim Sjögrenovim sindromom:
retrospektivna, kohortna studija provedena u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Martinić

**Razvoj non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika s
primarnim Sjögrenovim sindromom:
retrospektivna, kohortna studija provedena u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom doc.dr.sc. Miroslava Mayera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica:

ACR - Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rheumatology)

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

CCh - karbakol

CD - stanični diferencijacijski antigen na limfocitu (engl. cluster of differentiation)

CD4+ T limfocit – stanični diferencijacijski antigen 4 na T limfocitu

CD56+ NK limfocit – stanični diferencijacijski antigen 56 na NK limfocitu

CD8+ T limfocit – stanični diferencijacijski antigen 8 na T limfocitu

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

FoxP3+ T regulatorne stanice - T regulatorni limfociti koji eksprimiraju protein Fox P3 (engl. forkhead box P3 regulatory cells)

GVHD - bolest presatka protiv primatelja (engl. Graft vs. Host disease)

HGC – Humane žljezdane stanice (engl. human glandular cells)

HLA kompleks - kompleks gena koji kodira glavne proteine tkivne podudarnosti (engl. human leukocyte associated antigen)

IgG4 – subklasa imunoglobulina gama 4

IL-14 – interleukin 14

KBC Zagreb - Klinički bolnički centar Zagreb

LT- β - limfotoksin β

mRNA (engl. messenger RNA) – glasnička RNA

MALT-limfom– ekstraglandularni limfom marginalne zone (engl. mucosa- associated lymphoid tissue)

NHL- non-Hodgkinov limfom

NIH - Američki nacionalni institut za zdravlje (engl. National Institute of health)

NK limfocit - limfocit „ubojica“ (engl. Natural killer lymphocyte)

PCR – metoda lančane reakcije polimeraza (engl. polymerase chain reaction)

pSS - primarni Sjögrenov sindrom

RH - Republika Hrvatska

SIR - standardizirani omjer incidencija

Th1 - tip 1 pomagačkih T limfocita (engl. T helper cell 1)

Th17 - tip 17 pomagačkih T limfocita (engl. T helper cell 17)

Sadržaj:

| | |
|---|----|
| Sažetak | I |
| Summary | II |
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Definicija i povijesni pregled | 1 |
| 1.2. Epidemiologija primarnog Sjögrenovog sindroma | 2 |
| 1.3. Etiopatogeneza primarnog Sjögrenovog sindroma..... | 3 |
| 1.4. Klinička slika | 4 |
| 1.5. Ekstraglandularni simptomi | 4 |
| 1.6. Zajednički kriteriji za dijagnozu primarnog Sjögrenovog sindroma Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine | 5 |
| 1.7. Non-Hodgkinov limfom u primarnom Sjögrenovom sindromu | 6 |
| 1.8. Liječenje primarnog Sjögrenovog sindroma | 6 |
| 1.9. Zaključak o primarnom Sjögrenovom sindromu | 7 |
| 2. Hipoteza | 8 |
| 3. Ciljevi rada | 9 |
| 4. Ispitanici i metode | 10 |
| 4.1. Ispitanici | 10 |
| 4.2. Metode | 12 |
| 5. Rezultati | 13 |
| 6. Rasprava | 19 |
| 7. Zaključak | 21 |
| 8. Zahvale | 22 |
| 9. Literatura | 23 |
| 10. Životopis | 26 |

Sažetak

Razvoj non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom: retrospektivna, kohortna studija provedena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Martinić M

Ključne riječi: incidencija non-Hodgkinovog limfoma, primarni Sjögrenov sindrom, epidemiologija primarnog Sjögrenovog sindroma

Primarni je Sjögrenov sindrom (pSS) autoimuna, multi-organska bolest koja se u prvom redu očituje osjećajem suhих očiju i suhих usta, zbog kronične upale žlijezda slinovnica. Razvoj non-Hodgkinovog limfoma (NHL) smatra se jednim od najtežih simptoma bolesti. Poznato je da u usporedbi s općom populacijom, bolesnici sa pSS-om imaju povećan rizik od razvoja NHL-a. S obzirom na činjenicu da u Republici Hrvatskoj (RH) još nema objavljenih epidemioloških podataka o učestalosti NHL-a u osoba sa pSS-om, cilj ovog istraživanja bio je odrediti stopu incidencije NHL-a kod bolesnika sa pSS-om liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) i ustanoviti obolijevaju li ti bolesnici od NHL-a više od opće populacije RH.

Pregledani su medicinski kartoni pacijenata KBC-a Zagreb sa šifrom dijagnoze M35.0. Zatim, kako bi se pronašli pacijenti sa pSS-om i NHL-om, podatci su se tih pacijenata dodatno usporedili s elektroničkim medicinskim zapisima pacijenata sa šiframa dijagnoza od C81 do C96. U studiju su uključene 92 osobe koje su ispunjavale zajedničke kriterije Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine za dijagnozu pSS-a. Prosjek godina praćenja pacijenata sa pSS-om iznosio je 13 godina. Od NHL-a su oboljele 3 pacijentice, dvije u dobi od 44 godine, a jedna u dobi od 49 godina, dok nitko u skupini muškaraca sa pSS-om nije obolio od NHL-a. Ukupna stopa incidencije NHL-a iznosila je 334 na 100000 bolesnik-godina. Nakon provedene neizravne standardizacije prema stopi incidencije NHL-a u općoj populaciji RH, standardizirani omjer incidencija iznosio je 17,6.

Velika stopa incidencije NHL-a u populaciji osoba sa pSS-om liječenih u KBC-u Zagreb te podatak o njegovoj 17 puta većoj pojavnosti od one u općoj populaciji Hrvatske važni su za sve liječnike uključene u praćenje ovih bolesnika.

Summary

Development of a non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A single-centre, retrospective cohort study

Martinić M.

Keywords: incidence of a non-Hodgkin lymphoma, primary Sjögren's syndrome, epidemiology of a primary Sjögren's syndrome

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune, multi-organ disease which results in chronic inflammation of mostly salivary and lacrimal glandular epithelium. One of the most severe extra-glandular symptoms of a disease is development of a non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Compared to the general population, patients with pSS have an increased risk of developing NHL. By now, studies of NHL incidence among pSS patients have not been published in the Republic of Croatia. The aim of this study was to calculate an incidence rate of a NHL among all pSS patients at the University Hospital Centre Zagreb, and to determine whether these patients suffer from NHL more than the general population of the Republic of Croatia.

