

Učestalost limfoma kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Fiket, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:712340>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO
OSIJEK**

Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo

Tihana Fiket

**UČESTALOST LIMFOMA KOD
PACIJENATA S REUMATOIDNIM
ARTRITISOM**

Diplomski rad

Sveta Nedelja, 2024.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO
OSIJEK**

Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo

Tihana Fiket

**UČESTALOST LIMFOMA KOD
PACIJENATA S REUMATOIDNIM
ARTRITISOM**

Diplomski rad

Sveta Nedelja, 2024.

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilište Josip Juraj Strossmayer Osijek dislociranom studiju Sestrinstvo, Sveta Nedjelja.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Igor Filipčić

Komentor rada: izv. prof. dr. sc. Miroslav Mayer

Neposredni voditelj: Kristina Bosak, univ. mag. med. techn.

Lektor hrvatskog jezika: Elena Petrušić, mag. educ. hrv. jezika i knj.

Lektor engleskog jezika: Helena Macan, prof. engleskog i francuskog jezika

Rad sadrži 31 list i 4 tablice.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

ZAHVALA

Želim izraziti svoju duboku i iskrenu zahvalnost svima koji su na bilo koji način doprinijeli izradi ovog diplomskog rada. Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima, čija su nesebična podrška i stalna motivacija bili neprocjenjivi. Vaša pomoć i ohrabrenje bili su ključni za uspješan završetak ovog rada i uvijek će mi ostati u srcu.

S poštovanjem, Tihana

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Reumatoidni artritis	1
1.2. Limfom	3
1.3. Povezanost između reumatoidnog artritisa i limfoma	5
1.3.1. Epidemiološki dokazi o povezanosti	5
1.3.2. Molekularni mehanizmi povezanosti	7
1.3.3. Uloga upale i autoimuniteta	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	11
3. ISPITANICI I METODE	12
3.1. Ustroj studije	12
3.2. Ispitanici	12
3.3. Metode	12
3.4. Statističke metode	12
3.5. Etička načela	13
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	22
7. SAŽETAK	23
8. SUMMARY	24
9. LITERATURA	25
10. ŽIVOTOPIS	29
11. PRILOZI	31

POPIS KRATICA

ACPA	antitijela protiv citruliranih proteina (eng. <i>Anti-Citrullinated Protein Antibodies</i>)
AID	autoimune bolesti (eng. <i>Autoimmune Diseases</i>)
Anti- CCP	anti-ciklični citrulinirani peptid (eng. <i>Anti-Cyclic Citrullinated Peptide</i>)
bDMARDs	biološki lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (eng. <i>biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
DLBCL	difuzni veliki B-stanični limfom (eng. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
DMARDs	lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (eng. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (eng. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
CT	računalna tomografija (eng. <i>Computed Tomography</i>)
EBV	Epstein-Barr virus (eng. <i>Epstein-Barr Virus</i>)
FL	folikularni limfom (eng. <i>Follicular Lymphoma</i>)
GWAS	genomska asocijacijska studija (eng. <i>Genome-Wide Association Study</i>)
HAT	histonska acetiltransferaza (eng. <i>Histone Acetyltransferase</i>)
HL	Hodgkinov limfom (eng. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HLA	ljudski leukocitni antigen (eng. <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ICC	Međunarodna konsenzusna klasifikacija (eng. <i>International Consensus Classification</i>)
IL	interleukin (eng. <i>Interleukin</i>)
MCL	Mantle cell limfom (eng. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
miRNA	mikroRNA (eng. <i>MicroRNA</i>)
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina (eng. <i>messenger RNA</i>)

MZL	limfom marginalne zone (eng. <i>Marginal Zone Lymphoma</i>)
NHL	Ne-Hodgkinov limfom (eng. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i>)
NSAIDs	nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
PAD	peptidil arginin deiminaza (eng. <i>Peptidyl Arginine Deiminase</i>)
RA	reumatoidni artritis (eng. <i>Rheumatoid Arthritis</i>)
PET	pozitronska emisijska tomografija (eng. <i>Positron Emission Tomography</i>)
REAL	revidirana europsko-američka klasifikacija limfoidnih neoplazmi (eng. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i>)
RF	reumatoidni faktor (eng. <i>Rheumatoid Factor</i>)
RNA	ribonukleinska kiselina (eng. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RS	Reed-Sternbergove stanice (eng. <i>Reed-Sternberg cells</i>)
SPEP	elektroforeza serumskih proteina (eng. <i>Serum Protein Electrophoresis</i>)
Th1	T pomoćne 1 stanice (eng. <i>T helper 1 cells</i>)
Th2	T pomoćne 2 stanice (eng. <i>T helper 2 cells</i>)
TNF-α	faktor nekroze tumora-alfa (eng. <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacije (eng. <i>World Health Organization</i>)

POPIS TABLICA

Tablica 1: Deskriptivni pokazatelji pacijenata s reumatoidnim artritism.....14

Tablica 2: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritism s obzirom na dijagnozu maligne neoplazme, uključujući limfom.....15

Tablica 3: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritism s obzirom na dob.....16

Tablica 4: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritism s obzirom na spol.....17

1. UVOD

Istraživanje složenih veza između reumatoidnog artritisa (eng. *Rheumatoid Arthritis*, RA), kronične autoimune bolesti (eng. *Autoimmune Diseases*, AID) koja primarno pogađa zglobove, i limfoma, skupine krvnih karcinoma koji proizlaze iz limfnog sustava, naglašava ulogu upalnih procesa i autoimuniteta. Proučavanje obuhvaća kako genetske tako i okolišne čimbenike te terapijske pristupe s ciljem boljeg razumijevanja mehanizama koji doprinose riziku od limfoma kod osoba s RA i razvoja ciljanih pristupa za smanjenje tog rizika (1-26).

1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis predstavlja kroničnu, sistemsku, multifaktorsku, upalnu i progresivnu AID koja zahvaća veliki broj osoba diljem svijeta. Ova bolest prvenstveno cilja na muskuloskeletni sustav, s posebnim naglaskom na zglobove, dovodeći do njihove upale, uništavanja hrskavice i erozije kostiju. Za učinkovitu prevenciju oštećenja zglobova i eventualnu fizičku invalidnost, bitna je rana dijagnoza RA. Autoantitijela, u ovom okviru, imaju značajnu kliničku ulogu, služeći kao biomarkeri koji mogu doprinijeti učinkovitijoj dijagnozi, prognozi i odabiru terapije. U patogenezi RA sudjeluju i drugi čimbenici poput epigenetskih promjena, posttranslacijskih modifikacija, glikozilacije, autofagije te uloge T-stanica. Bolje razumijevanje međusobne povezanosti ovih čimbenika omogućuje dublji uvid u uzroke, mehanizme razvoja i napredovanja bolesti te pristupe liječenju. Specifično, autoantitijela poput reumatoidnog faktora (eng. *Rheumatoid Factor*, RF) i antitijela protiv citruliniranih proteina (eng. *Anti-Citrullinated Protein Antibodies*, ACPA) klasificirana su kao bitna obilježja RA. Također, genetska predispozicija ima značajnu ulogu, s procjenom da geni ljudskog leukocitnog antigena (eng. *Human Leukocyte Antigen*, HLA), osobito unutar HLA klase II, doprinose predispoziciji za razvoj RA. Napredak u genomskim asocijacijskim studijama (eng. *Genome-Wide Association Study*, GWAS) povećao je razumijevanje genetske osnove RA prepoznavajući preko 100 genetskih lokusa povezanih s povećanim rizikom za razvoj bolesti (1). Osim genetike, razumijevanje uloge citokina u patogenezi RA se produbilo, s posebnim naglaskom na interleukine (eng. *interleukin*, IL), IL-36, IL-37 i IL-38, koji imaju važnu ulogu u razvoju i progresiji bolesti. Dok IL-36 pokazuje proupalne učinke, IL-37 i IL-38 imaju ulogu u suzbijanju upalnih procesa. IL-36 može stimulirati diferencijaciju T-stanica u T- pomoćne 1 stanice (eng. *T helper 1 cells*, Th1) dok IL-38 može pokazivati i proupalne i antiupalne učinke ovisno o doziranju. U istraživanjima na modelima miševa i u kliničkim uzorcima sinovije pacijenata s

RA uočeno je povećanje ekspresije IL-36 i IL-38, što ukazuje na njihovu moguću ulogu u patogenezi RA (2).

