

12. *Nickel JC.* The use of α_1 -adrenoreceptor antagonists in lower urinary tract symptoms: Beyond benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;62 (Suppl 1):34–41.
13. *Schaeffer AJ.* Editorial: emerging concepts in the management of prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2003;169:597–8.
14. *Schaeffer AJ.* Etiology and management of chronic pelvic pain syndrome in men. *Urology* 2004;63(Suppl 1):75–84.
15. *Shaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA i sur.* Summary Consensus Statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;2 Suppl:1–4.
16. *Anderson RU.* Management of chronic prostatitis – chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am* 2002;29:235–9.
17. *Barbalias GA.* Why alpha-blockers in prostatitis? *Eur Urol* 2003;2 (Suppl):27–9.
18. *Malloy BJ, Price DT, Price RR i sur.* Alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937–43.
19. *Ishizuka O, Persson K, Mattiasson A, Naylor A, Wylie M, Andersson K.* Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal α_1 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996;117:962–6.
20. *Jadad AR, Moore RA, Carroll D i sur.* Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1–12.
21. *Jadad AR, Gagliardi A.* Examination of instruments used to rate quality of health information on the internet. *Br Med J* 2002;324:569–73.
22. *Lacquaniti S, Destito A, Servello C i sur.* Terazosine and tamsulosin in nonbacterial prostatitis: a randomized placebo-controlled study. *Arch Ital Urol Androl* 1999;71:283–5.
23. *Gul O, Eroglu M, Ozok U.* Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol* 2001;32:433–6.
24. *Evliyaoglu Y, Burgut R.* Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic nonbacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin versus placebo. *Int Urol Nephrol* 2002;34:351–6.
25. *Wang J, Li J, Lu R, Wang JM.* Treatment of external RF hyperthermia combining with alpha 1-adrenergic receptor blocker for patients with prostatodynia and chronic non-bacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002;8:48–50.
26. *Shen B, Jin X, Cai S i sur.* Effect and mechanism of alpha 1-adrenoceptor blocker combined with antibiotics for chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004;10:518–20.
27. *Lu M, Zhao ST, Wang SM, Shi BK, Fan YD, Wang JZ.* Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial. *Zhonghua Liuxing Bingxue Zazhi* 2004;25:169–72.
28. *Sivkov A, Oshepkov V, Egorov A, Pataki K.* Terazosin in patients with chronic prostatitis. *Br J Urol Int* 2004;94(Suppl):5.
29. *Batstone RD, Lynch J, Dobbie A.* A randomized-placebo controlled pilot study of tamsulosin, naproxen, and combination in category IIIA/IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005;173 (Suppl):30.
30. *Mehik A, Alas P, Nickel J, Sarpola A, Helstrom P.* Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 2003;62:425–9.
31. *Cheah PY, Liong ML, Yuen KH i sur.* Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169:592–6.
32. *Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ i sur.* Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581–9.
33. *Togcu V, Tasci AI, Fazlioglu A i sur.* A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol* 2007;51:1113–8.
34. *Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M i sur.* Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis – chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2663–73.

PRIDRŽAVANJE KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA AMERICAN EUROPEAN CONSENSUS GROUP ZA SJÖGREN OV SINDROM U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOSTICI KSEROSTOMIJE

ADHERENCE TO »AMERICAN EUROPEAN CONSENSUS GROUP« CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN'S SYNDROME IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF XEROSTOMIA

SLAVICA PEJDA, IVAN ALAJBEG, IVA ALAJBEG*

Deskriptori: Sjögrenov sindrom – klasifikacija, dijagnoza, komplikacije; Kserostomija – dijagnoza, epidemiologija, etiologija; Žlijezde slinovnice – sekrecija; Salivacija – učinci lijekova; Hrvatska – epidemiologija; postupnici

Sažetak. Svrhe rada su dobiti epidemiološke i etiološke podatke o problemu kserostomije u dijelu hrvatske populacije i utvrditi dosljednost pridržavanja klasifikacijskih kriterija American European Consensus Group (AECG) za Sjögrenov sindrom (SSj), s ciljem identificiranja moguće potrebe za poboljšanjem dijagnostičkog postupka u diferencijalnoj dijagnostici kserostomije. Retrospektivno istraživanje provedeno je u Zavodu za oralnu medicinu među bolesnicima primljenima zbog osjećaja suhih usta. Uključne kriterije zadovoljilo je 395 bolesnika. Napravljena je baza epidemioloških, kliničkih i sijaometrijskih podataka, nalaza seroloških, scintigrafskih, ultrazvučnih i patohistoloških pretraga žlijezda slinovnica te podataka o farmakoterapiji. Rabili su se deskriptivni statistički postupci. Salivarna hipofunkcija dokazana je u 74% bolesnika. Najčešći vjerojatni uzrok kserostomije bila je farmakoterapija. SSj je dokazan u 6,7% ispitanika sa kserostomijom, dok u 8% postoji visoka sumnja, ali biopsija labijalnih slinovnica nije učinjena, što upućuje na nepridržavanje kriterija AECG za dijagnostiku SSj-a. Nužno je provoditi kriterije AECG u obradi bolesnika sa suhim ustima i provesti edukaciju liječnika opće prakse, stomatologa i bolesnika o kserogenim nuspojavama farmakoterapije.

* **Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Slavica Pejda, dr. stom.; prof. dr. sc. Ivan Alajbeg, dr. stom.), **Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Iva Alajbeg, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Alajbeg, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za oralnu medicinu, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb, e-mail: alajbeg@sfzg.hr

Primljeno 26. studenoga 2008., prihvaćeno 22. prosinca 2010.

