

Incidencija malignih oboljenja kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u Zadarskoj županiji

Perica, Anna-Maria

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:702381>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-30**



Sveučilište u Zadru
Universitas Studiorum
Jadertina | 1396 | 2002 |

Repository / Repozitorij:

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski studij sestrinstva

Anna-Maria Perica

**Incidencija malignih oboljenja kod bolesnika sa
sistemskim eritemskim lupusom u Zadarskoj
županiji**

Završni rad

Zadar, 2023.

Sveučilište u Zadru
Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski studij sestrinstva

Incidencija malignih oboljenja kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u Zadarskoj županiji

Završni rad

Student/ica:

Anna-Maria Perica

Mentor/ica:

izv.prof.dr.sc. Dario Nakić, dr.med.

Zadar, 2023.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Anna-Maria Perica**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Incidencija malignih oboljenja kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u Zadarskoj županiji** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 18. rujna 2023.

Zahvala

Ovaj rad u potpunosti posvećujem svojoj majci koja i sama boluje od SLE-a, ali je unatoč tome dokaz kako se sve u životu može, ma koliko god bilo teško. I kada ništa nije kako treba biti, ona pronade način da ostane jaka i učini sve boljim te je iz tog razloga oduvijek i zauvijek moja najveća inspiracija.

Željela bih se zahvaliti mentoru, izv.prof. dr. sc. Dariu Nakiću, dr.med. te mr.sc. Kristini Marović Frketić, dr.med., što su mi svojim znanjem i stručnim savjetima uveliko pomogli u izradi ovog završnog rada.

Zahvaljujem se i svim svojim prijateljima koji su bili uz mene, pomagali mi te me bodrili u vremenima kada sam sumnjala u samu sebe.

Najveće hvala upućujem svojoj obitelji bez koje ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Hvala Vam što ste virovali u mene i u to da mogu postići sve što poželim. Hvala Vam što ste mi omogućili sve, a moje je bilo samo da učim. Hvala do neba i natrag, ovo je tek početak!

Sažetak

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om u Zadarskoj županiji u 15-godišnjem periodu (od 2007.-2022. godine.)

MATERIJALI I METODE: Istraživanje je obuhvatilo 144 bolesnika sa SLE-om liječenih u razdoblju od 2007.-2022. godine te je provedeno pretraživanjem elektronske baze podataka Opće bolnice Zadar.

REZULTATI: Od 144 bolesnika sa SLE-om, 126 je bilo ženskog spola (87.50%), a 18 muškog spola (12.50%). Od 12 bolesnika sa SLE-om i malignim oboljenjem, 2 su bila muškarca (16.70%), a 10 žena (83,30%). Prosječna dob bolesnika sa SLE-om bila je 53 godine, a bolesnika sa SLE-om i malignim oboljenjem 61 godina. Sveukupno je pronađeno 14 malignih tumora jer su neki bolesnici imali više od jednog tumora. Većina bolesnika (91.70%) je oboljela od malignog tumora nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Najčešće lokalizacije malignoma bile su dojka, kolon, koža te maternica. Troje bolesnika iz skupine s malignim oboljenjima je preminulo od posljedica malignoma.

ZAKLJUČAK: Maligno oboljenje se javilo u 8.83% bolesnika s dijagnozom SLE-a. Prosječna dob bolesnika s malignim oboljenjima u sklopu SLE-a je nešto veća nego kod bolesnika bez malignih oboljenja. Najčešće lokalizacije malignoma bile su dojka, kolon, koža te maternica.

KLJUČNE RIJEČI: sistemski eritemski lupus, novotvorevine, maligna oboljenja, incidencija.

Summary

DIPLOMA THESIS TITLE: Incidence of malignant diseases in patients with systemic lupus erythematosus in Zadar county

OBJECTIVES: The aim of this study was to determine the incidence of malignant diseases in patients with SLE in the Zadar County in a 15-year period (from 2007 to 2022).

MATERIALS AND METHODS; The research included 144 patients with SLE treated in the period from 2007 to 2022. and was conducted by searching the electronic database of the Zadar General Hospital.