Reumatoidni artritis je sistemski, upalni i autoimuni poremećaj koji najčešće pogađa sredovječne žene, ali se može javiti kod osoba svih dobnih skupina. Globalno, procjenjuje se da oko 1 % svjetske populacije živi s RA. Prevalencija i pojava RA ostaju nekonzistentne među različitim geografskim područjima i kroz različite periode. Različiti čimbenici, poput dobi, spola, nasljednih čimbenika i izloženosti okolišnim čimbenicima, mogu doprinijeti težini bolesti (3). Prevalencija RA varira globalno, a pokazuje se da geografska širina može utjecati na dob početka RA, što ukazuje na to da okolišni čimbenici, s genetskom predispozicijom, imaju važnu ulogu u razvoju bolesti (4). Uočene su značajne varijacije u učestalosti i incidenciji bolesti među različitim populacijama, potencirajući potrebu za detaljnim razumijevanjem epidemioloških karakteristika RA kako bi se unaprijedili pristupi liječenju i upravljanju bolešću (3). Iako se RA često dijagnosticira na temelju očitovanja boli i upale, mnogi terapijski pristupi dostupni su za liječenje RA. Upravljanje svakodnevnim aktivnostima važno je za smanjenje štete, izbjegavanje budućih deformiteta i u konačnici minimiziranje bolnih tegoba pacijenta (4).

Klinički pokazatelji RA mogu biti raznoliki, obuhvaćaju simptome kao što su bol, oticanje i ukočenost zglobova, obično na simetričan način. Dijagnoza se temelji na kliničkim kriterijima, laboratorijskim nalazima i radiološkim istraživanjima. Dijagnostički kriteriji uključuju prisutnost specifičnih antitijela kao što su RF i anti-ciklični citrulinirani peptid (eng. *Anti-Cyclic Citrullinated Peptide*, anti-CCP), kao i karakteristične radiografske promjene. Upravljanje RA zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje farmakoterapiju, fizikalnu terapiju i u nekim slučajevima kirurške intervencije. Glavni cilj terapije smanjenje je boli i upale, sprječavanje oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalnosti i kvalitete života. Osnovu terapije čine lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (eng. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs), uključujući metotreksat kao prvu liniju terapije. Biološki lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (eng. *biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, bDMARDs), koji ciljaju specifične molekule uključene u upalni odgovor, predstavljaju dodatnu opciju za pacijente koji ne reagiraju primjereno na tradicionalne DMARDs. Nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs) i kortikosteroidi koriste se za kontrolu simptoma. Komplementarna terapija, uključujući dijetetske intervencije i vježbanje, također može imati ulogu u upravljanju simptomima RA, iako je potrebno više istraživanja da bi se potvrdila njihova učinkovitost. U nekim slučajevima, posebne terapije kao što su tai chi i

Iyengar yoga mogu biti korisne za poboljšanje opsega pokreta i kvalitete života (5). Predviđanje odgovora na terapiju predstavlja važnu značajku u upravljanju RA, posebno u okviru individualiziranih pristupa. Nedavna istraživanja usmjerena su na razvoj modela koji bi mogli predvidjeti odgovor pacijenata na specifične terapije, uključujući metotreksat i bDMARDs, na temelju genetskih, kliničkih i životnih čimbenika. Ovi modeli obećavaju poboljšanje učinkovitosti liječenja kroz individualizirani pristup, minimiziranje aktivnosti bolesti i usporavanje njenog napredovanja (6).

1.2. Limfom

Klasifikacija limfoma omogućava stručnjacima da razumiju i kategoriziraju različite tipove ove bolesti, što je važno za određivanje najučinkovitijeg načina liječenja. Od početne objave Revidirane europsko-američke klasifikacije limfoidnih neoplazmi (eng. *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*, REAL) 1994. godine, klasifikacija limfoidnih neoplazmi prošla je kroz nekoliko ažuriranja s ciljem postizanja široke međunarodne suglasnosti među hematopatolozima, genetičarima, molekularnim znanstvenicima i kliničarima. Značajan napredak postignut je u karakterizaciji malignih bolesti imunološkog sustava, s mnogim novim uvidima pruženim u GWAS. Ti napredci doveli su do prijedloga Međunarodne konsenzusne klasifikacije (eng. *International Consensus Classification*, ICC) zrelih limfoidnih, histiocitnih i dendritičkih staničnih tumora. Ova klasifikacija uključuje zrele B-stanične neoplazme, kao što su kronična limfocitna leukemija/mali limfocitni limfom, limfoplazmacitni limfom, Waldenströmova makroglobulinemija i mnoge druge. Kategorizacija limfoma koristi se za prepoznavanje individualnih bolesti na temelju skupa obilježja uključujući morfologiju, imunofenotip, kliničku prezentaciju i genomiku (7). Ne-Hodgkinovi limfomi (eng. *Non-Hodgkin's Lymphoma*, NHL) maligne su bolesti koje nastaju iz stanica imunološkog sustava, a očituju se uglavnom kao limfadenopatija ili solidni tumori. Klasifikacija NHL složena je i stalno se razvija, s više od 50 različitih podtipova navedenih u najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO). Ovi limfomi mogu se kategorizirati kao limfomi niskog stupnja (indolentni) ili limfomi visokog stupnja (agresivni) zato što ova široka razlika određuje vjerojatni prirodni tijek i upravljanje bolešću. Indolentni limfomi, kao što je folikularni limfom (eng. *Follicular Lymphoma*, FL), općenito se smatraju neizlječivima i slijede relapsno-remitentni tijek s povremenom potrebom za liječenjem. S druge strane, agresivni limfomi, poput difuznog velikog B-staničnog limfoma

(eng. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL), mogu se izliječiti u 60 do 70 % pacijenata kada se koristi kombinirana imunokemoterapija (8).

Patofiziologija limfoma obuhvaća složene mehanizme koji dovode do razvoja ovih malignih bolesti limfnog sustava. Hodgkinovi (eng. *Hodgkin's Lymphoma*, HL) i NHL dvije su glavne kategorije, svaka s vlastitim patofiziološkim značajkama. Hodgkinov limfom nastaje iz B-stanica germinalnih centara, koje gube svoj B-stanični fenotip. Temelji se na prisutnosti multinuklearnih Reed-Sternbergovih stanica (eng. *Reed-Sternberg cells*, RS), koje su rezultat mutacija koje onemogućuju normalnu apoptozu i potiču nekontrolirani rast. Ove stanice proizvode citokine koji privlače različite vrste imunoloških stanica stvarajući karakteristično mikrokruženje tumora koje podržava njihov rast i omogućava imunološki odgovor koji često ne uspijeva ukloniti maligne stanice (9,10). Ne-Hodgkinovi limfomi predstavljaju heterogenu skupinu bolesti s više od 50 različitih podtipova, karakteriziranih različitim patogenetskim mehanizmima. Za Burkittov limfom, brzorastući NHL, karakteristične su genetske translokacije koje dovode do prekomjerne ekspresije c-myc onkogeno, što rezultira visokim stadijima proliferacije stanica. Pozitronska emisijska tomografija (eng. *Positron Emission Tomography*, PET) koristi se u procjeni stadija bolesti, odgovora na terapiju i otkrivanja recidiva bolesti (11). Imunobiologija i patofiziologija HL ističu važnost signalnih puteva, poput Notch1 i EBNA2, u promicanju rasta B-stanica i izbjegavanju apoptoze. Ovi signalni putevi imaju bitnu ulogu u Epstein-Barr Virus (eng. *Epstein-Barr Virus*, EBV) potaknutoj imortalizaciji B-stanica doprinoseći razvoju limfoma. RS stanice, koje su tipične za HL, pokazuju otpornost na apoptozu posredovanu receptorima smrti, unatoč prisutnosti CD95 na svojim membranama (12). Mantle cell limfom (eng. *Mantle Cell Lymphoma*, MCL) primjer je NHL-a gdje patofiziologija uključuje translokaciju t(11;14) (q13;q32) koja dovodi do prekomjerne ekspresije ciklina D1, važnog regulatora staničnog ciklusa. Ova prekomjerna ekspresija potiče nekontroliranu proliferaciju MCL stanica (13).