Descriptors: Sjögren's syndrome – classification, diagnosis, complications; Xerostomia – diagnosis, epidemiology, etiology; Salivary glands – secretion; Salivation – drug effects; Croatia – epidemiology; Algorithms

Summary. The aims were to obtain epidemiological and etiological data on xerostomia in cross section of Croatian population, and to evaluate adherence to »American European Consensus Group« (AECG) classification criteria for Sjögren's syndrome (SSj), in order to identify possible need for improvements in differential diagnosis of xerostomia. A retrospective study among patients seen at the Department of oral medicine for complaints of dry mouth was performed. Three hundred and ninety-five patients met inclusion criteria. A data base was formed, comprising epidemiological, clinical and sialometric data, immunological, scintigraphic, ultrasonographic and histopathological findings of salivary glands, coupled with drug intake listings. Descriptive statistics were used for data analysis. Objective salivary hypofunction was found in 74% of our patients. The most common probable cause of xerostomia was side effect of pharmacotherapy. SSj was diagnosed in 6.7% of patients with xerostomia, whereas in another 8% of patients Sjögren's syndrome was strongly suspected, but labial gland biopsy wasn't performed, indicating a lack of adherence to AECG criteria for SSj diagnosis. Application of AECG criteria in differential diagnosis of patients with dry mouth is mandatory, as well as educating general practitioners, dentists and patients on xerogenic side effects of pharmacotherapy.

Liječ Vjesn 2011;133:180–186

Kserostomija je subjektivan neugodan osjećaj suhoće u ustima, najčešće povezan s kvantitativnim i kvalitativnim promjenama slina koje općenito nazivamo salivarnom hipofunkcijom.¹ Kserostomija se može javiti neovisno te nije nužno povezana sa salivarnom hipofunkcijom.^{2,3} Prevalencija salivarne hipofunkcije raste s dobi i procjenjuje se na 30% u osoba starijih od 64 godine.⁴ Uz simptom suhih usta javljaju se i drugi, sekundarni simptomi: bolovi i pečenje jezika, teškoće pri žvakanju, gutanju, govoru te poremećaji okusa. Oralna je sluznica stanjena, suha, crvena, upaljena, prožeta fisurama. Izostanak zaštitne funkcije slina očituje se u povećanoj incidenciji heilitisa, kandidijaze, stomatitisa te karijesa.^{1,5–7} Uzroci salivarne hipofunkcije su mnogobrojni: farmakoterapija, radioterapija tumora glave i vrata te bolesti žlijezda slinovnica (aplazija žlijezda slinovnica, Sjögrenov sindrom (SSj), sarkoidoza, cistična fibroza), kao i HIV, hepatitis C, bolest presatka protiv domaćina i dehidracija.⁵ Lijekovi, kao najčešći uzrok, i SSj, zbog svoje prognoze i kao najvažnije definirano patološko stanje u podlozi kserostomije, zaslužuju posebnu pozornost.

Ljatrogena kserostomija

Lijekovi su najčešći uzrok kserostomije.^{7,8} Tek je malen broj lijekova podvrgnut kliničkim testiranjima o mogućoj kserogenosti, iako na stotine lijekova uzrokuje salivarnu hipofunkciju ili kserostomiju.⁶ Kserostomija je povezana s vrstom, brojem, duljinom uzimanja lijekova. Mehanizmi utjecaja farmakoterapije na salivarnu funkciju su različiti, no najvažniji je antikolinergički učinak. Antikolinergički lijekovi blokiraju kolinergičke receptore na žljezdanim stanicama uzrokujući salivarnu hipofunkciju (antihistaminici i triciklički antidepressivi). Kserogeni učinak diuretika posljedica je dehidracije.⁵ U većini slučajeva učinak farmakoterapije na salivarnu hipofunkciju nije trajan te postoji mogućnost njezine obnove ako se kserogeni lijek prestane uzimati.⁷

Sjögrenov sindrom

Iako prevalencija autoimunskih bolesti u podlozi ukupnih slučajeva kserostomije nije velika, ta je etiološka skupina izuzetno važna. Riječ je o bolestima koje za dijagnostiku i liječenje impliciraju interdisciplinarnu suradnju internista – kliničkog imunologa, reumatologa, oftalmologa i specijalista oralne medicine. SSj je kronična progresivna autoimunska bolest koja primarno zahvaća žene tijekom 4. i 5. dekade života. Uobičajena značajka svih organa koji su zahvaćeni u SSj-u jest periepitelna limfocitna infiltracija koja se manifestira funkcionalnom nesposobnosti zahva-

ćenog organa.¹⁰ Patohistološki nalaz malih žlijezda slinovnica specifičan je za dijagnostiku SSj-a; uključuje limfocitnu žarišnu infiltraciju (fokus). Fokus sadržava najmanje 50 limfocita, plazma-stanice i makrofage koji supstituiraju normalne žljezdane acinuse. Primarni SSj kao autoimunosni poremećaj karakteriziran je kroničnom progresivnom lakrimalnom i salivarnom hipofunkcijom zbog gore navedenih patohistoloških promjena.^{10,11} Sekundarni SSj, osim zahvaćenosti žlijezda slinovnica i suznih žlijezda, uključuje i dijagnoze poput reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa eritematozusa, sistemske skleroze, primarne bilijarne ciroze, vaskulitisa, miozitisa.^{10,12,13} Raznolikost i kompleksnost kliničke slike SSj-a otežava dijagnostički i terapijski proces. Za veliku većinu autoimunskih bolesti dijagnostički proces ne temelji se na prisutnosti pojedinog patognomoničnog znaka ili simptoma te se pojedina bolest dijagnosticira ovisno o prisutnosti ili kombinaciji kliničkih i laboratorijskih nalaza. Navedeni nalazi sadržani su u klasifikacijskim kriterijima koji služe i kao dijagnostički kriteriji.¹⁰ Dijagnostika SSj-a u kliničkoj praksi uvriježeno se provodi prema klasifikacijskim kriterijima *American European Consensus Group* (AECG).¹³ Osim što SSj rezultira značajnim smanjenjem kvalitete života,¹⁴ ujedno je među ostalim autoimunskim bolestima stanje s najvećom incidencijom razvoja ne-Hodgkinova limfoma te je od ključne važnosti što preciznija potvrda ili odbacivanje dijagnoze SSj-a u bolesnika sa kserostomijom.^{10,15}