Medical records of patients with diagnosis code M35.0 were examined. The data of these patients were then compared with medical records of patients with diagnosis codes from C81 to C96, in order to find patients with pSS and NHL. The study included 92 individuals who met the 2016 American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism Classification criteria for the diagnosis of pSS. The mean follow-up of patients was 13 years. NHL affected 3 female patients, two at the age of 44 and one at the age of 49. The overall incidence rate of NHL was 334 per 100,000 patient-years. After performing the indirect standardization, standardized incidence ratio was 17.6.

High incidence rate of NHL among the population of patients with pSS treated at University Hospital Centre Zagreb and the data on its 17 times higher incidence than in the general population of Croatia is important for all physicians involved in monitoring these patients.

1. Uvod

1.1. Definicija i povijesni pregled

Sjögrenov sindrom je autoimuna, sistemna i kronična upalna bolest, koja se u kliničkoj slici očituje „sicca simptomima“, odnosno osjećajem suhoće u očima i ustima te ponekad i u dijelovima gornjeg dišnog sustava (nosu, ždrijelu i grkljanu) te vagini. Postoji primarni i sekundarni Sjögrenov sindrom. Sekundarni Sjögrenov sindrom podrazumijeva pojavu „sicca“ simptoma u osoba koje primarno boluju od drugih autoimunih bolesti, kao što su: reumatoidni artritis, sistemni eritematozni lupus, polimiozitis, sistemna skleroza ili granulomatoza s poliangiitisom (1). U ovom diplomskom radu bit će riječi o primarnom Sjögrenovom sindromu.

Još je 1892. godine austrijsko-poljski kirurg Jan Mikulicz-Radecki opisao slučaj pacijenta s obostranom oteklinom parotidne, lakrimalne i submandibularne žlijezde (2). Kasnije se ispostavilo da „Mikuliczeva bolest“ ima i drugih karakteristika osim otekline žlijezda slinovnica. Francuski dermatolog Henry Gougerot 1925. je opisao 3 pacijenta s atrofijom sudmandibularnih žlijezda udruženom sa suhoćom očiju, usta i vagine (3). Međutim, značajan pomak u razumijevanju ovog entiteta događa se tek 1933. godine, kada švedski oftalmolog Henrik Sjögren objavljuje svoju prvu u nizu studiju o fenomenu „keratokonjunctivitis sicca“ (4). Iako je u početku nazivana Gougerot-Sjögrenova bolest, naposljetku će se zadržati samo atribut švedskog oftalmologa. Značajnost Henrika Sjögrena vidljiva je u činjenici da je postavio temelje suvremenog razumijevanja ove bolesti, pretpostavljajući da bi ona, uz karakteristične lokalne simptome, mogla imati i sistemske učinke na organizam.

Sljedeće značajne studije objavljujane su 1960-ih godina. Joseph J. Bunim s Američkog nacionalnog instituta za zdravlje (NIH) je 1961. godine u velikoj multidisciplinarnoj studiji opisao kliničke, patološke i laboratorijske karakteristike 40 bolesnika sa Sjögrenovom bolesti, potvrdio mogućnost pojave Sjögrenovog sindroma zajedno s drugim autoimunim bolestima (u prvom redu s reumatoidnim artritismom), opisao ektraglandularne simptome bolesti (između ostalih Raynaudov fenomen, purpuru i neuropatije) i time učvrstio stav o

multi-organskoj Sjögrenovoj bolesti (5). Nadalje, 1964. je skupina iz Američkog NIH-a kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom primijetila pojavu limfoma (6), dok se 1965. pojavljuje potreba za odjeljivanjem primarnog od sekundarnog Sjögrenovog sindroma (7). Iste godine, pronađena su specifična precipitirajuća anti SjD i anti SjT protutijela (8). Različiti su laboratoriji neovisno pronalazili različita precipitirajuća protutijela u osoba sa Sjögrenovim sindromom (SSA,SSB, Ro i La), da bi tek 1979.godine bilo ustanovljeno da su anti SjD= anti Ro= SSA, a anti SjT=anti La=anti SSB (9). Isto tako, u 60-im godinama raste vrijednost biopsije žlijezda slinovnica kao dijagnostičkog testa za Sjögrenovu bolest. Prilikom histološke analize biopsata labijalnih žlijezda slinovnica Chisholm i Mason 1968. uvode histopatološki pojam limfocitnog fokusa na 4mm² tkiva, odnosno agregata od 50 ili više limfocita, histiocita i periferno smještenih plazma stanica (10). Njihov rad poslužit će kao inspiracija mnogim istraživanjima, da bi u konačnici brojanje limfocitnih fokusa postalo zlatnim standardom u dijagnozi Sjögrenovog sindroma. Sve više spoznaja o Sjögrenovom sindromu dovelo je do potrebe za ujedinenjem stavova znanstvenika i kliničara te donošenjem sporazumno prihvaćenih kriterija za dijagnozu ove bolesti. Posljednji takav poduhvat bio je 2016. kada su Europsko i Američko društvo reumatskih bolesti (ACR) i Europska liga protiv reumatizma (EULAR) zajednički donijeli kriterije za dijagnozu Primarnog Sjögrenovog sindroma koji su aktualni i danas (11).

1.2. Epidemiologija primarnog Sjögrenovog sindroma

Iako primarni Sjögrenov sindrom (pSS) spada u drugu najčešću autoimunu bolest vezivnog tkiva nakon reumatoidnog artritisa, podatci o incidenciji i prevalenciji ove bolesti često su zastarjeli i razlikuju se od studije do studije. U posljednjem, desetom izdanju udžbenika „Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology“, autora Gary-ja Firestein-a, Ralph-a Budd-a, Sherine E Gabriel, Iain-a B McInnes-a i James O'Dell-a, navodi se podatak o prevalenciji ove bolesti između 0.1% i 4.6% nadovezujući se na studije iz 2008. i 2009. godine (12,13). U posljednje objavljenoj meta-analizi o epidemiologiji pSS-a, koja je obuhvatila populacijske studije iz Europe, Amerike i Azije, navodi se podatak o prosječnoj vrijednosti stope incidencije od 6.92 (95% CI = od 4.98 do 8.86) na 100 000 osoba-godina. Ukupna prevalencija iznosila je 0.82 (95% CI= od

43.69 do 77.94) slučajeve na 100 000 stanovnika (14). Za sada ne postoji populacijska meta analiza o epidemiologiji pSS-a koja obuhvaća najaktualnije ACR/EULAR-ove kriterije za dijagnozu iz 2016. U Hrvatskoj ne postoji nacionalni registar pSS-a zbog čega nedostaju i podatci o prevalenciji i stopi incidencije ove bolesti za Republiku Hrvatsku.