Simptomi limfoma mogu biti raznovrsni i često se poklapaju s uobičajenim znakovima drugih bolesti, što može otežati rano dijagnosticiranje. Među najčešćim su simptomima povećanje limfnih čvorova koje nije bolno, umor, groznica, noćno znojenje, gubitak težine bez jasnog razloga, kašalj ili otežano disanje te osjećaj sitosti nakon malih obroka zbog uvećane slezene. Dijagnostički pristup limfomu uključuje fizički pregled, laboratorijske testove poput testova funkcije jetre i bubrega te serumsku protein elektroforezu (eng. *Serum Protein Electrophoresis*, SPEP) za evaluaciju monoklonalnih proteina, sa slikovnim dijagnostičkim testovima kao što su računalna tomografija (eng. *Computed Tomography*, CT) i PET skeniranje. PET skenovi su

posebno korisni jer mogu otkriti znakove raka, često u kombinaciji s CT skenovima za detaljnije određivanje stadija i opsega bolesti (14, 15). Liječenje limfoma varira ovisno o tipu i stadiju bolesti te može uključivati kemoterapiju, zračenje, transplantaciju koštane srži, ciljanu terapiju, imunoterapiju, i najnovije metode poput CAR T-stanične terapije. ABVD režim (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) standardni je tretman za HL, dok se za NHL često koristi CHOP režim (ciklofosfamid, doxorubicin, vincristin, i prednizon) s ili bez rituksimaba, monoklonskog antitijela specifičnog za CD20-pozitivne B limfocite. Važno je napomenuti da terapije limfoma mogu imati različite nuspojave, ovisno o režimu liječenja i individualnoj reakciji pacijenta na terapiju (16). Upravljanje bolešću i podrška pacijentima također su ključne značajke liječenja limfoma. Edukacija o bolesti, emocionalna i praktična podrška obitelji i prijatelja te sudjelovanje u grupama za podršku mogu znatno pomoći pacijentima da se nose s dijagnozom i liječenjem. Razumijevanje specifičnosti vlastitog slučaja i dostupnih opcija liječenja bitni su za osnaživanje pacijenata i donošenje informiranih odluka o liječenju (15).

1.3. Povezanost između reumatoidnog artritisa i limfoma

Istraživanje povezanosti između RA i limfoma usmjerila se na složene odnose genetskih predispozicija, utjecaja okoliša i specifičnih terapija. Dokazi ukazuju da kronična aktivacija imunološkog sustava i upalni procesi prisutni u RA mogu doprinijeti povećanom riziku od razvoja određenih tipova limfoma. Razumijevanje ove veze važno je za razvoj ciljanih terapijskih pristupa i optimizaciju skrbi za pacijente (17-26).

1.3.1. Epidemiološki dokazi o povezanosti

Epidemiološka istraživanja razotkrivaju složenu vezu između RA i rizika za limfom, posebice u okviru genetske predispozicije i utjecaja terapija. Istraživanje bazirano na Mendelovoj randomizaciji u europskim i istočnoazijskim populacijama pokazuje da genetska sklonost prema RA ne uzrokuje veći rizik za većinu karcinoma, uključujući 22 specifična tipa. Međutim, postoji indikacija o smanjenom riziku od nekoliko vrsta raka, kao što su rak mozga, testisa, dojke i jajnika. Zabilježen je povećan rizik od razvoja karcinoma glave, vrata i grlića maternice kod osoba s RA, dok je za neke druge tipove raka, poput testikularnog karcinoma i multiplog mijeloma, primijećen smanjeni rizik (17). Što se tiče incidencije maligniteta u ranoj fazi RA, posebno u pacijenata tretiranih bDMARD-ima, istraživanje je pokazalo da je ukupna stopa incidencije svih karcinoma bila 174,3 na 10 000 osoba/godina, dok je stopa incidencije

hematoloških maligniteta bila 5,0 na 10 000 osoba/godina. Zanimljivo je da je korištenje bDMARDs-a bilo povezano s nižim rizikom od razvoja maligniteta u usporedbi s onima koji nisu koristili te lijekove, osim u slučaju hematoloških maligniteta (18). Pregled prevalencije RA pokazuje da postoji široki raspon prevalencije RA na temelju populacije i metodologije prikupljanja podataka, s prosječnom točkom prevalencije i periodičnom prevalencijom od 51 na 10 000, odnosno 56 na 10 000. Ovo variranje može odražavati razlike u genetskoj predispoziciji, izloženosti rizicima i metodologiji istraživanja. Međutim, povezanost s većom urbanom prevalencijom u usporedbi s ruralnom može biti pristrana zbog lošijeg otkrivanja slučajeva u područjima s manje dostupnom zdravstvenom skrbi ili razlikama u okolišnim čimbenicima (19).

Osobe oboljele od RA suočavaju se s otprilike dvostruko većim rizikom za razvoj limfoma u odnosu na ostatak populacije. Ovo se povećanje rizika često pripisuje specifičnostima samog stanja, uključujući kroničnu aktivaciju imunološkog sustava te prisutnost dugotrajnih upalnih procesa, što može biti značajno u razvoju određenih tipova limfoma. Upravo prisutnost dugotrajne aktivnosti bolesti može biti povezana s većim izgledima za razvoj agresivnijih oblika limfoma. Osim toga, postoji oprez u vezi s liječenjem RA određenim lijekovima, koji bi mogli biti povezani s povećanim rizikom od specifičnih limfoproliferativnih poremećaja povezanih s virusima. Iako se raspravlja o utjecaju terapija poput inhibitora tumorskog nekroznog faktora na rizik od limfoma, dostupni podaci ne ukazuju konzistentno na povećanje rizika povezanog s ovim tretmanima. Međutim, promjene u riziku mogu varirati ovisno o geografskoj lokaciji i specifičnim skupinama pacijenata. Cilj je proučavanja različitih tretmana razumijevanje kako specifične terapije mogu utjecati na raspodjelu podtipova limfoma. U okviru ovih saznanja naglašava se važnost sveobuhvatnog nadzora i razumijevanja kako bolest sama po sebi, tako i različiti pristupi liječenja, mogu utjecati na rizik od razvoja limfoma kod osoba s RA. Ovakav pristup je ključan za optimizaciju skrbi za pacijente uz minimizaciju mogućih rizika povezanih s terapijom (20).

Mehanizmi povezanosti između RA i limfoma mogu se razumjeti kroz složen odnos genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika koji utječu na imunološki sustav. Jedan od važnih procesa u razvoju RA jest citrulinacija, fiziološki proces koji pretvara argininske ostatke u citrulin, čime se mogu stvoriti neoantigeni. Ovo može potaknuti autoimunološki odgovor, posebno u prisutnosti određenih genetskih predispozicija kao što su aleli koji kodiraju HLA. Ovi neoantigeni mogu dovesti do razvoja antitijela kao što su ACPA koja su često prisutna godinama prije kliničkog očitovanja RA. Mukozni okidači autoimunosti također imaju važnu

ulogu, gdje vanjski stimulansi poput infekcijskih agenasa, mikrobiote i duhanskog dima mogu inicirati niz događaja koji dovode do specifične autoimunosti RA. Ovo se događa prije razvoja artritisa, s mjestima uključivanja kao što su pluća, desni i gastrointestinalne sluznice. Uz to, specifičan odnos između okolišnih čimbenika i genetske te epigenetske pozadine osobe može dovesti do promjena u metilaciji deoksiribonukleinske kiseline (eng. *Deoxyribonucleic Acid*, DNA), što dodatno utječe na razvoj RA. Proučavanja su pokazala da promjene u metilaciji DNA mogu imati patogenetsku ulogu u RA, moguće utječući na ekspresiju gena i reakciju imunološkog sustava. Na razini patogeneze, proučavanja peptidil-arginin deiminaze (eng. *Peptidil Arginin Deiminaza*, PAD), bitnog za citrulinaciju, pokazala su da njegova aktivnost može pridonijeti razvoju RA ne samo kroz generiranje citruliniranih proteina već i kroz utjecaj na imunološki odgovor. To uključuje povećanu proizvodnju antitijela, deponiranje komplementa i proizvodnju proupalnih citokina, što dodatno pogoršava kliničku inflamaciju i težinu bolesti. Ovaj složeni splet događaja ilustrira kako se kroz genetske predispozicije, epigenetske promjene i odnos s okolišem može razviti autoimunološki odgovor karakterističan za RA. S obzirom na ove procese moguće je da kronična inflamacija i autoimunološka aktivnost povezane s RA pridonose povećanom riziku od limfoma, iako detaljni mehanizmi koji povezuju te dvije bolesti ostaju predmet daljnjeg istraživanja (21).

