

# Uloga doktora dentalne medicine u dijagnostici i liječenju Sjögrenovog sindroma

---

**Horvatek, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:219638>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-13**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Nikolina Horvatek

**ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE  
U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU  
SJÖGRENVOG SINDROMA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentorica rada: dr.sc. Ivana Škrinjar, Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskoga jezika: Maja Petriško, prvostupnica kroatistike i komparativne književnosti

Lektor engleskoga jezika: Nikolina Sapunarić, mag.educ.philol.ang.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: \_\_\_\_ stranica

\_\_\_\_ tablica

\_\_\_\_ slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Veliko hvala mentorici dr. sc. Škrinjar na pomoći, motivaciji i korisnim savjetima tijekom pisanja ovog rada, kao i prenesenom znanju za vrijeme studiranja. Hvala mojim roditeljima na omogućenom školovanju i bezuvjetnoj podršci. Ujedno zahvaljujem cijeloj obitelji i prijateljima na divnim trenucima tijekom studiranja.

# ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU SJÖGRENOVOG SINDROMA

## Sažetak

Sjögrenov sindrom sustavna je kronična idiopatska autoimuna bolest koja najčešće zahvaća žene u postmenopauzi, a kao glavni simptomi bolesti navode se suhoća očiju i usta. Infiltracija egzokrinih žlijezda limfocitima T uzrokuje tkivno oštećenje te se posljedično javlja suhoća kože i sluznica. Osim kože i sluznica, bolešću mogu biti zahvaćeni i ostali organski sustavi. U dijagnostici Sjögrenovog sindroma potreban je multidisciplinarni pristup. Dijagnoza se postavlja na temelju specifičnih kriterija koji uključuju subjektivne simptome i objektivne znakove bolesti. Prisutnim simptomima i znakovima pridodaje se određen broj bodova, a zatim se bodovi zbrajaju i potvrđuju dijagnozu. Fokalni limfocitni sialoadenitis labijalnih žlijezda slinovnica te pozitivan serumski nalaz anti-SSA potvrđuju dijagnozu. Doktor dentalne medicine posljedice suhoće usta liječi simptomatski. Cilj liječenja je ublažavanje simptoma i prevencija posljedica suhoće usta. S obzirom na to da dolazi do ireverzibilnog oštećenja žljezdanog parenhima, sekrecija sline ne može se vratiti u normalne vrijednosti prije početka bolesti te je potrebna cijeloživotna terapija i prilagodba životnih navika.

**Ključne riječi:** idiopatska autoimuna bolest, suhoća očiju i usta, tkivno oštećenje, specifični kriteriji, simptomatsko liječenje, prevencija

## **THE ROLE OF A DENTAL MEDICINE PRACTITIONER IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SJÖGREN'S SYNDROME**

### **Summary**

Sjögren's syndrome is a systemic chronic idiopathic autoimmune disease which typically affects postmenopausal women. The main symptoms of the disease are dryness of the eyes and mouth. Infiltration of exocrine glands by T-lymphocytes causes damage to the tissue which leads to the dryness of the skin and mucous membrane. In addition to the skin and mucous membrane, this diagnostics requires a multidisciplinary approach. Diagnosis is based on specific criteria which include subjective symptoms and objective signs of the disease. The number of points is attached to each present sign and symptom, after which the points are added up and the diagnosis is confirmed. Focal lymphocytic sialoadenitis of labial salivary glands and positive anti-SSA serum results confirm the diagnosis. Dental medicine practitioner treats the consequences of dry mouth symptomatically. The purpose of the treatment is to ease the symptoms and prevent the consequences of dry mouth. Considering the irreversible damage of the glandular parenchyma, saliva secretion cannot be reversed to normal values which were present prior to the disease, so lifelong therapy and lifestyle changes are needed.

**Keywords:** idiopathic autoimmune disease, dryness of the eyes and mouth, damage to the tissue, specific criteria, treats symptomatically, prevent the consequences of dry mouth

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.UVOD .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Klinička slika .....</b>                               | <b>2</b>  |
| <b>1.2. Epidemiologija, etiologija i patofiziologija .....</b> | <b>4</b>  |
| <b>1.3. Prognoza i liječenje .....</b>                         | <b>6</b>  |
| <b>2.SJÖGREN OV SINDROM I USNA ŠUPLJINA.....</b>               | <b>9</b>  |
| <b>2.1. Promjene u usnoj šupljini .....</b>                    | <b>10</b> |
| <b>2.2. Dijagnostika Sjögrenovog sindroma .....</b>            | <b>12</b> |
| <b>2.3. Liječenje promjena u usnoj šupljini .....</b>          | <b>15</b> |
| <b>3.RASPRAVA .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>4.ZAKLJUČAK.....</b>  | <b>20</b> |
| <b>5.LITERATURA .....</b>                                      | <b>22</b> |
| <b>6.ŽIVOTOPIS.....</b>  | <b>27</b> |

## **POPIS SKRAĆENICA**

AIDS – eng. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* – bolest stečene imunodeficijencije

ANA – antinuklearna antitijela

Anti-SSA/Ro – antinuklearna antitijela povezana sa Sjögrenovim sindromom

CD4 – eng. *Cluster of Differentiation* – stanični diferencijacijski antigeni

CMV – citomegalovirus

EBV – Epstein–Barrov virus

GVHD – eng. *Graft-versus-host disease* – bolest presatka protiv domaćina

HCV – virus hepatitisa C

HHV-6 – humani herpes virus tip 6

HIV – virus humane imunodeficijencije

HTLV-1 – humani T-limfotropni virus tip 1

MALT – eng. *mucosa-associated lymphoid tissue* – limfoidno tkivo povezano s mukozom

MHC II – eng. *major histocompatibility complex* – glavni sustav tkivne podnošljivosti

RF – reumatoidni faktor





Sjögrenov sindrom sustavna je kronična autoimuna bolest okarakterizirana žarišnim limfocitnim infiltratima u egzokrinim žlijezdama (1). Limfocitni infiltrati dovode do smanjene funkcije žlijezda s vanjskim izlučivanjem, a posebno su zahvaćene suzne žlijezde i žlijezde slinovnice, što dovodi do simptoma karakterističnih za Sjögrenov sindrom. Bolest češće zahvaća žene nego muškarce. Iako se Sjögrenov sindrom može javiti u svim dobnim skupinama, najčešće se javlja u petom i šestom desetljeću života. Postoje dva oblika Sjögrenovog sindroma – primarni i sekundarni oblik. Primarni je okarakteriziran suhoćom oka i usta te se često naziva *sicca* sindrom (lat. *sicca* – suh). Sekundarni oblik udružen je uz neku drugu primarnu autoimunu podležuću bolest, kao što je reumatoidni artritis, sustavni eritematozni lupus, sklerodermija, itd.