1.3. Etiopatogeneza primarnog Sjögrenovog sindroma

Za sada još uvijek ne postoji jednoznačan uzrok primarnom Sjögrenovom sindromu. U europskoj populaciji otkriveno je da se nekoliko HLA polimorfizama na 6. kromosomu mogu povezati sa pSS-om: DRB1*0301 (DR3), DRB1*1501 (DR2), DQA1*0103, DQA1*0501, DQB1*0201 i DQB1*0601 (15,16). Biopsije žlijezda slinovnica pacijenata sa pSS-om pokazale su da oko 90% upalnih stanica u tkivu čine CD4+ T limfociti i B limfociti, a ostatak čine plazma stanice, CD8+ T limfociti, FoxP3+ T regulatorne stanice, CD56+ NK limfociti, makrofazi, mijeloidne i plazmacitoidne dendritičke stanice (17). Nadalje, biopsije su pokazale dominantan Th1 i Th17 imunološki odgovor u zahvaćenim tkivima žlijezda slinovnica (18,19). B limfociti isto tako igraju ulogu u patogenezi pSS-a, a njihova pojačana ekspresija u ovoj bolesti moguće da ima utjecaj i na kasniji razvoj B staničnog limfoma. Kod pacijenata sa pSS-om ustanovljena je pojačana serumska i tkivna koncentracija BAFF-a (eng. B cell-activating factor) i pojačana ekspresija mRNA limfotoksina β (LT- β), koji je važan za formiranje limfnih čvorića i germinativnih centara (20,21). Također je pokazana povećana ekspresija B staničnog faktora rasta interleukina 14 (IL-14), a zanimljivo je da IL-14 transgenični miševi pokazuju kliničku sliku sličnu Sjögrenovom sindromu i kasnije u životu obolijevaju od B velikostaničnog limfoma (22,23). U etiopatogenezi pSS-a posebno su zanimljiva protutijela usmjerena protiv M3-muskarinskih receptora. Kada su se humane žljezdane stanice (HGC) „in vitro“ tretirale pročišćenim imunoglobulinima iz seruma bolesnika sa pSS-om, efekt karbakola (CCh) je na njima izostao. Nije došlo do sekrecije Ca^{2+} u HGC stanicama i posljedično tome je izostalo otvaranje kloridnih kanala, inače ključnih za sekreciju vode u lumen žlijezde (24). Nisu se uspjeli pronaći odgovarajući serumski testovi koji bi pouzdano detektirali broj protutijela na M3 receptore, pa stoga ne služe u dijagnostici bolesti poput protutijela anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B. S druge strane, anti-Ro/SS-A i anti-

La/SS-B najvjerojatnije ne utječu na nastanak bolesti i nepoznato je kojim su antigenom ili antigenima stimulirani (1).

1.4. Klinička slika

Tipična prezentacija pacijenta kod kojeg se može posumnjati da boluje od pSS-a uključuje „sicca“ simptome.

Keratokonjuktivitis sicca je pojam koji označava suhoću oka. Zbog kronične upale suzne žlijezde, stvaranje vodenog sloja suza neodgovarajuće je ili onemogućeno zbog čega osoba osjeća suhoću, bolnost i nelagodu u očima. Kserostomija ili suhoća usta nastaje zbog kronične upale žlijezda slinovnica koja utječe na smanjeno izlučivanje sline, što osoba zamjećuje kao suhoću usta te poteškoće žvakanja i gutanja suhe hrane. Komplikacije kserostomije često mogu biti zubni karijesi ili zubi skloni lomljenju, oralna kandidijaza koja se očituje eritemom i atrofijom sluznice i filiformnih papila te angularni heilitis.

Smanjena funkcija ostalih žlijezda u nosu, ždrijelu, grkljanu i vagini može prouzrokovati osjećaj suhog nosa, kašlja, promuklosti i dispneunije.(1)

1.5. Ekstraglandularni simptomi

Ranije je spomenuto da je pSS sistemna bolest, pa ne iznenađuje činjenica da se u otprilike 75% osoba pojave i ekstraglandularni simptomi. Kronični umor spada u najčešće ekstraglandularne simptome. Sljedeća manifestacija može biti Raynaudov sindrom, no rijetko s pojavom ulkusa na distalnim falangama.(1)

Na koži se mogu pojaviti različite lezije poput „erythema multiforme“ (lezije u obliku „mete“ ili edematozne papule pozicionirane akralno), subakutnog kožnog eritematoznog lupusa (papulo-skvamozne lezije u kombinaciji s prstenastim lezijama na suncem izloženim mjestima, isključujući lice) i vaskulitičnih kožnih promjena (purpura, makulo-papulozni osip ili urtikarija).

Zglobovi i mišići također mogu biti zahvaćeni u smislu pojave artralgija s jutarnjom zakačenošću, sinovitisa i miozitisa. Osim toga, pojavljuju se i različite patologije centralnog i perifernog živčanog sustava poput polineuropatije, gangliopatija, neuropatija

kranijalnih živaca, sindroma koji nalikuju na multiplu sklerozu ili optički neuritis, cerebralnog vaskulitisa, limfocitnog meningitisa, transverzalnog mijelitisa.

Od unutarnjih organa zahvaćeni su bubrezi i pluća. Patologija pluća može biti široka, od perzistentnog kašlja do intersticijske bolesti s narušenom funkcijom pluća. Također mogu biti i oštećeni bubrezi u različitom intezitetu u smislu proteinurije, leukociturije, hematurije, intersticijskog nefritisa, renalne tubularne acidoze i glomerulonefritisa.

U ekstraglandularne simptome ubrajaju se i autoimuna neutropenija, anemije, trombocitopenija, limfopenija, hiper i hipogamaglobulinemija te smanjena produkcija komplementa. (25)

1.6. Zajednički kriteriji za dijagnozu primarnog Sjögrenovog sindroma Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine

Zajednički kriteriji Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma za dijagnozu pSS-a doneseni su 2016. godine (11).

Ulazni kriterij za klasificiranje su postojanje ili simptoma suhog oka ili simptoma suhих usta uz isključivanje postojanja bilo kojeg od sljedećih dijagnoza ili stanja:

- anamneza liječenja glave i vrata radijacijom
- aktivna infekcija hepatitisom C detektirana pomoću metode lančane reakcije polimeraze (PCR)
- stečeni sindrom imunodeficijencije
- sarkoidoza
- amiloidoza
- bolest presadka protiv primatelja (GVHD)
- IgG4-povezana bolest

Ako pacijent ispunjava gore navedene stavke, mora prikupiti 4 boda među 5 ponuđenih kriterija:

- (3 boda) biopsija labijalnih žlijezda slinovnica koja pokazuje „focus score“* ≥ 1
- (3 boda) pozitivna anti-SSA protutijela

- (1 bod) „ocular staining score“^{***} ≥ 5 ili „van Bijsterfeld score“^{****} ≥ 4
- (1 bod) Schirmerov test $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ na najmanje jednom oku
- (1 bod) nestimulirano lučenje slina^{****} $\leq 0.1/\text{min}$

*focus score odnosi se na više od 50 limfocita na 4mm^2 tkiva i učinjena biopsija bi trebala biti po protokolu studije Daniels-a et al iz 2011 (26).