1.3.2. Molekularni mehanizmi povezanosti

Povezanost između RA i limfoma, posebice DLBCL, istražena je kroz prizmu genetske predispozicije i molekularnih mehanizama. Istraživanja su prepoznala specifične genetske varijante i putove koji doprinose u oba stanja, naglašavajući ulogu gena LGALS2 u regulaciji imunološkog odgovora i inflamacije. Otkriveno je da varijacije u ovom genu mogu utjecati na sekreciju lymphotoxin-alfa, što ima važnu ulogu u patogenezi oba stanja. Dalje, genetska predispozicija za RA i njezina povezanost s DLBCL može biti posredovana kroz mehanizme koji uključuju galectine, koji su bitni za adheziju stanica, migraciju i preživljavanje. Ovi rezultati ukazuju na složen odnos genetskih, imunoloških i molekularnih čimbenika koji doprinose razvoju i progresiji oba oboljenja te mogu pružiti temelj za razvoj ciljanih terapijskih pristupa (22).

Imunološka disfunkcija predstavlja značajan čimbenik u povezanosti između RA i limfoma. Kronična upala, koja je karakteristika RA, pokreće niz imunoloških odgovora koji mogu dovesti do patoloških promjena u tkivima uključujući sinoviju i zajedničke strukture. U ovom procesu

različite imunološke stanice, uključujući fibroblastima-slične sinoviocyte (eng. *Fibroblast-like Synoviocytes*, FLS), T stanice, B stanice, monocite-makrofage i neutrofile, imaju ulogu u kroničnoj inflamaciji i destrukciji kostiju i zglobova tijekom progresije RA. Jedan od mehanizama kojim imunološka disfunkcija doprinosi povećanom riziku od limfoma kod osoba s RA jest nebalansirana stanična smrt (eng. *Programmed Cell Death*, PCD), koja uključuje apoptozu, autofagiju, NETozu, nekroptozu i piroptozu. Ovi procesi stanične smrti mogu imati dvostruke učinke, kako destruktivne tako i zaštitne, ovisno o okviru njihove aktivacije. Posebno, apoptoza ima značajnu ulogu u patofiziologiji RA. Uključuje mehanizme putem kojih se potiče stanična smrt uključujući vanjske receptore smrti i unutarnje mitohondrijske putove. Međutim, upalni čimbenici kao što su tumor nekroza faktor (eng. *Tumor Necrosis Factor*, TNF)- α i IL-1 β mogu inhibirati apoptozu potaknutu anti-Fas monoklonskim antitijelima, vjerojatno putem preživljavanja i modulacije ekspresije određenih kaspaza. Stoga, modulacija apoptoze u sinovijalnim stanicama i imunološkim stanicama može imati ključnu ulogu u razvoju i napredovanju RA. Terapije usmjerene na specifične molekule i signalne putove u RA, uključujući biološke agense i inhibitore kinaze, ciljaju bitne molekule uključene u složene mehanizme bolesti i pokazale su značajan napredak u kliničkom liječenju RA. Međutim, neuspjeh liječenja kod nekih pacijenata ukazuje na potrebu za dodatnim istraživanjima drugih putova, kao što su putovi stanične smrti, kao mogućih ciljeva intervencije. Razumijevanje mehanizama imunološke disfunkcije i njihove uloge u povezanosti između RA i limfoma može pružiti temelj za razvoj inovativnih terapijskih pristupa koje ciljaju specifične značajke imunološkog odgovora i stanične smrti. Daljnja istraživanja važna su za dublje razumijevanje ovih složenih mehanizama i za unapređenje liječenja osoba s RA smanjujući rizik od razvoja limfoma (23).

Epigenetski čimbenici imaju značajnu ulogu u povezanosti između RA i limfoma djelujući na razini DNA metilacije, modifikacije histonskih proteina, i ekspresije gena putem mikroRNA (eng. *microRNA*, miRNA) i drugih nekodirajućih RNA. Te su promjene reverzibilne i mogu se modulirati prehranom, lijekovima i drugim okolišnim čimbenicima. DNA metilacija predstavlja bitan epigenetski mehanizam koji izravno mijenja funkciju metilirane DNA smanjujući ekspresiju gena u eukariota putem metilacije citozina unutar CpG dinukleotida. Ovaj proces, pokrenut od strane DNA metiltransferaze, dovodi do promjena u formaciji kromatina i utišavanja gena. U okviru RA, promjene u metilaciji DNA u stanicama sinovijalnog tkiva mogu dovesti do povećane otpornosti tih stanica na apoptozu, očekivano doprinoseći agresivnom i invazivnom fenotipu koji podsjeća na 'tumorski fenotip'. Modifikacije histona također imaju

značajnu ulogu u patogenezi RA, s obzirom na to da su određeni članovi obitelji histonske acetiltransferaze (eng. *Histone Acetyltransferase*, HAT) značajno povišeni kod miševa s artritismom i pacijenata s RA. Ovi enzimi mogu djelovati kao selektivni aktivatori određenih ciljanih gena uključujući one uključene u upalni odgovor. Istraživanja ukazuju na potencijal inhibitora specifičnih enzima, poput inhibitora Aurora kinaza, kao alternativnog pristupa terapiji koja cilja na uklanjanje B-stanica koje proizvode autoantitijela. MikroRNA predstavlja još jedan sloj epigenetske regulacije koji utječe na RA, djelujući post-transkripcijski kako bi regulirali ekspresiju gena. MiRNA mogu ciljati različite glasničke ribonukleinske kiseline (eng. *messenger RNA*, mRNA) regulirajući široki raspon bioloških funkcija i uključujući imunološki odgovor te upalne procese povezane s RA. Složenost odnosa između miRNA i njihovih ciljanih mRNA povećava složenost regulacije proteina koji kodiraju gene (24).

1.3.3. Uloga upale i autoimuniteta

Povezanost između RA i limfoma proizlazi iz složenih odnosa upalnih procesa i autoimuniteta koji zajedno stvaraju uvjete pogodne za razvoj limfoproliferativnih bolesti. Reumatoidni artritis, kao kronična autoimuna upalna bolest, karakteriziran je upalom sinovijalne membrane koja vodi do destrukcije zgloba. U okviru ovog patološkog okvira kronična upala i autoimunost imaju bitnu ulogu u povećanju rizika za razvoj limfoma. Naime, postoji jasna povezanost između kumulativnog tereta upalne aktivnosti i rizika od limfoma. U tom okviru važnu ulogu imaju citokini poput IL-2, IL-5, IL-6, IL-10 i faktor tumorske nekroze- α (eng. *Tumor Necrosis Factor-alpha*, TNF- α). Na primjer, visoke razine IL-10 mogu narušiti delikatnu ravnotežu između Th1 i T pomoćnih 2 (eng. *T helper 2 cells*, Th2) limfocita, što potencijalno vodi do povećanja rizika od limfoma. Autoimune bolesti povezane su s povećanim rizikom za razvoj limfoproliferativnih poremećaja, poput NHL, posebno DLBC, te u manjoj mjeri s HL. Veza između RA i limfoma temelji se na višestrukim čimbenicima uključujući genetske predispozicije, okolišne doprinose, kao i kroničnu upalu koja može izložiti limfoidne stanice većem riziku od genetskih događaja, što vodi do klonalne ekspanzije i konačno do razvoja limfoma. Međutim, veza između RA i limfoma nije jednostavna; ona obuhvaća i specifične subtipove limfoma. Primjerice, učestalost AID-a unutar subtipova NHL-a pokazuje visoku korelaciju između Sjögrenovog sindroma i B-staničnog NHL-a, posebno DLBCL-a, dok su sistemska vaskulitis, celijakija i T-stanični limfomi povezani s drugim AID-ima. Osim toga, prepoznati su različiti limfomski subtipovi povezani s AID-ima, pri čemu je AID najčešći u marginalnom zonskom limfomu (eng. *Marginal Zone Lymphoma*, MZL), zatim u DLBCL-u i

FL. Ova saznanja upućuju na to da specifični AID-i mogu biti povezani s određenim limfomskim subtipovima, što dodatno komplicira razumijevanje njihove međusobne povezanosti (25).