Svrha ovoga rada je prikazati kliničku sliku, epidemiologiju i etiologiju te dijagnostiku i liječenje Sjögrenovog sindroma kao jedne od učestalijih autoimunih bolesti u populaciji. Uloga doktora dentalne medicine važna je u dijagnostici bolesti te liječenja simptoma vezanih uz usnu šupljinu. Također, važno je na vrijeme postaviti dijagnozu te prevenirati nastanak mogućih komplikacija vezanih uz smanjenu količinu sline te omogućiti pacijentu što bolju kvalitetu života.

### **1.1. Klinička slika**

Pacijenti koji boluju od primarnog Sjögrenovog sindroma mogu razviti različite kliničke slike, ali se kao najčešća prezentacija bolesti navode *sicca* simptomi. Bolesnici se žale na suhe oči (kseroftalmiju), suha usta (kserostomiju) te povećanje parotidnih žlijezda (1). Pojavnost kserostomije i kseroftalmije povećava se u populaciji s porastom dobne skupine te više od jedne trećine starijih osoba u anamnezi navodi osjećaj suhih usta i suhih očiju. Nejasno je radi li se o procesu normalnog starenja organizma, udruženog s fibrozom i atrofijom koja se uočava na biopsiji malih žlijezda slinovnica usne, ili je rezultat drugih podležućih bolesti te uzimanja lijekova (2). Mnogi lijekovi kao nuspojavu mogu razviti suhoću usta i očiju, a najčešće se spominju beta blokatori, diuretici, antidepresivi, antikolinergici i antihistaminici. Također, žene koji uzimaju hormonalnu nadomjesnu terapiju pod povećanim su rizikom od nastanka sindroma suhog oka (3).

Kserostomija se definira kao simptom bolesti, a označava subjektivni osjećaj suhoće usta uslijed smanjenog izlučivanja sline iz žlijezda slinovnica. Slina ima važnu ulogu u organizmu, a njenim smanjenim izlučivanjem javljaju se različite tegobe. Bolesnici otežano žvaču i gutaju

suhu hranu, često uz obrok konzumiraju tekućinu te se noću učestalo bude kako bi pili vodu. Otežan je govor i nošenje mobilnih protetskih nadomjestaka. Bolesti usne šupljine koje mogu nastati kao posljedica kserostomije su: povećana pojavnost karijesa i parodontnih bolesti te učestala infekcija gljivicama.

Kseroftalmija označava subjektivni osjećaj suhoće očiju koji se očituje kao osjećaj pijeska u očima, a pojačava se tijekom dana jer već smanjena količina suza dodatno isparava. Vjeđe su eritematozne i bolne, a neki bolesnici ujutro otežano otvaraju oči zbog smanjenog stvaranja suza tijekom noći. Vjeđe su otečene i iziritirane, prisutna je fotofobija te zamor oka uz oslabljeni vid. Poznato je da se simptomi pogoršavaju u određenim prilikama kao što je boravak u prostorima s klimatizacijskim uređajima i zadimljenim prostorima, vjetrovitim vremenskim uvjetima te tijekom čitanja, gledanja televizije ili rada na računalu.

Uz suha usta i oči, bolesnici sa Sjögrenovim sindromom mogu razviti i sutavne komplikacije koje zahvaćaju zglobove, mišiće, kožu, srce, pluća, jetru, bubrege, živčani i krvožilni sustav.

Nevaskularne kožne manifestacije Sjögrenovog sindroma uključuju suhoću kože, dermatitis vjeđa, pruritis te anularni eritem (4). Kožne vaskularne promjene koje se mogu javiti u sklopu Sjögrenovog sindroma su palpabilna purpura te Raynaudov fenomen. Bolesnici se također žale na suhu, ispucalu kožu koju ne mogu dovoljno hidratizirati.

Pri proširenju bolesti na dišni sustav, odnosno pojave pulmonalnih simptoma, može se javiti suhoća sluznice dušnika i bronha. To se očituje suhim kašljem te kao komplikacija smanjene količine izlučene sluzi mogu se javiti rekurentni bronhitis i upale pluća.

Suhoća ždrijela i jednjaka često dovodi do otežanog gutanja pa je bolesnici opisuju kao zaostajanje zalogaja hrane u gornjem dijelu grla (5). Također mogu biti prisutne dijareje te bol u truhu uz malapsorpciju hrane zbog pojave kronične upale gušterače. Bolesnici sa Sjögrenovim sindromom pod povećanim su rizikom od zakašnjelog pražnjenja želuca, što može uzrokovati ranu sitost, nelagodu u gornjem dijelu trbuha, mučninu i povraćanje (6).

Sjögrenov sindrom može uključivati i promjene na srcu, stoga se u nekih bolesnika može javiti pulmonalna hipertenzija i perikarditis, kao i orostatski simptomi koji nastaju zbog poremećene autonomne kontrole krvnog tlaka i pulsa.

Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava i kralježničke moždine u sklopu Sjögrenovog simptoma procijenjena je u različitim istraživanjima na 8 – 40% s manifestacijama mijelopatije, optičke neuropatije, konvulzijama, kongnitivnim disfunkcijama i encefalopatije (7). Prvo se moraju isključiti ostali mogući uzroci tih promjena kao što su multipla skleroza, Alzheimerova bolest ili sustavni eritematozni lupus. Također, može doći do pojave subkliničke prezentacije senzorne ili motorne periferne neuropatije, pogotovo u području glave i vrata u obliku trigeminalne neuralgije ili paralize ličnog živca.