Dijagnostika kserostomije počinje kliničkom objektivizacijom subjektivnog simptoma. U te svrhe rabi se jednostavan, neinvazivan test sialometrije. Sialometrija mjeri ukupnu količinu slina koju pacijent izbaci u mjernu epruvetu tijekom jedinice vremena dok sjedi. Izbačena slina mješavina je svih žlijezda slinovnica te ima ograničenu vriednost budući da ne detektira disfunkciju određene žlijezde slinovnice.¹⁶ Scintigrafija pokazuje funkcionalnu sposobnost slinovnica. Intravenski se ubrizgava tehnećij pertehnetat (Tc-99m) koji se nakuplja u žlijezdama slinovnicama te se postupno izlučuje u usnu šupljinu. Funkcionalna sposobnost izlučivanja može se podražiti vitaminom C u 30. ili 40. minuti.⁵ Parotidna sialografija izvodi se retrogradnim ubrizgavanjem kontrastnog sredstva baziranog na ulju za prikaz glavnog izvodnog kanala. Sialografija je invazivna pretraga s rizikom od rupture izvodnog kanala te je kontraindicirana u slučaju akutne upale.¹¹ Biopsija malih žlijezda slinovnica spada u glavne dijagnostičke metode pacijenata sa suspektim Sjögrenovim sindromom. Materijal za biopsiju uzima se s makroskopski normalnog dijela donje usne, sadržava barem četiri režnja.⁹ Subjektivni osjećaj suhoće očiju objek-

tivizira se Schirmerovim testom suzne sekrecije ili vitalnim bojenjem rožnice (Rose Bengal Score). Oralni simptomi potvrđuju se pozitivnim nalazom barem jedne od ovih pretraga: sijalometrijom, scintigrafijom, sijalografijom, biopsijom malih žlijezda slinovnica (nalaz limfocitnih fokusa (fokus = više od 50 limfocita na 4 mm² žljezdanog tkiva)). Autoimunosna etiologija potvrđuje se nalazom antinuklearnih antitijela SS-A (Anti-Ro) i SS-B (Anti-La). Prema kla-

Tablica 1. *Konsenzus američko-europske skupine o klasifikacijskim kriterijima za Sjögrenov sindrom (SSj) (AECG), prema Vitali et al. 2002.*¹³

Table 1. *American European Consensus Group classification criteria for Sjögren's syndrome (SSj) (AECG), according to Vitali et al. 2002*¹³

I. Okularni simptomi: /Ocular symptoms:	1. Imate li svakodnevnu trajnu tegobu suhih očiju tijekom zadnja 3 mjeseca?/Have you had daily persistent dry eyes complaints during the past 3 months? 2. Imate li čest osjećaj »pijeska« u očima?/Do you have a frequent sensation of »sand« in the eyes? 3. Rabite li »umjetne suze« više od 3 puta na dan? /Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
II. Oralni simptomi: /Oral symptoms:	1. Imate li svakodnevni osjećaj suhih usta tijekom zadnja 3 mjeseca?/Have you had a daily feeling of dry mouth during the past 3 months? 2. Jeste li ikada kao odrasla osoba imali otečene slinovnice?/Have you ever had swollen salivary glands as an adult? 3. Trebate li često unositi tekućinu kao pomoć za gutanje krute hrane?/Do you frequently drink liquids to aid in swallowing solid food?
III. Okularni znakovi: /Ocular signs:	pozitivan Schirmerov I. test (≤ 5 mm / 5 min) ili pozitivan Rose Bengal test (≥ 4) positive Schirmer's I test (≤ 5 mm/5 min) or positive Rose Bengal test (≥ 4)
IV. Patološki nalaz biopsije labijalnih slinovnica /Abnormal finding of labial salivary glands biopsy	(≥ 1 limfocitni fokus (50+ limfocita) / 4 mm ² žljezdanog tkiva) (≥ 1 lymphocytic focus (50+lymphocytes)/4 mm ² glandular tissue)
V. Objektivni znakovi zahvaćenosti salivarne funkcije: /Objective signs of salivary gland involvement:	1. pozitivni nalaz nestimulirane ukupne salivacije ($\leq 1,5$ ml / 15 min) ili /positive finding of unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml/15 min) or 2. patološki nalaz parotidne sijalografije (difuzne sijalektazije s punktičastim destruktivnim prikazom) ili/abnormal finding of parotid sialography (diffuse sialectasias with punctiform destructive pattern) or 3. patološki nalaz scintigrafije slinovnica (odgođeno nakupljanje, smanjena koncentracija i izlučivanje radioizotopa)/abnormal finding of salivary scintigraphy (delayed uptake, reduced concentration and excretion of radioisotope)
VI. anti SS-A (Ro) ili SS-B (La) protutijela anti SS-A (Ro) or SS-B (La) antibodies	
Dijagnoza primarnog SSj-a postavlja se ako: /Diagnosis of primary SSj is established if:	1. su pozitivna 4 kriterija, uz uvjet da je među njima barem IV. ili VI. 4 criteria are positive, if at least IV or VI are among them 2. su pozitivna bilo koja 3 od 4 objektivna kriterija (III, IV, V, VI) any 3 of 4 objective criteria are positive (III, IV, V, VI)
Dijagnoza sekundarnog SSj-a postavlja se: /Diagnosis of secondary SSj is established:	u bolesnika s definiranom bolešću veziva, u kojih je prisutan ili I. ili II, uz prisutnost bilo kojeg od kriterija III, IV, i V. /in patients with defined connective tissue disease, with either I or II, with presence of any of III, IV and V criteria
Isključni kriteriji: bolesnici zračeni u području glave i vrata, HCV infekcija, HIV, limfom, sarkoidoza, bolest presatka protiv domaćina (GVHD), uzimanje antikolinergika /Exclusion criteria: head and neck radiation therapy, HCV infection, HIV, lymphoma, sarcoidosis, graft versus host disease, anticholinergics therapy	