RESULTS: Out of 144 patients with SLE, 126 were female (87.50%) and 18 were male (12.50%). Out of 12 patients with SLE and malignant disease, 2 were men (16.70%) and 10 were women (83.30%). The average age of patients with SLE was 53 years and the average age of patients with SLE and malignant disease was 61 years. A total of 14 malignant tumors were found, as some patients had more than one tumor. The majority of patients (91.70%) suffered from a malignant tumor after the diagnosis of SLE. The most common localizations of malignant tumors were breast, colon, skin and mother. Three patients from the group with malignant diseases died as a result of malignant tumors.

CONCLUSION: Malignant disease occurred in 8.83% of patients diagnosed with SLE. The average age of patients with malignant diseases in SLE is slightly higher than in patients without malignant diseases. The most common localizations of malignant tumors were breast, colon, skin and uterus.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, neoplasms, malignant diseases, incidence

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Sistemska eritematoza.....	1
1.1.1. Epidemiologija.....	1
1.1.2. Etiopatogeneza.....	1
1.1.3. Klinička slika.....	3
1.1.4. Dijagnoza.....	5
1.1.5. Liječenje i prognoza.....	8
1.2. Novotvorine.....	10
1.2.1. Epidemiologija.....	10
1.2.2. Etiologija.....	11
1.2.3. Malignomi i autoimune bolesti.....	11
2. Cilj istraživanja.....	12
3. Ispitanici i postupci.....	12
3.1. Ustroj istraživanja.....	12
3.2. Mjesto istraživanja.....	12
3.3. Ispitanici.....	12
3.4. Intervencije, mjere i druga opažanja.....	13
4. Rezultati.....	13
5. Rasprava.....	15
6. Zaključak.....	16
7. Popis literature.....	18
8. Životopis.....	19

1. Uvod

1.1. Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimuna bolest vezivnog tkiva, nepoznate etiologije, karakterizirana postojanjem kronične upale, stvaranjem velikog broja protutijela te brojnim kliničkim manifestacijama. (1) Bolest može zahvatiti gotovo sve organske sustave, a najčešće su to koža, zglobovi, bubreg, srce, pluća te mozak. (2)

SLE je bolest heterogene kliničke slike odnosno „bolest sa sto lica“ te je kao takva obilježena izmjeničnim razdobljima egzacerbacija, niske aktivnosti bolesti te remisija. (3) Svega 20% oboljelih doživi remisiju. (2) Heterogena klinička slika uz postepeno nakupljanje oštećenja organa otežava rano postavljanje dijagnoze. (3)

1.1.1. Epidemiologija

Učestalost pojavnosti SLE-a promatramo na temelju 4 faktora: spola, dobi, rase te geografske rasprostranjenosti. (1) SLE se pojavljuje s učestalošću 1:4000 u općoj populaciji, a najčešće se javlja u mladih žena i to u njihovom fertilnom razdoblju između 15- 40 godine života. (5) U djetinjstvu kao i u osoba starije životne dobi odnos pojavnosti SLE-a između žena i muškaraca je 12:1, odnosno incidencija SLE-a kod žena iznosi 60/100 000, a kod muškaraca 5/100 000. U gotovo svakoj zemlji na svijetu moguće je pronaći bolesnika koji boluje od SLE-a iako je najveća stopa pojavnosti u Francuskoj i SAD-u. SLE je nešto češći u osoba crne rase. (2) Bolest se diljem svijeta može razlikovati po različitim kliničkim manifestacijama. (1)

1.1.2. Etiopatogeneza

SLE je bolest koja nema jasnog uzročnika, ali se pretpostavlja da je bolest kombinacija genetskih, hormonskih i vanjskih čimbenika. Genetski čimbenici se smatraju jednim od glavnih uzročnika bolesti jer se uvidjela pojavnost nespecifičnih imunoloških poremećaja te prisutnost protutijela na staničnu jezgru (ANA) kod rođaka bolesnika. (4). Da se radi o genetskom oboljenju pokazuje nam i činjenica da 30 puta češće obolijevaju braća i sestre bolesnika koji boluju od SLE-a nego osobe koje nemaju osobu oboljelu od SLE-a u obitelji. Također češća je pojava oboljenja kod monozigotnih nego kod dizigotnih blizanaca. (1). Kod velikog broja oboljelih uočen je genetski uvjetovan nedostatak komponenata komplemenata te povezanost između nastanka bolesti i nekih humanih leukocitnih antigena