Limfocitna žarišta mogu infiltrirati i bubrežne kanaliće zbog čega nastaje tubulointersticijski nefritis, dolazi do oštećenja izvodnih kanalića te se javljaju bubrežni kamenci, hipokalemija, bubrežna tubularna acidoza itd. Intersticijski cistitis sa simptomima dizurije (učestalog i hitnog podražaja na mokrenje) te nokturije snažno se povezuje sa Sjögrenovim sindromom (8).

Prisutna je suhoća i ostalih sluznica, stoga se može javiti nelagoda te krvarenje iz nosa. U žena se javlja suhoća rodnice te ponavljajući spontani pobačaj. Bolesnici se mogu žaliti na bol i oticanje zglobova te umor.

Palpabilna purpura, glomerulonefritis i periferna neuropatija kasnije su manifestacije Sjögrenovog sindroma povezane s većim rizikom od nastanka ne-Hodgkinovog limfoma.

Sekundarni Sjögrenov sindrom javlja se uz neku drugu podležeću autoimunu bolest poput reumatskog artritisa, sistemskog eritematoznog lupusa, sklerodermije, nodoznog poliartritisa, sistemske skleroze ili krioglobulinemije. Javlja se u obliku blažih simptoma povezanih sa suhoćom usta i očiju. Sistemskih karakteristika bolesti u sekundarnom tipu ima mnogo manje, a one uključuju oticanje žlijezda slinovnica, Raynaudov fenomen, limfoproliferativne poremećaje te zahvaćenost pluća, živčanog i mokraćnog sustava. Kod ovog tipa bolesti, jače su izraženi simptomi primarne bolesti.

## **1.2. Epidemiologija, etiologija i patofiziologija**

Sjögrenov sindrom jedna je od učestalijih autoimunih bolesti s incidencijom u općoj populaciji od 0,2% do 4%. Ovaj širok raspon odražava nedostatak jedinstvenih dijagnostičkih kriterija (9). Prema komparativnim istraživanjima, Sjögrenov sindrom homogena je internacionalna bolest i pogađa otprilike jedan do dva milijuna ljudi u svijetu. Iako se može javiti u svim

dobnim skupinama, najčešća je pojavnost u petom i šestom desetljeću. Omjer žena i muškaraca koji boluju od Sjögrenovog sindroma iznosi 9 : 1. Incidencija primarnog i sekundarnog tipa Sjögrenovog sindroma je podjednaka.

Etiologija Sjögrenovog sindroma nije još u potpunosti razjašnjena. Na autoimunu reakciju izazvanu okolišnim ili endogenim antigenima upućuje prisutnost aktiviranih epitelih stanica žlijezda slinovnica, koje luče glavni sustav tkivne podnošljivosti (MHC) molekule klase II. One se nalaze na antigen prezentirajućim stanicama i aktiviranim T limfocitima. Nasljedni markeri osjetljivosti također su znak autoimune reakcije.

Osim toga, stalna prisutnost aktivnih interferonskih puteva u Sjögrenovom sindromu sugerira na aktivaciju prirodnog imunološkog sustava (10). Dakle, postoji stalna interakcija između prirodnog i stečenog imunološkog sustava.

Virusi kao mogući egzogeni uzročnici bolesti nisu dokazani, iako se smatra kako Epstein–Barrov virus (EBV), humani T-limfotropni virus tip 1 (HTLV-1), humani herpes virus tip 6 (HHV-6), virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa C (HCV) i citomegalovirus (CMV) mogu imati ulogu. Simptomi slični Sjögrenovom sindromu viđaju se kod pacijenata inficiranih HIV-om, HTLV-1 i HCV-om (11).

Stanična smrt ili oštećenje može uzrokovati izlaganje okidajućih antigena Toll-like receptorima na dendritičkim i epitelih stanicama koje se aktiviraju i počnu oslobađati citokine, kemokine i adhezijske molekule. Kad T i B limfociti migriraju u žlijezdu, aktiviraju se pomoću dendritičkih i epitelih stanica te djeluju kao antigen prezentirajuće stanice (12).

U žlijezdama slinovnicama i suznim žlijezdama zahvaćenim Sjögrenovim sindromom nalaze se žarišta limfocita, prvenstveno staničnih diferencijacijskih antigena (CD4+) T limfocita i memorijskih stanica, a manje B limfocita i plazma stanica koje luče imunoglobuline. Na patohistološkoj analizi labijalnih žlijezda slinovnica može se uočiti da je oko 50% žlijezdane strukture ostalo očuvano, stoga upalna destrukcija slinovnica i suznih žlijezda neće u potpunosti objasniti simptome vezane uz Sjögrenov sindrom.

Nova istraživanja upućuju na neuroendokrinu etiologiju bolesti. Epitelne stanice i limfociti otpuštaju protuupalne citokine koji djeluju na neuralno oslobađanje acetilkolina. Antitijela na muskarinske receptore mogu ometati neuralnu stimulaciju lučenja žlijezda (13). Istraživanje navodi da muskarinska (M3) protutijela na muskarinske receptore mogu uzrokovati disfunkciju autonomnog živčanog sustava u pacijenata sa Sjögrenovim sindromom (14, 15). U novim istraživanjima također se spominje i uloga apoptotičkih mehanizama u nastanku bolesti.

Budući da je bolest češća u žena nego muškaraca, spolni hormoni mogu utjecati na razvoj bolesti, no njihova uloga nije dokazana.

Hipergamaglobulinemija i stvaranje višestrukih antitijela, posebno antinuklearnih antitijela (ANA) i reumatoidnog faktora (RF), osobitosti su izvanžljezdane manifestacije bolesti. Uzrok tome nije poznat, iako se smatra da nastaje zbog poliklonalne aktivacije B limfocita. Produljena hiperstimulacija B stanica može dovesti do poremećaja u njihovoj diferencijaciji i sazrijevanju te može objasniti znatno povećanu incidenciju limfoma u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (16).