**ocular staining score bi se trebao odnositi na protokol Whitcher-a et al iz 2010 (27).

***van Bijsterfeld score bi se trebao odnositi na protokol istoimenog autora iz 1969(28)

**** nestimulirano lučenje slina trebalo bi se obaviti po protokolu Navazesh & Kumar-a iz 2008 (29)

1.7. Non-Hodgkinov limfom u primarnom Sjögrenovom sindromu

Razvoj non-Hodgkin-ovog limfoma (NHL) jedna je od najozbiljnijih manifestacija pSS-a. Iako se B-stanični limfom marginalne zone, točnije njegov podtip MALT-limfom (eng. mucosa-associated lymphoid tissue), koji inače pripada B staničnim limfomima niskog stupnja aktivnosti, najčešće pojavljuje u pacijenata u ovoj autoimunoj bolesti, ponekad se pojavljuju i drugi tipovi NHL-a poput: folikularnog limfoma, difuznog B-velikostaničnog limfoma i limfoplazmacitoidnog limfoma. NHL se može pojaviti uz mukozni ili glandularni epitel suznih žlijezda, žlijezda slinovnica, gastro-intestinalnog trakta, pluća i kože. (1)

1.8. Liječenje primarnog Sjögrenovog sindroma

Cilj liječenja je umanjiti „sicca simptome“ i ublažiti ekstraglandularne simptome. Za umanjivanje simptoma suhих očiju korisno je izbjegavati preparate i okolinu koja utječe na povećanu suhoću očiju poput klima-uređaja i centralnog grijanja. Zatim se mogu koristiti različiti preparati umjetnih suza, oftalmološki ciklosporin ili čak operacija začepljenja nazo-lakrimalnog kanala. Za umanjivanje simptoma i komplikacija suhих usta preporuča se korištenje fluoridnih pasti za zube, stimulacija lučenja slina bombonima bez šećera te korištenje pilokarpinskih preparata. Kod blažih ekstraglandularnih simptoma primjenjuju se antimalarici i nesteroidni antireumatici, a kod težih simptoma u obzir dolazi široka paleta lijekova s obzirom na zahvaćene organe i pacijentove

komorbiditete, poput kortikosteroida, metotreksata, azatioprina, ciklosporina, mikofenolat mofetila i rituksimaba.(1)

1.9. Zaključak o primarnom Sjögrenovom sindromu

Primarni Sjögrenov sindrom autoimuna je, multi-organska bolest koja se u prvom redu očituje osjećajem suhih očiju i suhih usta zbog kronične upale suznih žlijezda i žlijezda slinovnica. Po učestalosti je druga autoimuna bolest vezivnog tkiva iza reumatoidnog artritisa. Kod većine bolesnika se pojavljuju i ekstraplandularni simptomi, među kojima se najteži smatra razvitak NHL-a. Iako još nema objavljenih studija o incidenciji NHL-a u osoba sa pSS-om u populaciji Republike Hrvatske, poznato je iz inozemnih studija da u usporedbi s općom populacijom bolesnici sa pSS-om imaju povećan rizik od razvoja NHL-a (30). Taj je podatak posebice važan zbog toga što je izgledno da pojava NHL-a može utjecati na povećan mortalitet u bolesnika sa pSS-om (31,32). Meta-analiza iz 2016. godine, također je, među 7888 slučajeva pSS-a, ustanovila da unatoč tome što je ukupni mortalitet u toj bolesti jednak onom u općoj populaciji, kod pacijenata s težim ekstraplandularnim simptomima to može biti iznimka (33). Zbog ovih podataka i činjenice da se upravo bolesnici s težom kliničkom slikom i ekstraplandularnim simptomima liječe u bolnicama, važno je bilo započeti prikupljati i objaviti epidemiološke podatke o ovoj bolesti na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb).

2. Hipoteza

Hipoteza ovog diplomskog rada bila je da u populaciji bolesnika koji su liječeni na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb zbog pSS-a od 2013.-2017. godine, postoje bolesnici oboljeli od NHL-a i da je stopa incidencije NHL-a u tih bolesnika veća nego stopa incidencije od NHL-a u općoj populaciji Republike Hrvatske.