(HLA) drugog razreda kao što su DR2, DR3, i B8. (1,3). Kako je u pozadini bolesti poremećaj imunološkog odgovora, kao posljedica dolazi do aktivacije limfocita T i B. (2) SLE može doći u fazu egzacerbacija ili se po prvi put otkriti nakon izlaganja UV zračenju (najčešće prilikom sunčanja) te nam taj podatak govori o važnosti vanjskih čimbenika u etiologiji. Do egzacerbacija bolesti može dovesti i dugotrajan stres. Utvrđen je i povećan rizik od obolijevanja kod aktivnih pušača, dok nije utvrđen povećan rizik u bivših pušača. (6) Prepoznata je i povezanost korištenja određenih lijekova (najčešće su to prokainamid i hidralazin) s pojavom kliničke slike SLE-a jer mogu izazvati klinički sindrom pod nazivom „sindrom sličan lupusu“. Također, razmatra se postojanje mogućnosti da infekcije bakterijama i virusima, pogotovo infekcije Epstein-Barr virusom imaju ulogu u samom nastanku bolesti. (6,7)

SLE se najčešće javlja kod žena i to u fertilnom razdoblju pa se pretpostavlja da i hormoni imaju važnu ulogu u obolijevanju. Provedene studije su pokazale da uzimanje oralne kontraceptivne ili nadomjesne hormonske terapije dovodi do povećanog rizika za nastanak bolesti. (1) Provedena su i istraživanja kojima je cilj bio utvrditi utječe li uzimanje hormonske nadomjesne terapije na egzacerbacije već postojeće bolesti te je dokazano da postoji povećan rizik od blagih i umjerenih, ali ne i teških egzacerbacija. (6)

Stvaranje protutijela usmjerenih na vlastite molekule, njihove citoplazme i jezgre te na komponente na staničnoj membrani predstavlja glavni imunološki poremećaj u SLE-u.

U više od 95% oboljelih od SLE-a nalaze se stvorena protutijela na staničnu jezgru (ANA) te ona predstavljaju glavnu serološku značajku bolesti. (4) Antinuklearna protutijela mogu se pronaći i u drugim autoimunim oboljenjima kao i kod zdravih osoba no za SLE su tipična protutijela protiv dvolančane uzvojnice DNA (anti ds-DNA) i anti-Sm-protutijelo.(5) Također se mogu stvarati i protutijela na eritrocite, leukocite, trombocite, te antifosfolipidna protutijela. Nastala protutijela se povezuju s antigenima i zajedno čine imunokomplekse. Imunokompleksi se talože u tkivima i bazalnim membranama stijenki krvnih žila (prvobitno na stijenkama malih arterija i arteriola) te uzrokuju hematopatološke promjene poput upala i vaskulitisa. (4,5)

Glavni patološki mehanizam u pozadini ove bolesti je tip III preosjetljivosti prema Coombsu i Gellu. (4) Osim reakcije preosjetljivosti tipa III, prilikom stvaranja protutijela na eritrocite, leukocite i trombocite dolazi do njihovog oštećenja reakcijom preosjetljivosti II. Kao posljedica može doći do leukopenije osobito limfopenije, hemolitične anemije te trombocitopenije. (5)

1.1.3. Klinička slika

Klinička slika SLE-a može biti vrlo raznolika te zahvaća razne organe i organske sustave. Početak bolesti može se očitovati kao bolest jednog organa ili kao multisistemska bolest. Tijek i težina bolesti također mogu varirati od blage kliničke slike pa do teške, progresivne bolesti s letalnim ishodom. Sam klinički tijek SLE-a je obilježen naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. (1)

Prvobitno se kod oboljenja javljaju opći simptomi bolesti poput umora, vrućice te gubitka tjelesne težine.