sifikacijskim kriterijima *American European Consensus Group*, pozitivna dijagnoza primarnog Sjögrenova sindroma temelji se na: a) prisutnosti četiriju od šest kriterija koji uključuju pozitivan nalaz biopsije ili serologije, b) pozitivnim nalazom triju od četiri objektivna kriterija, tj. pozitivnim nalazom Schirmerova testa ili pozitivnim *Rose Bengal Scoreom*, pozitivnim nalazom objektivne disfunkcije slinovnica (biopsije slinovnica, sijalometrije, sijalografije, scintigrafije) i pozitivnim nalazom serologije. Dijagnostički kriteriji sekundarnog Sjögrenova sindroma uključuju pozitivnu dijagnozu bolesti vezivnog tkiva, subjektivne simptome suhoće očiju i usta te objektivni klinički nalaz hipofunkcije egzokrinih žlijezda (tablica 1).

Svrha istraživanja

Kako bismo objektivno procijenili koliko se precizno postavlja dijagnoza SSj-a i uvidjeli mogući prostor za poboljšanje dijagnostičkog postupka u diferencijalnoj dijagnostici kserostomije, svrhe ovog istraživanja bile su:

- utvrditi realno stanje pridržavanja dijagnostičkog protokola za SSj u obradi bolesnika koji dolaze u Zavod za oralnu medicinu zbog »suhoće usta« i
- dobiti epidemiološke i etiološke podatke o problemu kserostomije u naših bolesnika.

Ispitanici i postupci

Retrospektivno istraživanje provedeno je u Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Izvor podataka bila je kartoteka bolesnika u periodu od 1. 1. 2000. do 1. 1. 2005. godine, koja broji ukupno 6606 bolesnika.

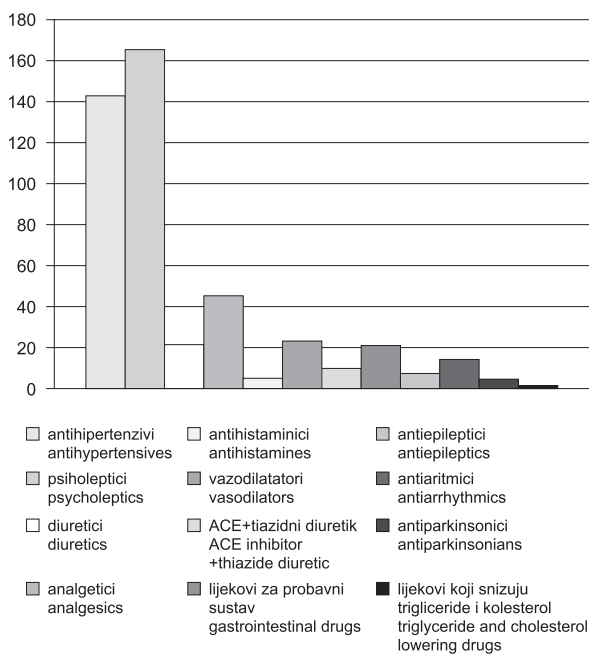
Uključni kriteriji: iz te skupine izdvajani su bolesnici s dijagnozama: *Xerostomia*, *Syndroma sicca*, *Syndroma Sjögren*, kao i istoimene radne dijagnoze sa sufiksom »in observatione«. U bazu u Microsoft Excelu uneseni su anamnestički podaci (dob, spol, glavni simptom), sijalometrijski podaci (nestimulirana (Qs) i stimulirana slina (Qss)) prema metodama opisanim drugdje,^{10,16} rezultati seroloških pretraga,¹⁶ biopsije labijalnih slinovnica,¹³ ultrazvučne i scintigrafske pretrage slinovnica,^{10,17} Schirmerova i Tear Break-up Time (TBUT) testa,^{9,15} i popis upotrebljavanih lijekova. Iz popisa lijekova utvrđeno je njihovo generičko nazivlje i status kserogenosti prema prethodno objavljenim podacima.^{5,7,18} Dijagnoza SSj-a u svih je bolesnika retrogradno revidirana iz svih raspoloživih podataka prema klasifikacijskim kriterijima AECG¹¹ (tablica XY). Podaci su obrađeni standardnim deskriptivno-statističkim metodama s pomoću programa *SPSS-10 for Windows*.