### **1.3. Prognoza i liječenje**

Sjögrenov sindrom ima dobru prognozu. Prognoza sekundarnog oblika više ovisi o primarnoj bolesti. U bolesnika s primarnim tipom postoji niži rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija poput infarkta miokarda i moždanog udara, što nije slučaj u bolesnika sa sekundarnim tipom uz sustavni eritematozni lupus (17).

Morbiditet je povezan s postupnom disfunkcijom egzokrinih žlijezda i organa koji su prožeti limfocitnim fokusima. Poremećaji uz koje se razvija sekundarni Sjögrenov sindrom povećavaju stopu mortaliteta. Bolesnici s primarnim tipom koji ne razviju limfoproliferativni poremećaj imaju normalan životni vijek (18).

Bolesnici koji boluju od Sjögrenovog sindroma imaju veći rizik od razvoja ne-Hodgkinovog limfoma za razliku od zdrave populacije s incidencijom od oko 4%. Zbog toga je vrlo važno upozoriti bolesnika da mora prijaviti svaki povećani limfni čvor koji traje duže od šest tjedana i ne prolazi. Limfoidno tkivo povezano s mukozom (MALT) najčešći je histološki tip ne-Hodgkinovog limfoma koji se polako i postupno razvija u svim nelimfoidnim tkivima infiltriranim limfoidnim tkivom, najčešće u žlijezdama slinovnicama, želucu, nazofarinksu, koži, plućima itd. Čimbenici rizika za razvoj ne-Hodgkinovog limfoma uključuju povećanje žlijezda slinovnica, limfadenopatiju, hepatosplenomegaliju, leukopeniju, palpabilnu purpuru itd.

Žene s dijagnosticiranim Sjögrenovim sindromom imaju povećan rizik od komplikacija u trudnoći. Može se javiti pogoršanje plućne hipertenzije i povećana stopa spontanih pobačaja, kao i prijevremenih poroda (19).

Liječenje bolesnika sa Sjögrenovim sindromom je simptomatsko. Zbog nepoznate etiologije same bolesti, još nije razvijen lijek koji bi u potpunosti pomogao pacijentima. Europska liga

protiv reumatizma (EULAR) objavila je 2019. godine smjernice o sistemskom i lokalnom liječenju bolesnika sa Sjögrenovim sindromom (20). Poželjno je liječiti pacijente u stručnim centrima ili s njima u suradnji te primijeniti multidisciplinarni pristup. Glavni liječnik koji vodi bolesnike sa Sjögrenovim sindromom je specijalist internist – klinički imunolog.

Prije samog liječenja suhoće usta potrebno je izmjeriti kvantum salivacije te vidjeti je li održana mogućnost stimulacije sline u slinovnicama i na taj način procijeniti funkciju žlijezda. Prvi terapijski postupak prilikom blage disfunkcije je lokalna nefarmakološka stimulacija sline pomoću žvakaćih guma i bombona bez šećera, kiselih napitaka, pastila itd. Kod umjerene disfunkcije poseže se za farmakološkom stimulacijom slinovnica pilokarpinom, parasimpatomimetikom koji se neselektivno vežu za M3 muskarinske receptore i potiču povećano lučenje u egzokrinim žlijezdama. Kod teške disfunkcije slinovnica, radi se zamjena sline.

Prvi izbor lijeka za suhoću očiju su umjetne suze i očne masti. Umjetne suze mogu se nabaviti i bez recepta te bi bolesnik trebao isprobati više pripravaka dok ne otkrije koji mu najviše odgovara. Umjetne suze temelje se na 0,9% natrijevom kloridu, a kao dodatak mogu imati hidrosimetilcelulozu ili dekstran koji ih čine viskoznijima pa smanjuju učestalost primjene. Također, od pomoći su i ovlaživači zraka te izbjegavanje lijekova iz skupine antikolinergika i antihistaminika.

Kod težeg oblika suhoće očiju, terapija se uvodi postupno ako prvi lijek nema učinka. Oftalmolog može propisati topikalne očne nesteroidne protuupalne lijekove ili kortikosteroide kroz najviše četiri tjedna. U slučaju da nema poboljšanja uvodi se topikalni ciklosporin, nakon toga kapi za oči u serumu te na kraju oralni muskarinski agonisti.

Za liječenje umora preporuča se tjelovježba, dok se za mišićno-koštanu bol preporučuju analgetici, ali uz procjenu potencijalne koristi naspram samih nuspojava lijekova.

Liječenje sustavnih simptoma treba strogo prilagoditi prema specifičnom organu koji je zahvaćen sindromom. Kao i za sve autoimune bolesti, u terapiji se koriste kortikosteroidi koji djeluju protuupalno, imunosupresivno te ublažavaju bolne simptome. Kortikosteroide je potrebno koristiti u aktivnoj fazi bolesti u najmanjoj djelotvornoj dozi te najkraćem mogućem vremenu. Kako simptomi nestaju i aktivnost bolesti se smanjuje, potrebno je postepeno smanjivati dozu kortikosteroida kroz određeni vremenski period do njihovog potpunog ukidanja ili do doze održavanja – najmanje moguće doze koja drži bolest u remisiji.

Monoklonska antitijela, kao što je rituksimab, imaju ulogu u liječenju izvanžlijezdanih manifestacija Sjögrenovog sindroma jer djeluje protiv antigena CD20 na sazrijevajućim B-

limfocitima, dolazi do deplecije zrelih cirkulirajućih B-limfocita za koje se smatra kako imaju važnu ulogu u patofiziologiji bolesti. U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom istraživanju, Meijer i dr. otkrili su da rituksimab poboljšava brzinu protoka sline, funkciju suzne žlijezde i druge varijable kod bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (21). Iako neka nova istraživanja upućuju na njegovu učinkovitost u liječenju žljezdane sekrecije, još se ne koristi za liječenje simptoma suhoće.