3. Ciljevi rada

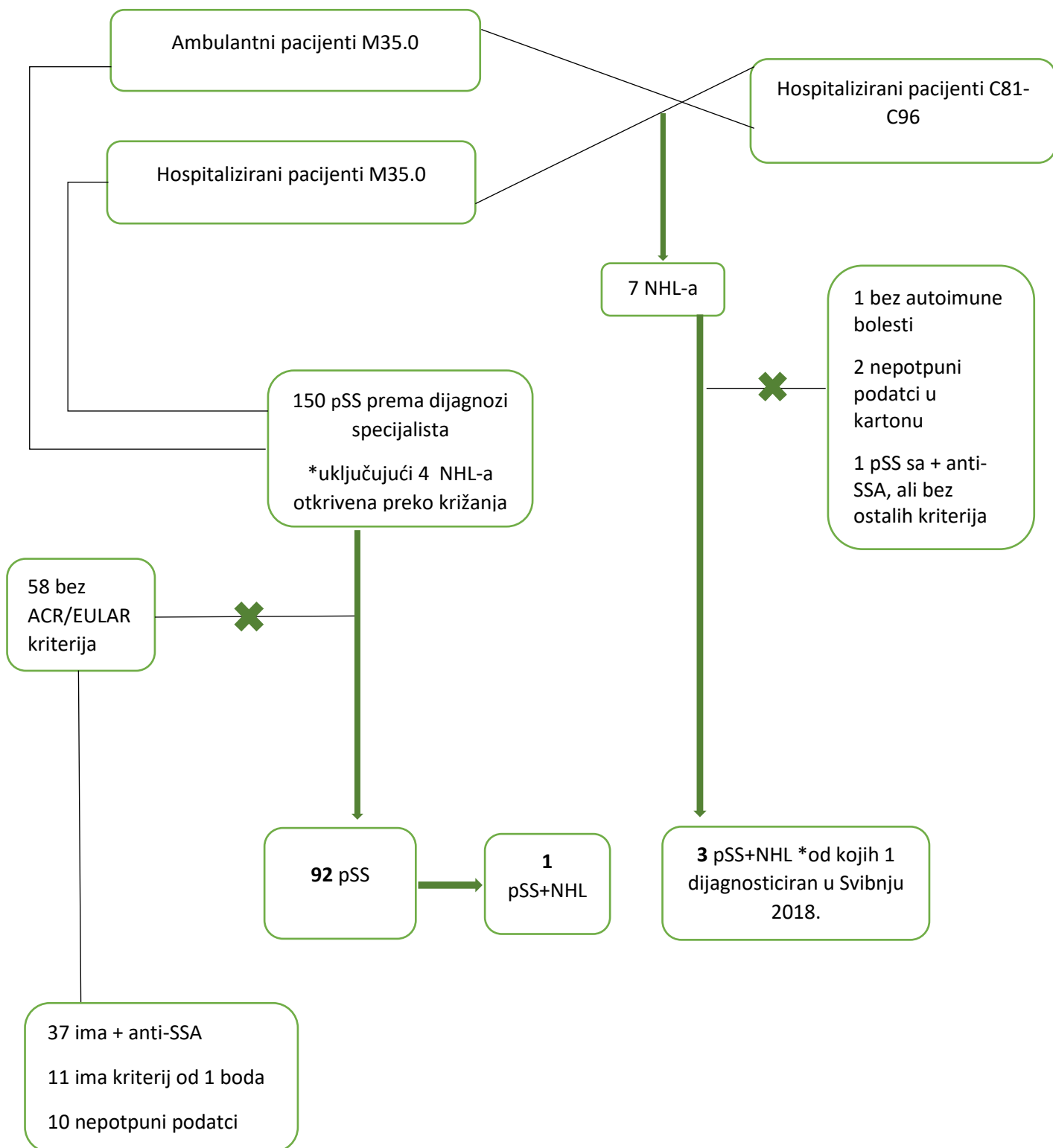
S obzirom na činjenicu da u Republici Hrvatskoj još nema objavljenih epidemioloških podataka o pobolu od NHL-a u osoba sa pSS-om, cilj ovog istraživanja bio je prikupiti što više pacijenata liječenih od pSS-a na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb, odrediti stopu incidencije NHL-a kod tih bolesnika i ustanoviti obolijevaju li ti bolesnici od NHL-a više od opće populacije Republike Hrvatske.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Uz pomoć Bolničkog informatičkog sustava Kliničkog bolničkog centra Zagreb, izlistani su svi pacijenti, koji su bili liječeni ambulantno i stacionarno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb od 2013. do 2017. godine pod šifrom dijagnoze M35.0 prema 10. reviziji međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Potom su dodatno izlistani od 2013. do 2017. godine hospitalizirani pacijenti Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb pod šiframa dijagnoza od C81 do C96 prema MKB-10. Zatim se ta lista ukrižala sa gore spomenutim listama kako bi se pronašli pacijenti koji su u sklopu pSS-a oboljeli od NHL-a.

Najprije su se isključili svi pacijenti koji su imali sekundarni Sjögrenov sindrom ili sindrom preklapanja sa pSS-om. Nakon toga je u kohorti ostalo 150 pacijenta (139 žena i 11 muškaraca) sa pSS prema dijagnozi specijalista kliničke imunologije i/ili reumatologije. U kohortu su nakon dodatnih pregleda svih elektroničkih zapisa i po potrebi zdravstvenih kartona regrutirane 92 osobe (86 žena, od 25 do 86 godina starosti, i 6 muškaraca, od 36 do 73 godina starosti) koje su ispunjavale ACR/EULAR-ove kriterije iz 2016. godine za dijagnozu pSS-a (11).



Slika 1

Shematski prikaz uključivanja pacijenata u kohortu

4.2. Metode

Zbog toga što početak bolesti ne mora koincidirati s vremenom postavljanja dijagnoze, za početak praćenja odabrana je godina u kojoj su bolesnici osjetili prve simptome. Kao prvi simptomi priznavali su se: „sicca“ simptomi i/ili više od mjesec dana ubrzane sedimentacija eritrocita i/ili više od mjesec dana povišene tjelesne temperature iznad 37°C i/ili slučajno pronađena pozitivna anti-SS-A protutijela. Ukoliko se godina prvih simptoma nije mogla pouzdano ustanoviti iz spomenutih podataka, odabrana je godina u kojoj je specijalist klinički imunolog ili reumatolog napisao dijagnozu pSS-a. Za kraj praćenja uzet je datum 31.12.2017. godine ili datum kada se obavio posljednji pregled specijalista imunologije i reumatologije ukoliko je osoba prije 31.12.2017. godine ispala iz praćenja ili datum i godina dijagnoze NHL-a ili datum i godina smrti.

U rezultatima i analizi podataka korištena je deskriptivna statistika. Kontinuirane varijable su opisane medijanom i rasponom, a kategoričke proporcijom. Kohorta je stratificirana po dobi u razmacima od 5 godina. Izostala je stratifikacija po spolu zbog jednostavnosti prikaza podataka i zbog činjenice da ima samo 6 muškaraca u kohorti. Također je izostala stratifikacija kohorte prema stupnju obrazovanja zbog nepotpunih podataka u zdravstvenim kartonima.

Za usporedbu stope incidencije obolijevanja od NHL-a u kohorti sa stopom incidencije obolijevanja od NHL-a u općoj populaciji, koristila se neizravna standardizacija po dobi. Za potrebu računanja očekivanog broja slučajeva NHL-a u kohorti uzeti su podatci o stopi incidencije NHL-a na 100000 stanovnika u RH iz Nacionalnog registra za rak i uračunat je prosjek za 2003., 2014. i 2017. godinu, zbog činjenice da su upravo u tim godinama 3 osobe iz kohorte oboljele od NHL-a. Kumulativna incidencija NHL-a s 95%-im intervalom pouzdanosti izračunata je pomoću Kaplan-Meierove metode i prikazana grafički Kaplan-Meierovom krivuljom na slici 2.

Za provedbu ovog znanstvenog rada dobivena je suglasnost etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb, te etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

5. Rezultati

Ukupno vrijeme praćenja kohorte iznosilo je 1158 osoba-godina. Prosjek godina praćenja iznosio je 13 godina, a medijan godina praćenja 9 godina. U skupini žena, od NHL-a oboljele su 3 pacijentice, dvije u dobi od 44 godine, a jedna u dobi od 49 godina. Dodatno se u posebni izračun pribrojala pacijentica koja je u svibnju 2018. (dakle gotovo 5 mjeseci nakon službenog kraja praćenja kohorte), u 50. godini života, oboljela od NHL-a. Nitko u skupini muškaraca nije obolio od NHL-a.