Rezultati

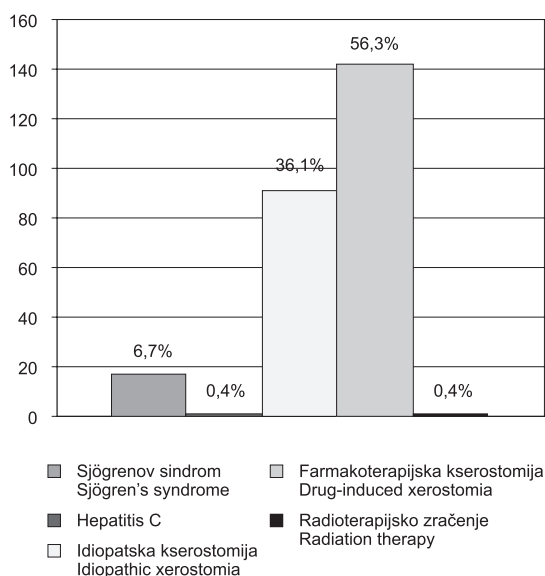
U razdoblju od 1. 1. 2000. do 1. 1. 2005. od 6606 novoprijavljenih bolesnika Zavoda za oralnu medicinu bilo je 395 bolesnika s dijagnozama: *Xerostomia*, *Syndroma sicca*, *Syndroma Sjögren*, što je 6% ukupne kazuistike Zavoda. Ukupna godišnja incidencija kserostomije u bolesnika Zavoda za oralnu medicinu je 6–7%. Ne postoji tendencija povećavanja proporcije ispitanika sa kserostomijom po godinama ($p=0,230$; $\beta=0,656$; $R=0,240$). Rezultati upućuju na tri puta veću prevalenciju simptoma suhih usta u žena (78%) u odnosu na muškarce (22%). Najveći broj oboljelih od kserostomije (44%) nalazio se u dobnoj skupini od 60 do 74 godine. Salivarna hipofunkcija potvrđena je sijalometrijom u 64% ispitanika, dok u 12% bolesnika kserostomija

nije objektivno sijalometrijski dokazana. Deset posto imalo je granično sniženu produkciju sline, tzv. oligosijaliju. Za ostatak (14%) nije bilo dostupnih podataka. Pacijenti prosječno uzimaju više od tri lijeka (raspon 1–12) te je primijećena visoka zastupljenost lijekova za liječenje kardiovaskularnog sustava i psiholeptika za koje je potvrđeno da uzrokuju salivarnu hipofunkciju (slika 1.).^{5,7,17} U skupini bolesnika sa salivarnom hipofunkcijom postoji visok udio bolesnika (59,52%) koji uzimaju kserogene lijekove. Revidirajući dijagnostičke pretrage, utvrdili smo u svojoj skupini bolesnika sa kserostomijom SSj u 17 (6,7%) bolesnika čiji nalazi zadovoljavaju dijagnostičke kriterije AECG (slika 2.), što iznosi 0,26% svih bolesnika liječenih u Zavodu u 5

godina. U 12 slučajeva SSj je dokazan pozitivnom serologijom, a u 5 slučajeva patohistološkim nalazom biopsije malih žlijezda slinovnica kao glavnim objektivnim dijagnostičkim kriterijima. Sedmero je svrstano u primarni, a 10 u sekundarni SSj. Schirmerov test zatražen je u 16 slučajeva, 3 nalaza upućuju na smanjenu suznu sekreciju, 6 nalaza ne upućuje na patološke promjene, 7 nalaza nije dobiveno na uvid. Nalaz oftalmološkog TBUT testa bio je dostupan u samo 4 bolesnika. U 3 slučaja nalaz je bio patološki (≤ 5 s). Prilog pozitivnoj dijagnozi SSj-a u 13 je slučajeva bio nalaz ultrazvuka slinovnica, a u 9 slučajeva scintigrafski nalaz slinovnica. Patološki nalaz scintigrafije slinovnica izvan dijagnoze SSj-a nađen je u 9 slučajeva, a patološki nalaz ultrazvuka izvan iste dijagnoze nađen je u 13 slučajeva.



Slika 1. Zastupljenost lijekova koji uzrokuju salivarnu hipofunkciju.
Figure 1. Representation of drugs causing salivary hypofunction.