Kožne promjene se pojavljuju kod 75-85% bolesnika, a karakterističan kožni simptom je leptirasti eritem odnosno crvenilo lica koje zahvaća nosni korijen i obraze. Osip se može pojaviti i na trupu i udovima. Izlaganje UV zračenju može dovesti do pojačavanja eritema ili do pojave novonastalog eritema na izloženim mjestima. Ova se pojava naziva fotosenzitivnost i javlja se kod 50% oboljelih. Kod 15% bolesnika razvija se Raynaudov fenomen odnosno vazospazam krvnih žila koji je većinom uzrokovan hladnoćom, a očituje se bljedoćom, a zatim reaktivnom hiperemijom. Kod nekih bolesnika može doći do alopecije koja može biti difuzna ili cirkumskriptna.

Zahvaćenost zglobova i mišića se javlja u više od 90% oboljelih te se najčešće očituje pojavom mialgija, artralgija te artritisa. Najčešće se nalazi neerozivni artritis koji je u većini slučajeva simetričan s predilekcijom za male zglobove šaka i koljena. Za razliku od reumatoidnog artritisa u neerozivnom artritisu ne dolazi do oštećenja same zglobne hrskavice. (4,5)

Zahvaćenost bubrega se nalazi kod većine bolesnika te je bubreg najčešće zahvaćeni visceralni organ. Javlja se već u prvim godinama nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. (1) Zahvaćenost bubrega se naziva lupusnim nefritisom te se očituje na različite načine kao što su: proteinurija i/ili eritrociturija, pojava patološkog sedimenta urina ili oštećenje bubrežne funkcije (sniženje klirensa kreatinina, porast ureje i kreatinina u serumu). Bubrežna nekroza reagira jednim od gore navedenih načina, a kako bi saznali koji se točno patološki proces odvija potrebno je učiniti biopsiju bubrega pod kontrolom UZV te analizirati dobiveno bubrežno tkivo pod mikroskopom. Oštećenje bubrega se najčešće nalazi na glomerulima, a može biti blago ili teško. Liječenje ovisi o upalnom procesu, a svrha je liječenja suzbiti upalu i osigurati urednu bubrežnu funkciju. Kod teškog oblika nefritisa može doći do ireverzibilnog oštećenja bubrega te renalne insuficijencije koja se liječi postupcima dijalize ili pak transplantacijom bubrega. (4,5)

Kardiovaskularne promjene se mogu pronaći u većine bolesnika, a mogu se očitavati na sva tri dijela: perikardu, miokardu ili endokardu. Najčešća kardiovaskularna manifestacija se javlja u obliku simptomatskog ili asimptomatskog perikarditisa. Perikarditis se patološki očituje eksudatom koji može biti serozni ili fibrinozni. Na unutrašnjoj površini perikardijalne vreće uobičajeno dolazi do odlaganja fibrina. Miokarditis se najčešće očituje sinusnom tahikardijom odnosno smetnjama provođenja (atrioventrikularni blokovi) Od promjena na endokardu najvažniji je Libman-Sackov endokarditis odnosno nebakterijski verukozni endokarditis s vegetacijama smještenim i s atrijske i ventrikularne strane mitralnih i trikuspidalnih zalistaka.(4,5) Kod bolesnika koji boluju od SLE-a uočena je ubrzana pojava ateroskleroze koja nije u korelaciji s uobičajenim faktorima rizika za razvoj ateroskleroze. Iz tog razloga SLE se uvrštava kao zasebni faktor rizika koji dovodi do oštećenja endotela krvnih žila zbog svojih imunoloških promjena. (1)

Do razvoja hemopatoloških promjena dolazi zbog imunokompleksa koji uzrokuju oštećenje svih krvnih stanica te se kao posljedica razvijaju hemolitička anemija, neutropenija i trombocitopenija. (5) SLE kod četvrtine bolesnika uzrokuje i promjene na očima u obliku vaskulitisa, skleritisa ili ulceracija korneje. (4)