Autoimunitet ima značajnu ulogu u povećanju rizika od limfoma kod pacijenata s RA. Kronična upala i autoimunost, koje su temeljne značajke RA, povezane su s većim rizikom od razvoja limfoproliferativnih bolesti, uključujući i limfom. Istraživanje je pokazalo da pacijenti s RA imaju povećani rizik od NHL i HL, s relativnim rizikom koji se obično kreće u rasponu od 1,5 do 4 u usporedbi s općom populacijom. Ovaj povećani rizik od limfoma posebno je izražen kod pacijenata s teškim oblicima RA, a uočen je i veći rizik kod muškaraca u odnosu na žene. Autoimuni uvjeti poput RA karakterizirani kroničnom aktivacijom imunološkog sustava protiv vlastitih tkiva tijela, što može dovesti do kronične upale i eventualno do maligne preobrazbe imunoloških stanica. Povezanost između autoimuniteta i limfoma dalje se komplicira mogućim utjecajem imunomodulatornih tretmana koji se koriste za liječenje kroničnih upalnih bolesti. Postoji zabrinutost da bi neki od ovih tretmana mogli imati limfomageni učinak, stoga je bitno kvantificirati rizik od limfoma temeljen na karakteristikama pacijenata, posebice kod onih koji su podvrgnuti novim imunomodulatornim tretmanima. Iako su limfomi koji kompliciraju definirane autoimune/upalne poremećaje manjina svih limfoma u općoj populaciji, uvidi u prirodu ove povezanosti mogu osvijetliti biološke putove važne za razumijevanje limfoma za koje još uvijek nisu poznati uzroci. Stoga, razumijevanje veze između autoimuniteta, upalnih procesa i rizika od limfoma ne samo da je važno za kliničku praksu u prepoznavanju pojedinaca s povećanim rizikom, već i za razvoj optimalnih pristupa i intervencija kako bi se taj rizik smanjio. Daljnja istraživanja nužna su kako bi se detaljnije odredili etiološki i klinički čimbenici rizika, kao i subtipovi limfoma povezani s autoimunitetom/upalom, s posebnim naglaskom na RA (26).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj istraživanja ispitati učestalost limfoma kod pacijenata sa RA.

Specifični ciljevi:

- ispitati osnovne demografske karakteristike pacijenata s RA
- ispitati učestalost limfoma kod pacijenata s RA
- ispitati razlike u učestalosti razvoja limfoma među različitim dobnim skupinama pacijenata s RA
- ispitati razlike u učestalosti razvoja limfoma među pacijentima s RA s obzirom na spol

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao povijesno kohortno istraživanje (27).

3.2. Ispitanici

Ispitanici su u ovom istraživanju pacijenti s dijagnozom RA, hospitalizirani na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb. Uzorak se sastoji od pacijenata starijih od 18 godina koji su bili hospitalizirani tijekom razdoblja od siječnja 2021. do prosinca 2023. godine. Nisu postavljeni posebni kriteriji za uključivanje ili isključivanje pacijenata kako bi se omogućilo obuhvaćanje širokog raspona bolesnika s RA.

3.3. Metode

Za prikupljanje podataka korišten je Bolnički informacijski sustav (BIS) KBC-a Zagreb. Podaci su prikupljeni iz medicinskih zapisa pacijenata hospitaliziranih na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju. Podaci uključuju demografske karakteristike, dijagnoze RA (M05 i M06), duljinu boravka u bolnici, te podatke o razvoju limfoma kod ovih pacijenata.

3.4. Statističke metode

Za obradu podataka korištene su različite statističke metode. Kategorijski podaci prikazani su s pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija kako bi se jasno prikazala njihova raspodjela. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za sažet i jasan pregled podataka. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test, a Fisherov egzaktni test primijenjen je kada je to bilo potrebno za osiguranje točnosti statističkih zaključaka. P-vrijednosti izračunate su dvostrano i korištene su za procjenu statističke značajnosti, pri čemu je razina značajnosti postavljena na $\alpha = 0,05$. Za obradu podataka korišten je statistički softver SPSS verzija 26.0 koji omogućava pouzdanu i učinkovitu obradu podataka.

3.5. Etička načela

Istraživanje je formalno odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb (Prilog 1). Svi su koraci ovog istraživanja provedeni u skladu s etičkim načelima, standardima i Helsinškom deklaracijom kako bi se osigurala prava, sigurnost i dobrobit svih sudionika. Podaci iz medicinske dokumentacije pacijenata tretirani su s maksimalnom diskrecijom garantirajući njihovu potpunu anonimnost. U svim koracima istraživanja podaci su bili zaštićeni tako da nije bilo moguće izravno ih povezati s određenim ispitanicima.

4. REZULTATI

Tablica 1. prikazuje deskriptivne pokazatelje pacijenata s RA obuhvaćenih istraživanjem. Ukupno je proučavan 81 pacijent. Većina pacijenata je u dobnoj skupini od 51 do 70 godina (48,1 %), dok najmanji udio čine pacijenti mlađi od 35 godina (7,4 %). Pacijenti u dobi od 71 godine i više čine 30,9 % uzorka, dok pacijenti u dobi od 36 do 70 godina čine 13,6 %. Veći dio uzorka čine žene (70,4 %), a muškarci čine 29,6 % uzorka. Većina pacijenata ima seropozitivni RA (M05, 59,3 %), dok 40,7 % pacijenata ima druge oblike RA (M06). Najveći dio pacijenata boravio je u bolnici između 6 i 20 dana (58,0 %). Kraći boravak od 0 do 5 dana, imalo je 37,0 % pacijenata, dok je najmanji udio pacijenata boravio u bolnici 21 dan i više (4,9 %). Samo 2,5 % pacijenata razvilo je maligne neoplazme (C dijagnoza), dok 97,5 % pacijenata nije imalo ovu dijagnozu.

Tablica 1: Deskriptivni pokazatelji pacijenata s reumatoidnim artritismom

		N	%
Dob	do 35	6	7,4 %
	36 - 70	11	13,6 %
	51 - 70	39	48,1 %
	71 i više	25	30,9 %
	Ukupno	81	100,0 %
Spol	M	24	29,6 %
	Ž	57	70,4 %
	Ukupno	81	100,0 %
Dijagnoza	M05	48	59,3 %
	M06	33	40,7 %
	Ukupno	81	100,0 %
Duljina boravka	0 - 5	30	37,0 %
	6-20	47	58,0 %
	21 i više	4	4,9 %
	Ukupno	81	100,0 %
C dijagnoza	da	2	2,5 %
	Ne	79	97,5 %
	Ukupno	81	100,0 %

Tablica 2. prikazuje usporedbu pacijenata s RA s obzirom na to jesu li razvili maligne neoplazme (C dijagnoza) ili ne. Od pacijenata koji su razvili maligne neoplazme 50,0 % ima

seropozitivni RA (M05), a 50,0 % ima druge oblike RA (M06). Među pacijentima koji nisu razvili maligne neoplazme, 59,5 % ima seropozitivni RA (M05), dok 40,5 % ima druge oblike RA (M06). P-vrijednost za razliku u dijagnozama između ove dvije skupine je 0,787, što nije statistički značajno.

Svi pacijenti koji su razvili maligne neoplazme boravili su u bolnici između 6 i 20 dana (100,0 %), dok nijedan pacijent s malignim neoplazmama nije imao boravak kraći od 5 dana ili duži od 20 dana. Među pacijentima koji nisu razvili maligne neoplazme, 38,0 % boravilo je u bolnici 0 do 5 dana, 57,0 % boravilo je 6 do 20 dana, a 5,1 % boravilo je 21 dan i više. P-vrijednost za razliku u duljini boravka između ove dvije skupine je 0,476, što također nije statistički značajno.

Tablica 2: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritismom s obzirom na dijagnozu maligne neoplazme, uključujući limfom

		C dijagnoza				p*
		da		Ne		
		N	%	N	%	
Dijagnoza	M05	1	50,0 %	47	59,5 %	0,787
	M06	1	50,0 %	32	40,5 %	
	Ukupno	2	100,0 %	79	100,0 %	
Duljina boravka	0 - 5	0	0,0 %	30	38,0 %	0,476
	6-20	2	100,0 %	45	57,0 %	
	21 i više	0	0,0%	4	5,1 %	
	Ukupno	2	100,0 %	79	100,0 %	

Tablica 3. prikazuje usporedbu pacijenata s RA s obzirom na dobne skupine. Među pacijentima mlađima od 35 godina 16,7 % su muškarci, a 83,3 % su žene. U dobnoj skupini od 36 do 70 godina 27,3 % su muškarci, a 72,7 % su žene. U dobnoj skupini od 51 do 70 godina 30,8 % su muškarci, a 69,2 % su žene. U najstarijoj dobnoj skupini, 71 godina i više, 32,0 % su muškarci, a 68,0 % su žene. P-vrijednost za razliku u spolu između dobnih skupina je 0,895, što nije statistički značajno.