Za suhoću kože najbolje je koristiti kreme ili losione za kožu kako bi pomogli u očuvanju vlage kože te spriječili njenu ispućanost. Kod suhoće rodnice koriste se lubrikansi, a potrebno je upozoriti bolesnicu na postojanje veće mogućnosti infekcije gljivicama.

Liječnik obiteljske medicine trebao bi poticati bolesnike sa Sjögrenovim sindromom na fizičku aktivnost te na prestanak pušenja kako bi se ublažili simptomi suhoće.

Praćenje bolesnika u remisiji je svakih pola godine, dok se pacijenti s aktivnom bolešću narućuju na kontrolne preglede svakih mjesec dana.



## **2.SJÖGREN OV SINDROM I USNA ŠUPLJINA**

## 2.1. Promjene u usnoj šupljini

Bolesnici sa Sjögrenovim sindromom imaju izraženu suhoću usta koja može uzrokovati različite poteškoće u svakodnevnom životu. Bolesnici izbjegavaju konzumaciju suhe hrane, koja se zbog smanjene količine izlučene sline lijepi za krov usne šupljine ili su primorani konzumirati veće količine tekućine uz obrok. Također, javlja se potreba za konzumacijom tekućine tijekom noći zbog izrazito suhих usta. Isto tako, oboljeli nisu u mogućnosti govoriti bez prestanka na duži vremenski period. Slina koja se luči smanjene je kvantitete, ali i kvalitete s obzirom na to da se mijenja sastav sline te ona postaje više mukozna nego serozna i uzrokuje gore navedene probleme.

Sa stomatološkog stajališta, suha usta kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom dovode do niza problema. Javlja će veća incidencija karijesa, posebice na netipičnim mjestima kao što su glatke površine zuba te cervikalni karijesi. Karijesi na vestibularnim plohama zuba i caklinsko-cementnom spojištu javljaju se uslijed smanjenje količine sline koja nema punu zaštitnu ulogu kao kod ostatka populacije. Zbog promjena u kvalitativnom sastavu sline, odnosno smanjenog lučenja bikarbonatnih iona, snižava se pH sline što pogoduje naseljavanju većeg broja acidogenih bakterija u usnoj šupljini. Ostaci hrane i bakterije mehanički se ne uklanjaju protokom sline te uz slabiju oralnu higijenu dovode do nastanka kroničnog progresivnog karijesa. Zanemarivanjem oralne higijene i neprovođenjem topikalne flouridacije nastaje tipčan klinički nalaz u ustima sa smanjenom salivacijom prikazan na slici (Slika 1).



Slika 1. Usna šupljina kod dugogodišnjeg pacijenta sa Sjögrenovim sindromom. Preuzeto uz dopuštenje autora: doc. dr. sc. Danica Vidović-Juras

Također, povećana je incidencija gingivitisa te parodontitisa zbog ubrzanog nakupljanja plaka čija je potencijalna posljedica gubitak zuba. Bolesnici se žale na nemogućnost nošenja mobilnih protetskih nadomjestaka jer slina ima adhezijsko djelovanje između sluznice usne šupljine i unutarnje strane proteza te olakšava njihovo nošenje. Isto tako, kemosenzorni poremećaji prijavljeni su kod bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (22). Bolesnici se žale na promijenjen okus hrane (disgeuziju) zbog poremećaja u okusnim pupoljcima na jeziku. Osim toga, može se javiti i poremećen osjet mirisa. Mnogi bolesnici s kemosenzornim poremećajem osjećaju peckajuće senzacije i utrnulost u usnoj šupljini, pogotovo u ili na jeziku, što proizlazi iz okusnih živčanih vlakana (23). Zbog smanjene količine sline, bolesnici navode halitozu kao jednu od simptoma bolesti koja, zajedno s disgeuzijom i peckajućim senzacijama, dovodi do smanjene kvalitete života povezane s oralnim zdravljem. Međutim, nisu pronađeni točni dokazi koji jasno povezuju oralne tegobe s razinom sekrecije sline kod bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (24).

Periorbitalna koža suha je i ispucala, a usne crvene, suhe i ljušte se. Sluznica usne šupljine suha je, crvena i atrofična sa subjektivnim osjećajem lijepljenja jezika na nepce. Jezik je crven, suh i glatak bez izraženih okusnih pupoljaka, a na kutevima usana javlja se angularni heilitis. Ovi klinički znakovi vidljivi su na idućoj slici (Slika 2).



Slika 2. Izgled jezika kod pacijenta sa Sjögrenovim sindromom. Preuzeto uz dopuštenje autora: dr. sc. Ivana Škrinjar

Zbog smanjenja salivacije, češće se razvija kronična atrofična kandidijaza. Glavni su uzročnici razvoja infekcije nedostatak antimikrobnih proteina iz sline i nemogućnost uklanjanja *Candida* s površine sluznice, posebno kod pacijenata s potpunim ili djelomičnim protezama koje dodatno mehanički iritiraju sluznicu, te niski pH usne šupljine. Kronična atrofična kandidijaza očituje se eritematoznom i atrofičnom sluznicom, gubitkom okusnih pupoljaka na jeziku uz blago izražen osjećaj pečenja i promjenu okusa. Uz to, prisutan je angularni heilitis koji se manifestira eritemom na kutovima usana i osjećajem pečenja. Praćen je pucanjem kože, stvaranjem krusta i ragada u koje se naseljava *Candida* iz usne šupljine.

Kod bolesnika se mogu javiti ponavljajuće upale parotidnih žlijezda koje su bilateralno uvećane. U tom slučaju smanjen je izvodni kanal parotidne žlijezde, a dobiveni eksudat sastoji se uglavnom od limfocita. Nakon ponavljajućih upala dolazi do smanjenja veličine žlijezde. Kod manjeg broja bolesnika, javlja se upala submandibularne ili sublingvalne žlijezde.

Zbog kserostomije, žvakanje, gutanje, govor i spavanje mogu biti problematični i tako rezultirati smanjenjem kvalitete života bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (25).