Kliničke karakteristike pacijenata u kohorti sažete su u tablicama 1 i 2. Većini su pacijenata prilikom potvrde kriterija bila pozitivna anti-SSA protutijela i Schirmerov test. Biopsija žlijezda slinovnica rađena je od strane iskusnih patologa KBC-a Zagreb. Iako "focus score" u niti jednom bioptičkom uzorku nije izričito naveden, revizijom nalaza ustanovilo se da ipak postoje opisana limfocitna žarišta. Prema tome, biopsije u kohorti su priznate pod kriterijem „focus score \geq 1“. 14 pacijenata je uvršteno u kohortu isključivo zbog priznatog "focus score"-a.

Ukupna stopa incidencije NHL-a u kohorti iznosila je 259 na 100000 pacijent-godina. Nakon provedene neizravne standardizacije, može se zaključiti kako populacija pacijenata sa pSS-om u KBC-u Zagreb 17 puta više obolijeva od NHL-a nego opća populacija Republike Hrvatske. Tablica 3 prikazuje izračun stope incidencije NHL-a u kohorti i izračun standardiziranog omjera incidencija.

Tablica 1**Kliničke karakteristike svih pacijenata u kohorti**

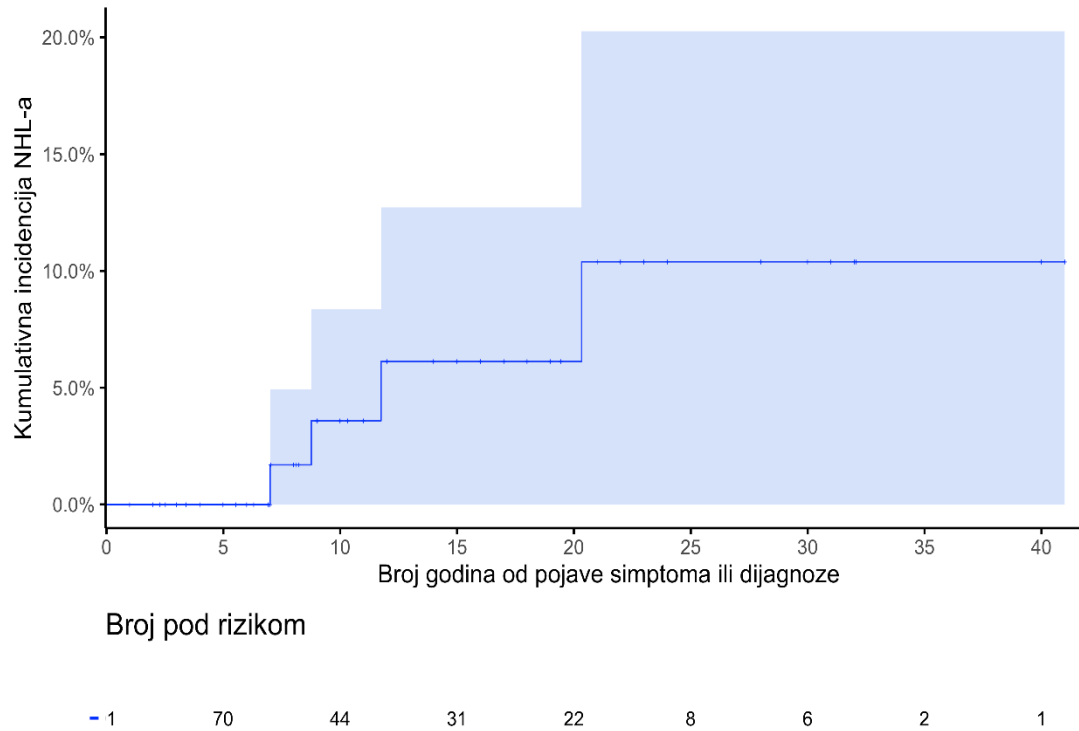
| KLINIČKE KARAKTERISTIKE | SVI PACIJENTI N= 91 | PACIJENTI BEZ NHL-a N=88 | PACIJENTI S NHL-om N=3 |
|--|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| starost kod prvih simptoma ili dijagnoze pSS-a *medijan(raspon) | *44 (14-78) | *45 (14-78) | N1=32, N2=40, N3=37 |
| Broj godina praćenja *medijan(raspon) | *10 (1-41) | *10 (1-41) | N1=12, N2=9, N3=7 |
| focus score ≥ 1 | 32/91 | 31/88 | 1/3 |
| focus score nije napravljen | 53/91 | 51/88 | 2/3 |
| anti-SSA pozitivna | 86/91 | 83/88 | 3/3 |
| anti-SSA nisu napravljena | 0/91 | 0/88 | 0/3 |
| Ocular staining score ≥ 5 /„van Bijsterfeld score“ ≥ 4 | 0/91 | 0/88 | 0/3 |
| Ocular staining score ≥ 5 /„van Bijsterfeld score“ ≥ 4 nije napravljen | 91/91 | 88/88 | 3/3 |
| Schirmerov test $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ | 71/91 | 68/88 | 3/3 |
| Schirmerov test $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ nije napravljen | 10/91 | 10/88 | 0/3 |
| Nestimulirano lučenje sline $\leq 0.1/\text{min}$ | 24/91 | 24/88 | 0/3 |
| Nestimulirano lučenje sline $\leq 0.1/\text{min}$ nije napravljeno | 62/91 | 59/88 | 3/3 |

Napomena: NHL- non-Hodgkinov limfom/ pSS- primarni Sjögrenov sindrom

Tablica 2**Kliničke karakteristike pacijenata s NHL-om**

| KLINIČKE KARAKTERISTIKE | Pacijent 1 | Pacijent 2 | Pacijent 3 | *Pacijent 4 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| (a) starost na početku praćenja / (b) starost kod dijagnoze NHL-a/ razlika (b-a) | 32/44/12 | 40/49/9 | 37/44/7 | 30/50/20 |
| "focus score" ≥ 1 | / | da | / | / |
| anti-SSA pozitivna | da | da | da | da |
| hipergamaglobulinemija | ≥ 20 mg/L | >16 mg/L | >20 mg/L | ne |
| krioglobulinemija | da | da | / | ne |
| $\beta 2$ mikroglobulin + | da | da | / | da |
| tip limfoma | MALT-om | MALT-om | MALT-om | MALT-om |
| mjesto limfoma | / | koža | koža | parotidna žlijezda |

Napomena: *pacijentica koja je oboljela u svibnju 2018., /= nema podataka, NHL= non-Hodgkinov limfom, MALT-om = ekstrasplandularni limfom marginalne zone



Slika 2

Kaplan-Meierova krivulja vjerojatnosti obolijevanja od NHL-a u bolesnika s pSS-om.