Među pacijentima mlađima od 35 godina 66,7 % ima dijagnozu M05 (seropozitivni RA), dok 33,3 % ima dijagnozu M06 (drugi RA). U dobnoj skupini od 36 do 70 godina 54,5 % ima dijagnozu M05, dok 45,5 % ima dijagnozu M06. U dobnoj skupini od 51 do 70 godina 59,0 % ima dijagnozu M05, dok 41,0 % ima dijagnozu M06. U najstarijoj dobnoj skupini, 71 godina i

više, 60,0 % ima dijagnozu M05, dok 40,0 % ima dijagnozu M06. P-vrijednost za razliku u dijagnozama između dobnih skupina je 0,970, što nije statistički značajno.

Među pacijentima mlađima od 35 godina 66,7 % boravilo je u bolnici 0 do 5 dana, dok je 33,3 % boravilo 6 do 20 dana. Nije zabilježen nijedan boravak duži od 20 dana. U dobnj skupini od 36 do 70 godina 45,5 % boravilo je 0 do 5 dana, dok je 54,5 % boravilo 6 do 20 dana. Nije zabilježen nijedan boravak duži od 20 dana. U dobnj skupini od 51 do 70 godina 41,0 % boravilo je 0 do 5 dana, dok je 59,0 % boravilo 6 do 20 dana. Nije zabilježen nijedan boravak duži od 20 dana. U najstarijoj dobnj skupini, 71 godina i više, 20,0 % boravilo je 0 do 5 dana, 64,0 % boravilo je 6 do 20 dana, dok je 16,0 % boravilo 21 dan i više. P-vrijednost za razliku u duljini boravka između dobnih skupina je 0,035, što je statistički značajno.

Među pacijentima mlađima od 35 godina nijedan nije imao C dijagnozu. U dobnj skupini od 36 do 70 godina 9,1 % pacijenata ima C dijagnozu. U dobnj skupini od 51 do 70 godina, nijedan pacijent nije imao C dijagnozu. U najstarijoj dobnj skupini, 71 godina i više, 4,0 % pacijenata ima C dijagnozu. P-vrijednost za razliku u C dijagnozi između dobnih skupina je 0,336, što nije statistički značajno.

Tablica 3: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritisom s obzirom na dob

		Dob								p*
		do 35		36 - 70		51 - 70		71 i više		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	M	1	16,7 %	3	27,3 %	12	30,8 %	8	32,0 %	0,895
	Ž	5	83,3 %	8	72,7 %	27	69,2 %	17	68,0 %	
	Ukupno	6	100,0 %	11	100,0 %	39	100,0 %	25	100,0 %	
Dijagnoza	M05	4	66,7 %	6	54,5 %	23	59,0 %	15	60,0 %	0,970
	M06	2	33,3 %	5	45,5 %	16	41,0 %	10	40,0 %	
	Ukupno	6	100,0 %	11	100,0 %	39	100,0 %	25	100,0 %	
Duljina boravka	0 - 5	4	66,7 %	5	45,5 %	16	41,0 %	5	20,0 %	0,035
	6-20	2	33,3 %	6	54,5 %	23	59,0 %	16	64,0 %	
	21 i više	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	4	16,0 %	
	Ukupno	6	100,0 %	11	100,0 %	39	100,0 %	25	100,0 %	
C dijagnoza	da	0	0,0 %	1	9,1 %	0	0,0 %	1	4,0 %	0,336
	Ne	6	100,0 %	10	90,9 %	39	100,0 %	24	96,0 %	
	Ukupno	6	100,0 %	11	100,0 %	39	100,0 %	25	100,0 %	

Tablica 4. prikazuje usporedbu pacijenata s RA s obzirom na spol. Među muškarcima 58,3 % ima dijagnozu M05 (seropozitivni RA), dok 41,7 % ima dijagnozu M06 (drugi RA). Među

ženama 59,6 % ima dijagnozu M05, dok 40,4 % ima dijagnozu M06. P-vrijednost za razliku u dijagnozama između spolova je 0,912, što nije statistički značajno.

Među muškarcima 54,2 % boravilo je u bolnici 0 do 5 dana, 41,7 % boravilo je 6 do 20 dana, dok je 4,2 % boravilo 21 dan i više. Među ženama 29,8 % boravilo je 0 do 5 dana, 64,9 % boravilo je 6 do 20 dana, dok je 5,3 % boravilo 21 dan i više. P-vrijednost za razliku u duljini boravka između spolova je 0,116, što nije statistički značajno.

Među muškarcima 4,2 % ima C dijagnozu. Među ženama 1,8 % ima C dijagnozu. P-vrijednost za razliku u C dijagnozi između spolova je 0,523, što nije statistički značajno.

Tablica 4: Usporedba pacijenata s reumatoidnim artritismom s obzirom na spol

		Spol				p*
		M		Ž		
		N	%	N	%	
Dijagnoza	M05	14	58,3 %	34	59,6 %	0,912
	M06	10	41,7 %	23	40,4 %	
	Ukupno	24	100,0 %	57	100,0 %	
Duljina boravka	0 - 5	13	54,2 %	17	29,8 %	0,116
	6-20	10	41,7%	37	64,9 %	
	21 i više	1	4,2 %	3	5,3 %	
	Ukupno	24	100,0 %	57	100,0 %	
C dijagnoza	da	1	4,2 %	1	1,8 %	0,523
	Ne	23	95,8 %	56	98,2 %	
	Ukupno	24	100,0 %	57	100,0 %	

5. RASPRAVA

Reumatoidni artritis kronična je upalna bolest koja pogađa zglobove uzrokujući bol i funkcionalne smetnje te značajno smanjujući kvalitetu života oboljelih. Glavni cilj predmetnog istraživanja bio je ispitati učestalost limfoma kod pacijenata s RA. Istraživanje je provedeno kao povijesno kohortno istraživanje. Ispitanici su pacijenti s dijagnozom RA, hospitalizirani na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb, stariji od 18 godina, koji su bili hospitalizirani od siječnja 2021. do prosinca 2023. godine. Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava KBC-a Zagreb uključujući demografske karakteristike, dijagnoze RA, duljinu boravka u bolnici te podatke o razvoju limfoma. Istraživanje demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata s RA značajno je za razumijevanje utjecaja različitih čimbenika poput dobi, spola i komorbiditeta na tijek bolesti i ishode liječenja. Ovo istraživanje razmatra podatke pacijenata s RA kako bi se utvrdila raspodjela bolesti u odnosu na dobne skupine, spol i dijagnostičke kriterije. Posebna pažnja posvećena je incidenciji malignih neoplazmi među pacijentima s ciljem boljeg razumijevanja epidemiologije i upravljanja ovim složenim stanjima. Razumijevanje ovih odnosa može doprinijeti razvoju prilagođenih terapijskih pristupa koje poboljšavaju ishode liječenja i smanjuju rizik od ozbiljnih komplikacija.