## **2.2. Dijagnostika Sjögrenovog sindroma**

Dijagnozu Sjögrenovog sindroma nije lako postaviti jer se kliničke slike u bolesnika razlikuju. Simptomi bolesti nisu izraženi u istoj mjeri, a testovi koji se provode ne moraju biti pozitivni kod svih bolesnika. Osim toga, suhoća sluznica nije uvijek prisutna. Kod mlađih bolesnika manje je vjerojatno da će razviti simptomi suhoće, a češće će biti pristuni parotitisi, pozitivni serološki testovi, neurološke i bubrežne manifestacije te nespecifične manifestacije kao vrućica i/ili limfadenopatija (26). Zbog toga bi se dijagnostika Sjögrenovog sindroma trebala temeljiti na kombinaciji kliničkih znakova i subjektivnih simptoma bolesti uz multidisciplinarni pristup i međusobnu suradnju specijalista endokrinologije, oftalmologije, reumatologije, oralne medicine te doktora dentalne medicine.

Danas se u postavljanju dijagnoze koriste američko-europski klasifikacijski kriteriji koji uključuju oralne simptome, okularne simptome i znakove, znakove zahvaćenosti slinovnica, patohistološku analizu malih labijalnih žlijezda slinovnica te nalaz serumskih autoantitijela. Kriteriji su završeni 2016. godine te odobreni od strane upravnog odobra Američkog studija za reumatologiju (ARC) i izvršnog odbora Europske lige protiv reumatizma (EULAR).

Klasifikacija se temelji na inkluzijskim kriterijima koji su vidljivi u anamnestičkim podacima, a ako ih bolesnik potvrdi, postavlja se sumnja na postojanje Sjögrenovog sindroma. Pozitivni odgovor na bar jedno od sljedećih pitanja upućuje na potencijalnu dijagnozu (27):

1. Imate li svakodnevnu, upornu, problematičnu suhoću očiju duže od tri mjeseca?
2. Imate li rekurentni osjećaj pijeska ili šljunka u očima?
3. Koristite li umjetne suze više od tri puta na dan?
4. Imate li svakodnevni osjećaj suhoće usta duže od tri mjeseca?
5. Pijete li često tekućinu kao pomoć pri gutanju suhe hrane?

Još jedan inkluzijski kriterij je najmanje jedna domena s pozitivnom stavkom kod ispunjavanja upitnika Indeksa aktivnosti bolesti za Sjögrenov sindrom Europske lige protiv reumatizma (28).

Isto tako važno je isključiti stanja ili bolesti koji bi mogli izazavati slične simptome. Ekskluzijski kriteriji su anamnestički pozitivna sljedeća stanja ili bolesti: zračenje glave i vrata, aktivna hepatitis C infekcija (uz potvrdu lančanom reakcijom polimerazom), bolest stečene imunodeficijencije (AIDS), sarkoidoza, amiloidoza, bolest presatka protiv domaćina (GVHD), bolest povezana s potklasom imunoglobulina G4 (27).

Za postavljanje dijagnoze Sjögrenovog sindroma, bolesnik mora imati ukupan zbroj veći ili jednak broju 4 od ispod navedenih kriterija (Tablica 1).

Tablica 1. ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji za dijagnostiku Sjögrenovog sindroma iz 2016. godine (prilagođeno iz 27).

| Redni broj | Kriterij  | Bodovi |
|------------|---|--------|
| 1.         | Labijalne slinovnice s fokalnim limfocitnim sijaloadenitizom s > 1 limfocitnim fokusom/4 mm <sup>2</sup> žljezdanog tkiva | 3      |
| 2.         | Pozitivan serološki nalaz anti-SSA/Ro   | 3      |
| 3.         | Test okularnog obojenja > 5 (ili prema van Bijsterveldovom sustavu bodovanja > 4) bar u jednom oku                        | 1      |
| 4.         | Schirmerov test > 5 mm/5 min bar u jednom oku   | 1      |
| 5.         | Iznos nestimulirane sline < 0,1 ml/min  | 1      |

Test kvantuma salivacije može napraviti svaki doktor dentalne medicine u ordinaciji uz potreban minimalni instrumentarij. Test je neinvazivan i lako izvediv. Bolesniku se objašnjava da ispljune slinu kroz ljevak u epruvetu u onom trenutku kad se nakupi toliko sline u usnoj šupljini da se javi potreba za gutanjem. Nakon pet minuta, nalaz manji od 0,5 ml/5 min pozitivan je kriterij za dijagnostiku bolesti (Slika 3).



Slika 3. Kvantum nestimulirane sline iznosi 0,4 ml/5 min

Biopsiju malih labijalnih žlijezda slinovnica izvode specijalisti oralne medicine nakon određivanja mjesta na vestibularnoj sluznici donje usne koje je pogodno za uzimanje biopata. Nakon submukozne aplikacije lokalnog anestetika, kirurškim se nožićem zareže sluznica i traže male žlijezde slinovnice. Zatim se odstrani najmanje četiri žlijezda i šalju se u zatvorenoj epruveti s fiziološkom otopinom na patohistološku analizu. Sluznica se zašije, a šavovi se skidaju za tjedan dana. Patohistološki nalaz pokazuje limfocitnu infiltraciju žlijezdanog epitela, a patohistološke promjene se zbrajaju. Pozitivnim kriterijem smatra se nalaz više od jednog limfocitnog fokusa koji čini 50 ili više limfocita na 4 mm<sup>2</sup> žlijezdanog tkiva. Biopsija malih žlijezda slinovnica trenutno je najbolji test za postavljanje dijagnoze Sjögrenovog sindroma (29).