Tablica 3.1**Izračun u slučaju 3 osobe oboljele od non-Hodgkinovog limfoma**

| RASPODJELA KOHORTE PO DOBI | PROSJEK STOPA INCIDENCIJA NHL-a U RH (2003,2014,2017) /1000000 | UKUPNO OSOBE-GODINE PO DOBI | UKUPNI OČEKIVANI BROJ NHL-a u KOHORTI | UKUPNI OPAŽENI BROJ NHL-a u KOHORTI | SIR | UKUPNA STOPA INCIDENCIJE NHL-a U KOHORTI /100000 |
|----------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------|--|
| 0-4 | 0,47 | 0 | 0,17 | 3 | 17,65 | 256 |
| 5-9 | 1,57 | 0 | | | | |
| 10-14 | 1,50 | 1 | | | | |
| 15-19 | 1,43 | 12 | | | | |
| 20-24 | 1,87 | 22 | | | | |
| 25-29 | 1,57 | 36 | | | | |
| 30-34 | 5,07 | 82 | | | | |
| 35-39 | 4,17 | 104 | | | | |
| 40-44 | 7,40 | 126 | | | | |
| 45-49 | 8,40 | 161 | | | | |
| 50-54 | 10,50 | 180 | | | | |
| 55-59 | 18,87 | 179 | | | | |
| 60-64 | 25,27 | 109 | | | | |
| 65-69 | 29,90 | 71 | | | | |
| 70-74 | 38,83 | 50 | | | | |
| 75-79 | 49,53 | 17 | | | | |
| 80-84 | 47,50 | 15 | | | | |
| 85+ | 35,50 | 5 | | | | |

Napomena: pacijentice su 2003., 2014. i 2017. godine oboljele od NHL-a. Podatci o stopama incidencija NHL-a u RH preuzeti su iz Nacionalnog registra za rak. NHL- non-Hodgkinov limfom/ RH- Republika Hrvatska/ SIR- standardizirani omjer incidencija

Tablica 3.2**Izračun u slučaju 4 osobe oboljele od non-Hodgkinovog limfoma**

| RASPODJELA KOHORTE PO DOBI | PROSJEK STOPA INCIDENCIJA NHL-a U RH (2003,2014, 2017x2) /1000000 | UKUPNO OSOBE-GODINE PO DOBI | UKUPNI OČEKIVANI BROJ NHL-a u KOHORTI | UKUPNI OPAŽENI BROJ NHL-a u KOHORTI | SIR | UKUPNA STOPA INCIDENCIJE NHL-a U KOHORTI /100000 |
|----------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------|--|
| 0-4 | 0,63 | 0 | 0,23 | 4 | 17,44 | 342 |
| 5-9 | 1,73 | 0 | | | | |
| 10-14 | 2,33 | 1 | | | | |
| 15-19 | 1,90 | 12 | | | | |
| 20-24 | 2,57 | 22 | | | | |
| 25-29 | 2,10 | 36 | | | | |
| 30-34 | 6,30 | 82 | | | | |
| 35-39 | 5,20 | 104 | | | | |
| 40-44 | 9,47 | 126 | | | | |
| 45-49 | 10,60 | 161 | | | | |
| 50-54 | 14,17 | 180 | | | | |
| 55-59 | 25,47 | 179 | | | | |
| 60-64 | 33,60 | 109 | | | | |
| 65-69 | 40,97 | 71 | | | | |
| 70-74 | 56,40 | 50 | | | | |
| 75-79 | 69,17 | 17 | | | | |
| 80-84 | 66,20 | 15 | | | | |
| 85+ | 48,30 | 5 | | | | |

Napomena: Tri su pacijentice 2003.,2014. i 2017. godine oboljele od NHL-a. Četvrta je pacijentica oboljela u svibnju 2018., ali se pretpostavilo da je oboljela 31.12.2017. kada je i službeni kraj praćenja kohorte. NHL- non-Hodgkinov limfom/ RH- Republika Hrvatska/ SIR-standardizirani omjer incidencija

6. Rasprava

Stopa incidencije NHL-a u osoba oboljelih od pSS-a i standardizirani omjer incidencija mogu odudarati od stvarnosti zbog nekoliko nedostataka u samom dizajnu istraživanja. Zbog nepotpunih podataka u zdravstvenim kartonima nedostaje stratifikacija po stupnju obrazovanja. Nadalje, činjenica da su podatci prikupljeni u KBC-u Zagreb, hijerarhijski tercijarnoj ustanovi zdravstvenog sustava, podrazumijeva da ovom studijom nije mogla biti obuhvaćena realna populacija osoba sa pSS-om, već onaj dio pacijenata s težom simptomatologijom.

Dobiveni rezultati mogu odudarati od stvarnih, između ostalog, iz razloga što konačan broj pacijenata sa pSS-om i onih s dijagnozom NHL-a nije potpun. Bolnički informatički sustav koristi se od 2011. godine, a pacijenti iz kojih je nastala kohorta izlistavani su od 2013. do 2017. godine zbog toga što većina liječnika nije odmah, 2011. godine, počela s njegovom primjenom. Samim time, nemoguće je bilo prikupiti pacijente koji su se prestali obrađivati na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a do 2011., odnosno 2013. godine, a bolovali su od pSS-a. Usprkos tome, pretpostavka je bila da je ipak veći dio pacijenata iz te skupine nastavio dolaziti na kontrolne preglede na Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb i nakon 2011., odnosno 2013. godine.

Isto tako, zbog nepostojanja jedinstvene šifre za pSS u 10. reviziji međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), za potrebe ovog rada pretpostavili smo da se pSS nalazi pod šifrom dijagnoze M35.0. Međutim moglo se pokušati i s izlistavanjem pacijenata pod šifrom dijagnoze M35.9, što je izazov za sljedeće studije na ovu temu.

Također, nepotpuni podatci o pojedinim pacijentima utjecali su u najvećoj mjeri na konačan broj pacijenata u kohorti i na promjenu stvarne slike o stopi incidencije NHL-a u kohorti. Primjerice, u skupini pacijenata sa pSS-om koji nisu ispunili ACR/EULAR-ove kriterije iz 2016. godine (58 slučajeva), 37 osoba ima pozitivna anti-SSA protutijela, što znači da im je nedostajao samo jedan bod za uvrštavanje u studiju. Štoviše, u toj skupini od 37 osoba, postoje čak 3 slučaja NHL-a.

Na kraju, NHL u osoba sa pSS-om otkrivali smo čitajući medicinske kartone i elektroničke zapise sa KBC-a Zagreb. Međutim, ne treba zanemariti mogućnost da su

neki pacijenti liječeni od limfoma izvan KBC-a Zagreb, a da to nije iz različitih razloga naglašeno u ambulantnim kartonima.