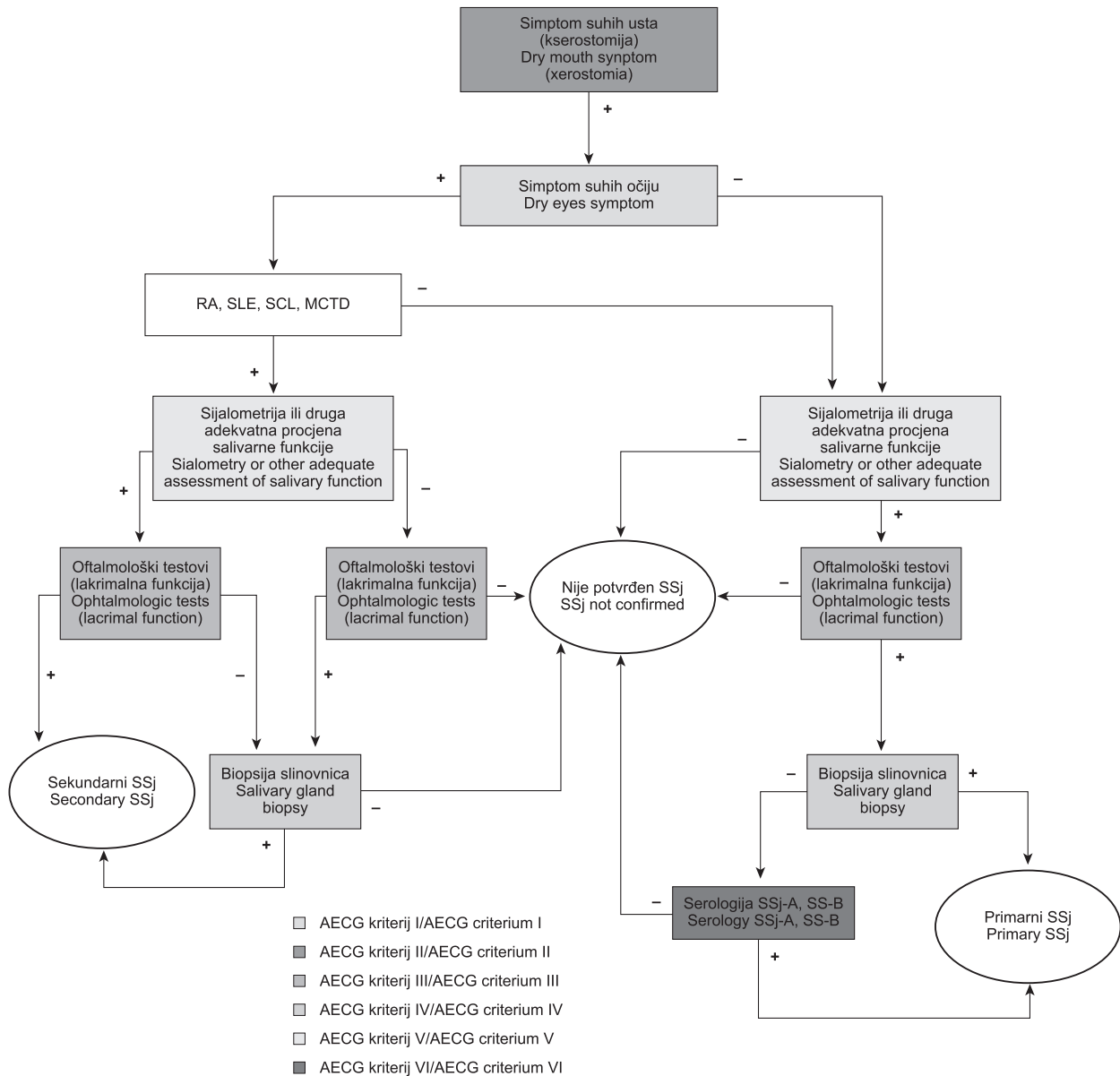
Slika 2. Etiologija salivarne hipofunkcije u skupini ispitanika.
Figure 2. Salivary hypofunction etiology in the study group.

Rasprava

Rezultati ove retrospektivne studije upućuju na veću zastupljenost ženskog spola i starije životne dobi među bolesnicima s tegobom suhoće usta i objektivnom salivarnom hipofunkcijom, što je u korelaciji s istraživanjem na skupini od 1200 bolesnika.⁴ Prema podacima Shipa i suradnika prevalencija salivarne hipofunkcije povećava se s dobi i iznosi približno 30% u populaciji starijoj od 65 godina, što je u skladu s dobnom strukturom naših ispitanika.⁴

Naše istraživanje pokazuje da većina bolesnika sa subjektivnom tegobom »suhih usta« ujedno ima i pravu salivarnu hipofunkciju (64%). Kad bi se tomu pridodao postotak bolesnika s oligosijalijom i uzelo u obzir 14% nedostupnih podataka, zasigurno bi još veći postotak subjektivnog simptoma bio objektivno verificiran. Oligosijalija je stanje smanjenog izlučivanja sline (0,2 – 0,3 ml/min) te nije nužno povezana sa simptomom suhoće usta.¹⁹ Sijalometrijom je u našoj studiji dijagnosticirano 10% takvih ispitanika. Ova skupina ispitanika čini rizičnu skupinu za kasniji razvoj salivarne hipofunkcije.¹⁹ Subjektivnan osjećaj suhoće usta koji nije popraćen stvarnom salivarnom hipofunkcijom utvrđen je u 12% naših ispitanika. Scully i suradnici⁵ takvo stanje povezuju sa ženskim spolom i psihičkim stanjem. Ukupna je godišnja incidencija kserostomije u bolesnika Zavoda za oralnu medicinu 6–7%. Ta incidencija, dakako, ne odražava stvarno stanje kserostomije opće populacije, s obzirom na to da je ipak riječ o ljudima s oralnim bolestima, dakle vrlo homogenoj populaciji.

Zavod za nuklearnu medicinu u Ljubljani iznosi podatke o prevalenciji SSj-a od 28,6% među pacijentima sa »sicca« simptomima ili sumnje na SS.²⁰ *British Society for Rheumatology*¹⁹ navodi prevalenciju od 3 do 4% SS-a u općoj populaciji, što iz aspekta naših rezultata djeluje pretjeranim. U navedenim studijama za dijagnozu SSj-a rabili su se klasifikacijski kriteriji *American European Consensus Group*.¹² Koristeći se tim kriterijima, oblikovali smo algoritam kojim bi se u svakodnevnoj primjeni standardizirala dijagnostika SSj-a, a prikazan je na slici 3. Prevalencija SSj-a u našoj skupini iznosi manje od 0,3% te nije pokazala korelaciju s gore navedenim tvrdnjama. Malen broj bolesnika sa SSj-om ne govori nužno o niskoj prevalenciji te bolesti koliko o insuficijentnoj dijagnostici. Međutim, da je u puno većem postotku među našim bolesnicima dokazan SSj, ne bismo bili ni blizu britanskom postotku za opću populaciju.²¹ Naš algoritam polazi iz aspekta simptoma suhих usta kao glavne tegobe, te je stoga moguće da će se pacijent podjednako često obratiti stomatologu i liječniku. Sukcesivnim indiciranim pretragama u proces se uključuju klinički imunolozi i reumatolozi, oralni patolozi, otorinolaringolozi. Rezultati-