### **2.3. Liječenje promjena u usnoj šupljini**

Liječenje promjena u usnoj šupljini simptomatsko je i temelji se na ublažavanju simptoma suhoće te prevenciji nastanka komplikacija povezanih sa suhoćom usta. Hiposalivacija se liječi ovisno o aktivnosti žlijezda slinovnica. U slučaju da žlijezde nakon stimulacije reagiraju povećanim lučenjem sline, bolesniku se preporučuju preparati za poticanje rada slinovnica. Otapanje kiselih bombona bez šećera ili žvakanje kiselih žvakaćih guma djeluje stimulirajuće na žlijezde slinovnice. Nadalje, u istu svrhu koristi se limunada bez šećera. U slučaju da je previše žlijezdanog tkiva razoreno i zamijenjeno limfocitnim infiltratima, ono neće reagirati na stimulaciju. Tada se u terapiji koriste preparati umjetne sline. Čaj korijena bijelog sljeza priprema se s hladnom vodom; jedna žlica prelije se jednim decilitrom hladne vode te pusti da odstoji preko noći. Nakon nekoliko sati, dobivena je sluzava tekućina s kojom pacijent po potrebi ispiru usta. Osim toga, u terapiji se koristi umjetna slina na bazi karboksimetilceluloze, propilen glikola, glicerola i mucina. Primjer takvog preparata je Aldiamed® gel koji pacijenti po potrebi mućkaju u ustima.

Bolesnicima se preporučuje konzumirati veće količine tekućine bez šećera tijekom dana, posebice prilikom jela. Potrebno je izbjegavati krutu, začinjenu i jako kiselu hranu ne bi li izazvali nadražaj sluznice uslijed smanjenje količine sline. Također, važno je izbjeći konzumaciju kave, čaja, alkohola te pušenje zbog iritirajućeg djelovanja na sluznicu. Mali i česti gutljaji vode tijekom dana također mogu pomoći za smanjenje osjećaja suhoće i zaštitu sluznice. U slučaju da navedene preporuke lokalno ne dovode do poboljšanja ili postoji

indikacija za sustavnom terapijom, od sustavnih lijekova koristi se kolinergički parasimpatomimetik pilokarpin koji se veže na muskarinske receptore i potiče povećanu sekreciju egzokrinih žlijezda, uključujući i slinovnice. Kontraindicirana je upotreba pilokarpina kod bolesnika s bolestima srca, krvnih žila te probavnog sustava zbog njegovog neselektivnog agonističkog učinka na muskarinske receptore. Važno je bolesniku naglasiti da navedena terapija neće izliječiti bolest, već će samo ublažiti simptome.

Naposljetku izrazito je važno educirati bolesnike o važnosti redovitih stomatoloških kontrola te preventivnih postupaka. U jako suhim ustima iznimno je velik rizik za nastanak karijesa. Bolesnik mora provoditi odličnu oralnu higijenu što uključuje četkanje zubi i korištenje zubnog konca poslije svakog obroka, korištenje zubne paste s fluoridima te ispiranje usta oralnim antisepticima. Nekoliko puta tjedno potrebno je aplicirati gel natrijevog fluorida toplikano na zube. Kod jako rizičnih bolesnika, poželjno je izraditi individualnu udlagu za efikasniju aplikaciju fluoridnog gela. Redovite stomatološke kontrole potrebno je obavljati tri puta godišnje zbog ranog otkrivanja karijesa, profesionalnog uklanjanja mekih i tvrdih zubnih naslaga te prevencije nastanka parodontnih bolesti. Kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom, važno je spriječiti ekstrakciju zuba jer teško podnose nošenje mobilnih protetskih nadomjestaka.

Kronična oralna kandidijaza kao komplikacija suhoće usne šupljine liječi se topikalnom primjenom mikonazol gela tri puta dnevno kroz dva tjedna, uz obaveznu svakodnevnu dezinfekciju mobilnog nadomjestka.





Sjögrenov sindrom autoimuna je bolest koja se susreće u ordinaciji doktora dentalne medicine. S obzirom na to da klinička slika Sjögrenovog sindroma obuhvaća i oralne simptome, doktor dentalne medicine ima važnu ulogu u dijagnostici ove bolesti. Zbog postojanja povišenog rizika za razvoj ne-Hodgkinovog limfoma u ovih bolesnika, važno je dijagnosticirati Sjögrenov sindrom u početnoj fazi bolesti kako bi se bolesnici redovito kontrolirali.

Doktor dentalne medicine može biti prvi koji će posumnjati na Sjögrenov sindrom ili će mu bolesnik doći na pregled upućen od strane kliničkog imunologa. Bolesnici često dolaze u ordinaciju dentalne medicine i kao glavnu pritužbu navode suhoću usne šupljine. Zadatak je doktora dentalne medicine uzeti detaljnu anamnezu, saznati boluje li pacijent od drugih sistemskih bolesti koje se klinički prezentiraju suhoćom usta te isključiti amiloidozu, sarkoidozu, reumatski artritis, lupus, nekontrolirani dijabetes i AIDS kao razlog kserostomije. Važno je isključiti i druga stanja povezana sa suhoćom usne šupljine kao što je pretjerano disanje na usta, ozljeda glave i vrata te radioterapija u području glave i vrata. Također, potrebno je saznati popis lijekova koje pacijent redovito uzima u terapiji te isključiti kserostomiju kao nuspojavu antikolinergika, antihipertenziva, kemoterapeutika, bronhodilatatora, dekonjestiva i diuretika. Shodno tomu napravi se kvantum salivacije, a ukoliko je iznos nestimulirane sline manji od 0,5 ml u pet minuta, postavlja se sumnja na Sjögrenov sindrom i bolesnik se upućuje na pregled i obradu kod kliničkog imunologa. Isto tako bolesnik može doći na pregled kod doktora dentalne medicine upućen od kliničkog imunologa koji je postavio sumnju na Sjögrenov sindrom zbog prisutnih sistemskih simptoma bolesti te je potrebna daljnja obrada. U novim klasifikacijskim kriterijima za dijagnostiku Sjögrenovog sindroma potrebno je skupiti četiri od mogućih devet bodova. Bolesniku se napravi Schirmerov test i test okularnog bojenja te serumski nalaz anti-SSA. Od doktora dentalne medicine traži se mjerenje količine nestimulirane sline i po potrebi biopsija malih labijalnih žlijezda slinovnica.