Dobna struktura pacijenata pokazuje da je većina oboljelih od RA u dobnoj skupini od 51 do 70 godina (48,1 %). Ova raspodjela potvrđuje poznatu činjenicu da se RA češće javlja u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Učestalost bolesti značajno se povećava s godinama, što može biti povezano s kumulativnim učincima genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika koji doprinose razvoju autoimunih bolesti (28,29). Većina su pacijenata žene (70,4 %), što je u skladu s globalnim statistikama koje pokazuju da žene obolijevaju od RA otprilike dva do tri puta češće nego muškarci. Ova razlika može biti povezana s hormonalnim i imunološkim čimbenicima koji utječu na patogenezu bolesti (28,30). Većina pacijenata ima seropozitivni RA (M05, 59,3 %), dok 40,7 % ima druge oblike RA (M06). Seropozitivni oblik često je povezan s težim kliničkim slikama i lošijim ishodima liječenja, što zahtijeva intenzivniju terapiju i pažljiviji nadzor (28). Podaci o duljini boravka u bolnici pokazuju da je najveći broj pacijenata (58,0 %) boravio između 6 i 20 dana, što ukazuje na potrebu za produženom medicinskom njegom i terapijom. Duljina boravka može biti indikator težine bolesti i komplikacija koje zahtijevaju hospitalizaciju (29). Niska incidencija malignih neoplazmi (2,5 %) među pacijentima s RA potvrđuje da je razvoj limfoma relativno rijetka komplikacija, ali ipak

značajna zbog ozbiljnosti bolesti. Istraživanja pokazuju da kronična upala i dugotrajna imunosupresivna terapija mogu povećati rizik od malignih bolesti kod ovih pacijenata (29,30). Ovi deskriptivni pokazatelji omogućuju bolje razumijevanje demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata s RA, što je ključno za poboljšanje dijagnostike, liječenja i upravljanja bolešću.

Reumatoidni artritis kronična je upalna bolest koja ne samo da uzrokuje bol i funkcionalne smetnje, već je povezana i s povećanim rizikom od razvoja određenih malignih bolesti, posebno limfoma i raka pluća (18,31). Imunološka disfunkcija i kronična upala, koje su karakteristične za RA, doprinose povećanom riziku od mutacija i onkogeneze. Imunosupresivni lijekovi koji se često koriste u liječenju RA, poput metotreksata, bDMARD-ova i drugih imunosupresiva, mogu dodatno povećati rizik od maligniteta zbog dugotrajne supresije imunološkog sustava. Istraživanja pokazuju da pacijenti koji koriste bDMARD-ove imaju smanjen ukupni rizik od maligniteta, ali povećan rizik od specifičnih hematoloških maligniteta, poput limfoma (18,32). Pacijenti s RA često imaju i druge komorbiditete kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes i kronične plućne bolesti, što može dodatno komplicirati liječenje maligniteta (31,32). Ove komorbidnosti zahtijevaju multidisciplinarni pristup u liječenju kako bi se osigurala optimalna skrb za pacijente. Liječenje pacijenata s RA i malignitetom zahtjeva pažljivu ravnotežu između kontrole bolesti i upravljanja rizicima povezanim s imunosupresivnom terapijom. Multidisciplinarni timovi, uključujući reumatologe, onkologe i druge specijaliste, imaju bitnu ulogu u prilagodbi terapijskih protokola kako bi se smanjio rizik od maligniteta dok se istovremeno održava kontrola nad simptomima RA (32). Usporedba pacijenata s RA s obzirom na prisutnost malignih neoplazmi pruža uvide u epidemiologiju i menadžment ovih složenih stanja. Razumijevanje ovih odnosa važno je za razvoj pristupa koje poboljšavaju ishode liječenja i smanjuju rizik od ozbiljnih komplikacija kod pacijenata s RA.

Proučavanje pokazuje da je u svim dobnim skupinama značajan udio žena, što je u skladu s poznatom činjenicom da RA češće pogađa žene. Hormonalni čimbenici, posebice estrogeni, smatraju se značajnim u patogenezi RA, što može objasniti veću prevalenciju među ženama (32). Raspodjela dijagnoza M05 (seropozitivni RA) i M06 (drugi oblici RA) relativno je ujednačena među dobnim skupinama, što ukazuje na to da starost nema značajnu ulogu u vrsti dijagnoze. Seropozitivni RA često ima težu kliničku sliku i zahtjeva intenzivnije liječenje, što može utjecati na ishode liječenja bez obzira na dob (18,31). Podaci pokazuju značajne razlike u duljini boravka u bolnici među različitim dobnim skupinama. Stariji pacijenti (71 i više godina) imaju tendenciju duljeg boravka u bolnici (21 dan i više), što može ukazivati na

složeniju kliničku sliku i veći broj komorbiditeta u ovoj dobnoj skupini (31,32). Ovo naglašava potrebu za pažljivim upravljanjem komorbiditetima i prilagođenim terapijskim pristupima za starije pacijente. Prisutnost malignih neoplazmi među pacijentima varira s obzirom na dob, ali općenito je rijetka pojava. Kronična upala i dugotrajna imunosupresivna terapija kod RA pacijenata mogu povećati rizik od razvoja maligniteta, no učestalost ostaje niska, što je u skladu s literaturom koja navodi da je rizik od maligniteta povećan, ali ne uvelike (31,33). Ovo razmatranje naglašava važnost prilagođenih terapijskih pristupa koje uzimaju u obzir dob pacijenata, spolne razlike i specifične dijagnostičke kriterije. Bolje razumijevanje ovih čimbenika može pridonijeti učinkovitijem liječenju i boljem upravljanju bolešću te poboljšanju ukupnih ishoda liječenja pacijenata s RA.

Raspodjela dijagnoza M05 (seropozitivni RA) i M06 (drugi oblici RA) pokazuje slične obrasce među muškarcima i ženama. Ova ujednačenost ukazuje da spol nema značajan utjecaj na vrstu dijagnoze kod pacijenata s RA. Međutim, poznato je da seropozitivni RA često ima teži klinički tijek, što može utjecati na liječenje i prognozu bez obzira na spol (18,30). Muškarci su imali kraći boravak u bolnici (0 – 5 dana) češće nego žene, dok su žene češće imale dulji boravak (6 – 20 dana). Ovo može ukazivati na razlike u načinu upravljanja bolesti ili ozbiljnosti simptoma između spolova. Istraživanja su pokazala da žene s RA često prijavljuju više bolova i imaju teže simptome u usporedbi s muškarcima, što može rezultirati duljim bolničkim liječenjem (31,32). Iako je učestalost malignih neoplazmi niska kod oba spola, muškarci imaju nešto višu stopu (4,2 %) u usporedbi sa ženama (1,8 %). Ovo može biti povezano s različitim čimbenicima rizika i komorbiditetima koji se razlikuju među spolovima. Na primjer, pušenje, koje je češće među muškarcima, poznat je čimbenik rizika za razvoj maligniteta, uključujući limfome (32,33). Ovo naglašava važnost razumijevanja spolnih razlika u liječenju i upravljanju RA. Prilagodba terapijskih pristupa koja uzima u obzir specifične potrebe i karakteristike muškaraca i žena može poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života pacijenata. Daljnja istraživanja potrebna su kako bi se bolje razumjeli mehanizmi koji stoje iza ovih razlika i kako bi se razvili optimalni terapijski pristupi za oba spola.

Razumijevanje ovih demografskih i kliničkih varijabli značajno je za razvoj prilagođenih terapijskih pristupa koje mogu poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života pacijenata s RA. Ova studija također ističe potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se bolje razumjeli mehanizmi koji stoje iza spolnih i dobni razlika u razvoju i tijeku bolesti te u incidenciji malignih komplikacija. Prilagođeni terapijski pristupi, koji uzimaju u obzir specifične potrebe

i karakteristike pacijenata, mogu značajno smanjiti rizik od ozbiljnih komplikacija i poboljšati ishode liječenja kod pacijenata s RA.

6. ZAKLJUČAK

Zaključno, istraživanje je pokazalo da je učestalost limfoma kod pacijenata s RA relativno niska, ali ipak značajna zbog ozbiljnosti bolesti. Specifično, istraživanje je otkrilo sljedeće:

- Osnovne demografske karakteristike pacijenata s RA pokazuju da je većina oboljelih u dobnj skupini od 51 do 70 godina, a većina su pacijenata žene.
- Učestalost limfoma među pacijentima s RA iznosi 2,5 %, što potvrđuje rijetkost, ali važnost praćenja ovih komplikacija.
- Razlike u učestalosti razvoja limfoma među različitim dobnim skupinama nisu bile statistički značajne, iako su stariji pacijenti pokazali tendenciju duljeg boravka u bolnici.
- Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti razvoja limfoma među pacijentima s RA s obzirom na spol, iako su muškarci imali nešto višu stopu malignih neoplazmi u usporedbi sa ženama.

Stoga, prema ciljevima ovog istraživanja, potrebno je neprekidno praćenje i prilagodba terapijskih pristupa za pacijente s RA, uz poseban naglasak na prevenciju i rano otkrivanje malignih komplikacija. Daljnja istraživanja trebaju se usmjeriti na razumijevanje mehanizama koji stoje iza ovih odnosa kako bi se razvile optimalne terapijske pristupe i poboljšala kvaliteta života pacijenata

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj ovog istraživanja ispitati je učestalost limfoma kod pacijenata s RA, s posebnim naglaskom na demografske karakteristike, dobne skupine i spolne razlike.