Slika 3. *Autorski prijedlog dijagnostičkog algoritma za Sjögrenov sindrom (SSj): »+« = pozitivan simptom ili nalaz; »-« = negativan simptom ili nalaz.*

Figure 3. *Authors' proposal for diagnostic algorithm for the Sjögren's syndrome (SSj), »+« = positive symptom or finding; »-« = negative symptom or finding.*

ma pretraga i anamnestičkim podacima, koristeći se ovim algoritmom u multidisciplinarnoj suradnji možemo odbaciti dijagnozu, ili utvrditi je li riječ o primarnom ili sekundarnom SSj-u. Uz uporabu predloženog algoritma nije potrebno svim pacijentima u kojih sumnjamo na SSj napraviti sve dijagnostičke pretrage, već samo indicirane. Rezultati ove studije kazuju kako u navedenom razdoblju nije postojao standardizirani dijagnostički sustav. Tako je u petogodišnjem razdoblju izvedeno svega 7 biopsija žlijezda slinovnica s nepotpunom patološkom dijagnozom. Naime, naše iskustvo pokazuje kako patolozi zbog velikog radnog opterećenja uglavnom ne rabe prihvaćene dijagnostičke kriterije pa u nalazima najčešće ne broje limfocite niti preciziraju broj limfocitnih fokusa na 4 mm², već opisuju morfološke promjene žljezdanih acinusa (atrofija, fibrozne promjene, periduktalna monocitna infiltracija), što se ukla-

pa u dijagnozu, ali je ne potvrđuje u potpunosti. Budući da je biopsija malih žlijezda slinovnica ključni dijagnostički kriterij za dijagnozu SSj-a postoji potreba za patološkom analizom žljezanog tkiva prema navedenim kriterijima. *British Society for Rheumatology*²¹ navodi zanemarivanje bolesnika s blagim komplikacijama suhoće usta i očiju kojima je naknadno utvrđen SSj. Primarni SSj pokazuje češću frekvenciju simptoma suhoće usta nego suhoće očiju za razliku od sekundarnoga. Zato što je zanemaren osjećaj suhoće usta, u tih bolesnika dijagnoza primarnog SSj-a uslijedila je znatno kasnije. U procjeni suhog oka, među nama dostupnim podacima, rabili su se samo Schirmerov I. test (stimulirani) i TBUT test. Istraživanja pokazuju da su ti testovi ograničene vrijednosti u objektivnoj procjeni suhog oka te da je preporučljivije rabiti vitalne boje, poput Rose Bengal ili Lissamine Green.²² Među našim bolesnicima nije bilo

niti jednog slučaja uporabe vitalnih boja u procjeni suhog oka, što upućuje na nužnost popune dijagnostičkih postupaka.

Devet slučajeva patološkog nalaza scintigrafije i 13 slučajeva ultrazvuka izvan dijagnoze SSj-a upućuje na redukciju funkcionalnog parenhima i na morfološke promjene žljezdanog tkiva. Među tim se bolesnicima vjerojatno nalaze osobe s nedijagnosticiranim SSj-om te bi u njih biopsija slinovnica, da je učinjena, dovela do konačne dijagnoze.

Epidemiološke studije u svijetu pokazuju visoku prevalenciju kserostomije inducirane lijekovima.^{5,7} Od 200 najpropisivanijih lijekova u SAD-u 63% uzrokuje subjektivan osjećaj suhoće usta te salivarnu hipofunkciju.^{5,7} Studije pokazuju visoku prevalenciju kserostomije u starijih osoba kao posljedicu terapijske polipragmatije.^{5,7,23} Sreebny⁶ naveo je bazu podataka o kserogenim lijekovima. Lijekovi koji redovito uzrokuju suha usta jesu triciklički antidepresivi, antipsihotici, β-blokatori i antihistaminici.^{5,7} Naše je istraživanje pokazalo da bolesnici prosječno uzimaju više od tri lijeka te je primijećena visoka brojčana zastupljenost lijekova za liječenje kardiovaskularnog sustava i psiholeptika. Autori smatraju da se u bolesnika koji uzimaju kserogene lijekove, a u kojih nije dokazan drugi mogući uzrok salivarne hipofunkcije, s vrlo visokom vjerojatnošću može pretpostaviti da je riječ o kserostomiji uzrokovanoj lijekovima. Bitno je naglasiti da se u Vrhovčevu¹⁹ Farmakoterapijskom priručniku samo za 8 lijekova navode nuspojave u obliku suhih usta. Razlozi tomu su ili nerazumijevanje posljedica kserostomije na kvalitetu života, ili nepostojanje zasebnih studija o suhoći usta kao nuspojavi uzimanja lijeka. Lijekovi koji su potencijalni uzrok kserostomije ujedno su prema statističkim podacima HZZO-a,²⁵ ZZZJ-a²⁶ i Hrvatskog društva obiteljskih doktora²⁷ i količinski najpropisivaniji lijekovi. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora navodi visoku potrošnju tih lijekova dobne skupine iznad 65 godina. Naše istraživanje pokazalo je korelaciju s gore navedenim studijama, kako u dobi ispitanika tako i u farmakoterapiji.