S obzirom na to da je liječenje Sjögrenovog sindroma simptomatsko, važna je uloga doktora dentalne medicine u liječenju simptoma povezanih s usnom šupljinom. Cilj liječenja je ublažiti osjećaj suhoće te prevenirati nastanak mogućih komplikacija – karijesa, parodontnih bolesti i kandidijaze. Liječenje osjećaja suhoće usne šupljine razlikuje se između pacijenata, isto kako se razlikuju i kliničke slike bolesti. Uslijed postojanja dovoljne količine zdravog žlijezdanog parenhima, bolesnicima se preporuča mehanička i/ili kemijska stimulacija slinovnica. Mehanička stimulacija žvakanjem kiselih žvakaćih guma ili otapanjem kiselih

bombona bez šećera potiče salivaciju. Otopina limunske kiseline kemijski potiče žlijezde na povećanu sekreciju. Ukoliko je previše žlijezdanog parenhima razoreno, mehanička i kemijska stimulacija neće dati zadovoljavajuće rezultate. U tom slučaju bolesnici koriste preparate umjetne sline. Na tržištu postoji niz preparata čiji se sastav temelji na karbosimetilcelulozi, glicerolu, propilen glikolu te mucinu. Bolesnici mogu koristiti i čaj korijena bijelog sljeza. Nažalost, umjetna slina nema zadovoljavajuću učinkovitost u pogledu podmazivanja, antimikrobnog djelovanja i zaštite od demineralizacije kao prava slina te je zbog toga važna redovita kontrola bolesnika kod doktora dentalne medicine kao dio sveobuhvatnog liječenja Sjögrenovog sindroma. Prevencijom i ranom detekcijom komplikacija suhoće usne šupljine, bolesnicima se olakšavaju svakodnevne aktivnosti te se povećava kvaliteta života

U literaturi postoje razna istraživanja koja proučavaju učinkovitost navedenih preparata u ublažavanju simptoma suhoće. U istraživanju autora (30) uključeno je 60 bolesnika sa simptomima hiposalivacije podijeljenih u tri skupine. Bolesnici u prvoj skupini koristili su oralni sprej na bazi termalne izvorske vode Buccotherm®, u drugoj skupini komercijalnu zamjenu za slinu Xeros®, a u trećoj čaj korijena bijelog sljeza četiri put na dan tijekom dva tjedna. Istraživanje je pokazalo da je oralni sprej termalne izvorske vode imao najveću učinkovitost u podizanju kvalitete života bolesnicima s hiposalivacijom, a osjećaj suhoće usta smanjio se kod svih bolesnika bez obzira na to koji preparat su koristili.

Na tržištu ne postoji univerzalni preparat koji bi odgovarao svim bolesnicima, stoga je preporuka isprobati različite preparate te individualno odabrati onaj s najboljim učinkom.



S obzirom na to da je Sjögrenov sindrom jedna od učestalijih autoimunih bolesti s kojom se doktor dentalne medicine susreće u ordinaciji, trebao bi moći prepoznati kliničku sliku, uputiti pacijenta na daljnju dijagnostiku te liječiti simptome vezane uz usnu šupljinu. Sjögrenov sindrom potrebno je dijagnosticirati u ranoj fazi bolesti zbog povećanog rizika za razvoj teških komplikacija te mogućnosti kontinuiranog praćenja bolesnika. Simptomi suhoće usne šupljine uvelike narušavaju kvalitetu života, stoga je važno adekvatno liječiti kserostomiju te pomoći bolesnicima u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Budući da je etiologija bolesti nepoznata, doktor dentalne medicine trebao bi se redovito educirati o novim spoznajama te nove smjernice vezane uz dijagnostiku i liječenje uvesti u svoju kliničku praksu.



1. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011;15(1):8-14.
2. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 1999;159(12):1359-63.
3. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA.* 2001;286(17):2114-9.
4. Soy M, Piskin S. Cutaneous findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1350-2.
5. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(3):617-35.
6. Hammar O, Ohlsson B, Wollmer P, Mandl T. Impaired gastric emptying in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2313-8.
7. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):280-91.
8. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med.* 2003;115(1):62-5.
9. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
10. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8):2770-5.
11. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet.* 1992;339(8789):321-3.
12. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9482):321-31.
13. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in

- patients with primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(1):151-6.
14. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1647-54.
  15. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1165-73.
  16. Ng KP, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: diagnosis and therapeutic challenges in the elderly. *Drugs Aging.* 2008;25(1):19-33.
  17. Rúa-Figueroa I, Fernández Castro M, Andreu JL, Sanchez-Piedra C, Martínez-Taboada, Olivé A, et al; Sjogrenser and Relesser Researchers and EAS-SER Group. Comorbidities in Patients With Primary Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Comparative Registries-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;(1):38-45.
  18. Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sentís J, del Pino J, Aguiló S, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):351-6.
  19. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J.* 2017;21:16-047.
  20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18.
  21. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960-8.
  22. Henkin RI, Talal N, Larson AL, Mattern CF. Abnormalities of taste and smell in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1972;76:375–83.
  23. Grushka M, Ching V, Epstein J. Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:278–87.



24. Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrawi LA, Rykke M, Hove LH, Palm Ø, Jensen JL, Singh PB. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2017;125(4):265–71.
25. Enger TB, Palm O, Garen T, Sandvik L, Jensen JL. Oral distress in primary Sjogren's syndrome: implications for health-related quality of life. *Eur J Oral Sci.* 2011;19:474–80.
26. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of Childhood Sjögren's Syndrome in Comparison to Adult Sjögren's Syndrome: Considerations in Establishing Child-Specific Diagnostic Criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):343-51.
27. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 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;76(1):9-16.
28. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;(6):1103-9.
29. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984;27(2):147-56.
30. Skrinjar I, Vucicevic Boras V, Bakale I, Andabak Rogulj A, Brailo V, Vidovic Juras D, et al. Comparison between three different saliva substitutes in patients with hyposalivation. *Clin Oral Invest.* 2015;19:753–7.



Nikolina Horvatek rođena je 11. lipnja 1997. godine u Zaboku. Živi i pohađa osnovnu školu u Krapinskim Toplicama. Zatim pohađa Gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku – smjer opća gimnazija. 2016. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu kojeg završava 2022. godine. Za vrijeme studiranja asistira u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.