Nacrt studije: Povijesno kohortno istraživanje.

Ispitanci i metode: Istraživanje obuhvaća pacijente s dijagnozom RA, hospitalizirane na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb od siječnja 2021. do prosinca 2023. godine. Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Zagreb i uključuju demografske karakteristike, dijagnoze, duljinu boravka i podatke o razvoju limfoma, a analizirani su s pomoću SPSS softvera. Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb odobrilo je istraživanje osiguravajući anonimnost i diskreciju svih prikupljenih podataka u skladu s etičkim načelima i Helsinškom deklaracijom.

Rezultati: Ovo istraživanje analizira podatke pacijenata s RA hospitaliziranih u KBC-u Zagreb obuhvaćajući demografske karakteristike, duljinu boravka i incidenciju malignih neoplazmi. Pacijenti su uglavnom u dobnoj skupini od 51 do 70 godina, a većina su žene. Seropozitivni RA (M05) prisutan je kod 59,3 % pacijenata, dok 40,7 % pacijenata ima druge oblike (M06). Statističke analize nisu otkrile značajne razlike u dijagnozama i duljini boravka između dobnih skupina i spolova.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da je učestalost limfoma kod pacijenata s RA relativno niska (2,5 %), ali značajna zbog ozbiljnosti bolesti. Iako razlike u učestalosti limfoma među različitim dobnim skupinama i spolovima nisu bile statistički značajne, stariji pacijenti imaju tendenciju duljeg boravka u bolnici. Stalno praćenje i prilagodba terapijskih pristupa bitni su za prevenciju i rano otkrivanje malignih komplikacija kod pacijenata s RA.

Ključne riječi: demografske karakteristike; duljina boravka; limfom; reumatoidni artritis; statistička analiza.

8. SUMMARY

Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis

Objectives: The main objective of this study is to investigate the incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis, with particular attention to demographic characteristics, age groups and gender differences.

Study design: Historical cohort study.

Respondents and methods: The study includes patients diagnosed with rheumatoid arthritis and hospitalized at the Department of Clinical Immunology and Rheumatology at KBC Zagreb from January 2021 to December 2023. The data, analyzed using SPSS software, were collected from the Hospital Information System (HIS) of KBC Zagreb and they include demographic characteristics, diagnoses, length of hospital stay and evolution of lymphoma. The Ethics Committee of KBC Zagreb approved the study and ensured anonymity and confidentiality of all collected data in accordance with the ethical principles and the Declaration of Helsinki.

Results: This study analyzes data from patients with rheumatoid arthritis hospitalized at KBC Zagreb, including demographic characteristics, length of hospital stay and incidence of malignant neoplasms. The majority of mostly female patients are between 51 and 70 years old. Seropositive rheumatoid arthritis (M05) was present in 59.3 % of patients, while 40.7 % of patients had other forms (M06). The statistical analyzes revealed no significant differences in diagnoses and length of hospitalization between age groups and genders.

Conclusion: The study found that the incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis is relatively low (2.5 %), but significant due to the severity of the disease. Although the differences in lymphoma incidence between different age groups and genders were not statistically significant, older patients tend to have longer hospital stays. Continuous monitoring and adaptation of therapeutic strategies are crucial for prevention and early detection of malignant complications in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: demographic characteristics; duration of hospitalisation; lymphoma; rheumatoid arthritis; statistical analysis.

9. LITERATURA

1. Mueller A-L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, i sur. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*. 2021;10(11):3017.
2. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1:3.
3. Ashiq K, Ashiq S, Mobashar A, Abid F, Yasmeen A, Shehzadi N, i sur. An Updated Review on Rheumatoid Arthritis (RA): Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and the Current Approaches for Its Treatment. *Sudan J Med Sci*. 2022;18(4):539–551.
4. Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae S-C, Thomas R, Deane KD, i sur. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:591–602.
5. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-52.
6. Shao Y, Zhang H, Shi Q, Wang Y, Liang Q. Clinical prediction models of rheumatoid arthritis and its complications: focus on cardiovascular disease and interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2023;25:159.
7. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, i sur. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–53.
8. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:k3204.
9. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med*. 2021;10:1125.
10. Munir F, Hardit V, Sheikh IN, AlQahtani S, He J, Cuglievan B, i sur. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10095.

11. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, i sur. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights into Imaging*. 2019;10:56.
12. Poppema S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;2005(1):231-238.
13. Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011;117(1):26–38.
14. Mayo Clinic. Lymphoma. [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lymphoma/symptoms-causes/syc-20352638>. Pristupljeno: 8. travnja 2024.
15. Cleveland Clinic. Lymphoma. [Internet]. 2023. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22225-lymphoma>. Pristupljeno: 8. travnja 2024.
16. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(1):34-41.
17. Yuan S, Chen J, Ruan X, Vithayathil M, Kar S, Li X, i sur. Rheumatoid arthritis and risk of site-specific cancers: Mendelian randomization study in European and East Asian populations. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:270.
18. Cho SK, Lee J, Han M, Bae SC, Sung YK. The risk of malignancy and its incidence in early rheumatoid arthritis patients treated with biologic DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:277.
19. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol*. 2021;48(5):669-676.
20. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, i sur. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2025-2030.
21. Romão VC, Fonseca JE. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:689711.

22. Li H, Yu L, Zhang X, Shang J, Duan X. Exploring the molecular mechanisms and shared gene signatures between rheumatoid arthritis and diffuse large B cell lymphoma. *Front Immunol.* 2022;13:1036239.
23. Zhao J, Jiang P, Guo S, Schrodi SJ, He D. Apoptosis, Autophagy, NETosis, Necroptosis, and Pyroptosis Mediated Programmed Cell Death as Targets for Innovative Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:809806.
24. Strietholt S, Maurer B, Peters MA, Pap T, Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):219.
25. Masciopinto P, Dell'Olio G, De Robertis R, Specchia G, Musto P, Albano F. The Role of Autoimmune Diseases in the Prognosis of Lymphoma. *J Clin Med.* 2020;9(11):3403.
26. Ekström Smedby K, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2069-2077.
27. Marušić M. (ur) Uvod u znanstveni rad u medicini. 6.izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
28. Nilsson J, Andersson MLE, Hafstrom I, Svensson B, Ajeganova S, Leu Agelii M, i sur. Influence of Age and Sex on Disease Course and Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:123-138.
29. Zhu L, Moreland LW, Ascherman D. Cross-sectional association between social and demographic factors and disease activity in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2024;8(2).
30. Weinblatt M, Mysler E, Östör A, Broadwell A, Jeka S, Dunlap K, i sur. Impact of Baseline Demographics and Disease Activity on Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Upadacitinib. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):653-654.
31. Choi B, Park HJ, Song YK, Oh YJ, Kim IW, Oh JM. The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:191.
32. Elandt K, Aletaha D. Treating rheumatic patients with a malignancy. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:223.

33. Adams M. Managing rheumatoid arthritis and cancer: 5 insights. MD Anderson Cancer Center. 2022. Dostupno na: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/rheumatoid-arthritis-and-cancer-treatment-5-insights.h00-159542901.html>. Pristupljeno: 15. lipnja 2024.

11. PRILOZI**Prilog 1. Odobrenje Etičkog povjerenstva**

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB
Etičko Povjerenstvo
ZAGREB – Ulica Mije Kišpatića 12

Klasa: 8.1-24/45-2
Broj: 02/013 AG

Zagreb, 29. veljače 2024.

Tihana Fiket, bacc. med. techn.
Klinika za unutarnje bolesti

Predmet: Zamolba za provođenje istraživanja

Na 272. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 29. veljače 2024. razmotrena je Vaša zamolba za provođenje istraživanja pod nazivom: „Učestalost limfoma kod pacijenata sa reumtoidnim artritisom“ u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom prim. dr. sc. Igora Filipčića.

Istraživanje će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

Predsjednik Etičkog povjerenstva
Prof. dr. sc. Darko Marčinko

**Dostaviti:**

1. Tihana Fiket, bacc. med. techn.,
Klinika za unutarnje bolesti,
2. Arhiva.