Zaključci

Nisku prevalenciju SS-a među bolesnicima koji su u petogodišnjem razdoblju potražili pomoć u Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta zbog osjećaja suhoće usta objašnjavamo insuficijentnom dijagnostikom koja je posljedica, između ostalog, otežane interdisciplinarnе suradnje tima (reumatolog-klinički imunolog-stomatolog-patolog-oftalmolog) i nepridržavanja klasifikacijskih kriterija AECG za dijagnostiku SSj-a. Izuzetno je malen broj dijagnoze SSj-a postavljen temeljem nalaza biopsije slinovnica (pretrage s visokim stupnjem senzitivnosti i specifičnosti za dijagnostiku SSj-a) koja je često popraćena nepotpunim patohistološkim nalazom koji nije u skladu s kriterijima AECG. Među bolesnicima s idiopatskom kserostomijom (36% bolesnika) zasigurno se nalaze i bolesnici sa SSj-om, kojima zbog insuficijentne dijagnostike nije dijagnosticirana bolest. To znači potencijalni rizik od kasne dijagnostike u slučaju razvoja limfoproliferativnih bolesti. Ako biopsiju malih žljezda slinovnica izvodi tehnički uvježbana osoba, takav zahvat ne bi trebao biti značajna trauma za pacijenta. U suradnji s patologom koji bi kvantificirao limfocite i fokuse, dijagnoza SSj-a postavila bi se s velikom pouzdanošću.

Istraživanje je pokazalo visoku povezanost subjektivnog simptoma kserostomije i objektivnog nalaza salivarne hipofunkcije. Naša studija pokazuje visoku prevalenciju salivar-

ne hipofunkcije koja vjerojatno nastaje kao posljedica kserogenog učinka lijekova. Kserogeni učinak lijekova podcijenjen je od farmaceutske industrije, što se manifestira nepotpunim podacima o nuspojavama najpropisivanijih lijekova, kao i manjkom zasebnih studija o kserogenom učinku lijekova.

Smatramo da je nužno striktno se pridržavati kriterija AECG u obradi bolesnika sa suhim ustima, provesti edukaciju liječnika opće prakse, stomatologa i bolesnika o kserogenoj nuspojavi farmakoterapije, kao i o njihovim posljedicama.

Zahvale

Autori zahvaljuju svim kolegama koji su pridonijeli prikupljanju medicinskih podataka obrađenih ovom studijom: liječnicima Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavoda za kliničku imunologiju Klinike za unutrašnje bolesti i Klinike za uho, grlo i nos KBC-a Zagreb, Klinike za nuklearnu medicinu i onkologiju KB Sestara milosrdnica.

LITERATURA

1. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl* 2000;1:6–10.
2. Fox P, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1985;110:519–25.
3. Stephen R. Porter, Vucicevic Boras V. Xerostomia: an update. *Acta Stomatol Croat* 2007;41:95–103.
4. Ship JA, Nolan NE, Puckett SA. Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M285–9.
5. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9:165–76.
6. Daniels TE, Wu AJ. Xerostomia – clinical evaluation and treatment in general practice. *J Calif Dent Assoc* 2000;28(12):933–94.
7. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth – 2nd edition. *Gerodontology* 1997;14(1):33–47.
8. Vučićević-Boras V, Cekić-Arambašin A, Alajbeg I, Bošnjak A. Suhoća ustiju (xerostomia) – uzroci, dijagnoza i terapija. *Liječ Vjesn* 2002; 124:320–2.
9. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B i sur. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159: 1359–63.
10. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989–1010.
11. Fox R, Creamer P. Classification and diagnosis of Sjögren's syndrome – 1. Draft document Mar. 8 [cited 2006 Apr. 25], 2005. Dostupno na: <http://dry.org/FoxDxSjo200503.htm>
12. van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58:465–73.
13. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R i sur. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 554–8.
14. Hsu S, Dickinson D. A new approach to managing oral manifestation of Sjögren's syndrome and skin manifestation of lupus. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:229–39.
15. Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjögren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:265–74.
16. Kalk WWI, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kallanberg CGM, Amerongen AVN. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1110–6.
17. van der Waal I. Diseases of the Salivary Glands Including Dry Mouth and Sjögren's Syndrome. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1997.
18. Makula E, Pokorný G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:972–7.
19. Vrhovac B. Farmakoterapijski priručnik, 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
20. Sánchez-Guerrero J, Aguirre-García E, Pérez-Dosal MR, Kraus A, Cardiel MH, Soto-Rojas AE. The wafer test: a semi-quantitative test to screen for xerostomia. *Rheumatology* 2002;41:381–9.

21. Plesivnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2004;63:874–6.
22. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: A community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1069–76.
23. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2007;21:229–37.
24. Fox PC. Acquired salivary dysfunction. *Drugs and radiation. Ann N Y Acad Sci* 1998;842:132–7.
25. Hrstić-Novak L, Jeniček M. Analiza potrošnje lijekova u 2002. godini. Zagreb: HZZO; 2003.
26. Udovičić M, Vodopivec I. Propisivanje i potrošnja lijekova – uloga farmaceutске industrije. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.
27. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj 2003. godine. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2004.

Vijesti

News

* * *

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ za dodjelu nagrada

– Nagrada »Ante Šercer«

- autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

– Nagrada »Borislav Nakić«

- autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. kolegiji AMZH
2. glavni odbor AMZH
3. znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- publikaciju koja se predlaže za nagradu
- temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom u tri primjerka šaljite na adresu:

**Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10000 Zagreb**

Natječajni rok traje od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 60 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti: u Tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586 ili 4828 662, fax 01/4828 038, e-mail; amzh@zg.t-com.hr ili office@amzh.hr
www.amzh.hr



OBAVIJEST

STATUT HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
I PRAVILNIK O RADU STRUČNIH DRUŠTAVA
NA ENGLISKOM JEZIKU
MOŽETE NAĆI NA NAŠIM WEB STRANICAMA:
www.hlz.hr