7. Zaključak

NHL jedna je od najtežih ekstraglandularnih manifestacija pSS-a. Podatak o poprilično velikoj stopi incidencije NHL-a u populaciji osoba sa pSS-om liječenih na KBC-u Zagreb, poglavito u određenim dobnim skupinama (od 40 do 55 godina) te podatak o njegovoj 17 puta većoj pojavnosti od one u općoj populaciji, može biti vrijedan pokazatelj liječnicima koji sudjeluju u praćenju ovih bolesnika. Ovo retrospektivno istraživanje na temu incidencije non-Hodgkinovog limfoma u KBC- Zagreb može biti dobar temelj za buduća istraživanja o primarnom Sjögrenovom sindromu.

8. Zahvale

Prije svega zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Miroslavu Mayeru na odabiru teme, stručnim savjetima te susretljivosti i pomoći u stvaranju ovog diplomskog rada. Zatim, zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb koji su ljubazno sa mnom podijelili svoj radni prostor za vrijeme prikupljanja podataka za istraživanje. Zahvaljujem i dr. sc. Mariju Šekeriji, spec. epidemiologije i Tinu Oreškoviću, koji su mi uvelike pomogli u nedoumicama oko statističke analize rezultata. Na kraju, zahvaljujem Danici Ćurković za pomoć u lektoriranju rada.

9. Literatura

1. Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen, Stuttgart. Beitr. Z. Chir. Festschr. F. Theodor Billroth. 1892;610–30. German.
3. Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois de muqueuses, nasale, laryngée, vulvaire). "Sécheresse" de la bouche, des conjonctives, etc., Paris. Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1925;32:376-379. French.
4. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. Acta Ophthalmol. 1933;2:1–151. German.
5. Bunim JJ. Heberden Oration. Ann Rheum Dis. 1961;20(1):1–10.
6. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am J Med. 1964;36(4):529–40.
7. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. Medicine (Baltimore). 1965;44:187–231.
8. Beck JS, Anderson JR, Bloch KJ, Buchanan WW, Bunim JJ. Antinuclear and Precipitating Auto-antibodies in Sjögren's Syndrome. Ann Rheum Dis. 1965;24(1):16–22.
9. Alspaugh M, Maddison P. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and sjögren's syndrome: An interlaboratory collaboration. Arthritis Rheum. 1979;22(7):796–8.
10. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol. 1968;21(5):656–60.
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2017;69(1):35–45.
12. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):229.
13. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different

community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(1):30–4.

14. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983–9.
15. Williams PH, Cobb BL, Namjou B, Scofield RH, Sawalha AH, Harley JB. Horizons in Sjögren's Syndrome Genetics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(3):201–9.
16. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(4):847–68, vii.
17. Haralampos M, Moutsopoulos MIC. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34(4):400–7.
18. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A305-310.
19. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and Local Interleukin-17 and Linked Cytokines Associated with Sjögren's Syndrome Immunopathogenesis. *Am J Pathol*. 2009;175(3):1167–77.
20. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(1):59–68.
21. Hjelmervik TOR, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1534–44.
22. Shen L, Suresh L, Li H, Zhang C, Kumar V, Pankewycz O, et al. IL-14 alpha, the nexus for primary Sjögren's disease in mice and humans. *Clin Immunol*. 2009;130(3):304–12.
23. Shen L, Zhang C, Wang T, Brooks S, Ford RJ, Lin-Lee YC, et al. Development of Autoimmunity in IL-14 α -Transgenic Mice. *J Immunol*. 2006;177(8):5676.
24. Li J, Ha Y-M, Kü N-Y, Choi S-Y, Lee SJ, Oh SB, et al. Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in Sjögren's syndrome. *Lab Invest*. 2004;84(11):1430–8.
25. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ et al. . 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.
26. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic

features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2021–30.

27. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A Simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):405–15.
28. Bijsterveld OP van. Diagnostic Tests in the Sicca Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(1):10–4.
29. NAVAZESH M. Methods for Collecting Saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694(1):72–7.
30. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's Syndrome and Malignancy Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151–6.
31. Kimman J, Bossuyt X, Blockmans D. Prognostic value of cryoglobulins, protein electrophoresis, and serum immunoglobulins for lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. A retrospective cohort study. *Acta Clin Belg.* 2018;73(3):169–81.
32. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1262–9.
33. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016;55(3):450–60.

10. Životopis

Matea Martinić

Adresa: Nodilova 18, 10000 Zagreb. Kontakt: 091/7692325, mateamiseti1@gmail.com

Obrazovanje:

| | |
|-------------|---|
| 2013.- sada | Redovna studentica 6. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu |
| 2013. | Cambridge ESOL Certificate in Advanced English |
| 2009.-2013. | II. Križanićeva gimnazija, Zagreb |

Profesionalna iskustva:

| | |
|-----------------------|--|
| 2016.- 2018. | Demonstratorica u nastavi iz patofiziologije na hrvatskom i engleskom smjeru |
| Kolovoz i rujan 2017. | stručna praksa na Klinici za reumatologiju i imunologiju sveučilišne bolnice Charité, Berlin, Njemačka |
| Srpanj 2017. | pohađala ESMO-ESO tečaj iz medicinske onkologije za studente medicine, Valencija, Španjolska |
| Rujan 2016. | Stručna praksa na Klinici za unutarnje bolesti KB Sv.Duh, Zagreb |
| Srpanj 2015. | Stručna praksa na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB Sv.Duh, Zagreb |
| 2013.-2015. | Demonstratorica u nastavi iz anatomije |

Publikacije

- Svaguša T, Martinić M, Martinić M, et al. Mitochondrial unfolded protein response, mitophagy and other mitochondrial quality control mechanisms in heart disease and aged heart. *Croat Med J.* 2020;61(2):126-138.

Aktivnosti u sklopu studija:

Sudjelovanje u brojnim projektima studentske udruge CroMSIC od 2013.-2015.:

- asistiranje u organizaciji sajma rijetkih bolesti u hotelu Intercontinental, Zagreb
- asistiranje u organizaciji svečanog predstavljanja Glow Brain projekta na Medicinskom fakultetu u Zagrebu
- promicanje svijesti o darivanju organa
- kontakt- osoba za strane studente medicine koji dolaze na razmjenu u Hrvatsku

Dodatne vještine:

- Pismeno i konverzijsko znanje engleskog jezika (C1)
- Pismeno i konverzijsko znanje njemačkog jezika (B2)

Interesi

druženje s obitelji i prijateljima, putovanja, Booksa book club, rekreativno trčanje.