Promjene na dišnom sustavu se mogu javiti u aktivnom obliku SLE-a ili su potpuno neovisne o samoj aktivnosti bolesti. Rjeđe su od pojava na ostalim organskim sustavima, ali su važne jer mogu biti životno ugrožavajuće. (1) U najčešće promjene na dišnom sustavu spadaju pleuritis i pleuralni izljev. Od promjena koje se nalaze na samim plućima važno je istaknuti intersticijsku pneumoniju i difuzni fibrozirajući alveolitis. (5)

Promjene na seroznim ovojnica se očituju u obliku perikarditisa, pleuritisa i peritonitisa. U većini slučajeva se javlja eksudativni perikarditis ili pleuritis, a peritonitis je zapravo iznimno rijedak. (4) Također, osim navedenih promjena, može doći i do akutnog nekrotizirajućeg vaskulitisa, edema te serozitisa (fibrinoznog izljeva). (5)

Promjene na gastrointestinalnom sustavu se nalaze kod 30% oboljelih od SLE-a. Do promjena na GI sustavu najčešće dolazi zbog vaskulitisa krvnih žila koje opskrbljuju crijevo te kao posljedica dolazi do ishemije i perforacije crijeva. Ishemija i perforacija crijeva se manifestira simptomima poput mučnine, jakih bolova u trbuhu te krvavo-sluzavih proljeva. Ako dođe do perforacije crijeva posljedično se može razviti peritonitis. Također, može nastati i akutni pankreatitis. U 50% oboljelih od SLE-a nalaze se povišeni jetreni enzimi, a često se razvija i oštećenje jetre koje nastaje zbog toksičnog djelovanja nestereoidnih protuupalnih lijekova koji se nalaze u terapiji oboljelih te je moguć razvoj lupusnog

hepatitisa. (1,4) Promjene na slezeni se očituju zadebljanjem čahure što potencijalno dovodi do umjerene splenomegalije.

Promjene na središnjem živčanom sustavu se javljaju u oko 25-75% oboljelih. Najčešća neurološka manifestacija je glavobolja iako se mogu javiti i optička neuropatija, periferni neuritis, transverzalni mijelitis, paraliza moždanih živaca te demijetilizirajući poremećaji. (1,5)

Osim navedenih manifestacija kod oboljelih od SLE-a može doći i do promjena ponašanja u obliku psihoza ili depresije te pojave epilepsije. (4) Navedene manifestacije nisu rijetke, ali im sama morfološka osnova nije jasna. Pokazalo se kako navedene manifestacije vjerojatno nastaju zbog oštećenja endotela i okluzije malih krvnih žila. Moguć nastanak promjena na SŽS-u je i poremećaj funkcije samih neurona koji nastaje zbog stvaranja protutijela na antigen simpatičke membrane.

1.1.4. Dijagnoza

Za dijagnosticiranje SLE-a potrebni su klinička slika, laboratorijski nalazi, detaljni pregled svih organskih sustava te povremeno invazivne dijagnostičke pretrage poput biopsije bubrega, biopsije kože te punkcije ascitesa.

1982. godine ACR je postavio klasifikacijske kriterije za dijagnosticiranje SLE-a koji su naknadno revidirani 1997. godine. ACR je postavio sveukupno 11 kriterija, a kako bi se uspostavila dijagnoza SLE-a bolesnik je trebao zadovoljiti minimalno 4 kriterija od navedenih:

Tablica 1. ACR dijagnostički kriteriji za SLE:

1. Leptirast osip
2. Diskoidni osip
3. Fotosenzitivnost
4. Ulceracije usne šupljine
5. Artritis sa zahvaćanjem dva ili više zglobova
6. Serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis)
7. Bubrežni poremećaji (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina, cilindrija)

8. Neurološki poremećaji (konvulzije, psihoza)
9. Hematološki poremećaji (hemolitička anemija, leukopenija , trombocitopenija)
10. Imunološki poremećaji (anti-dsDNA, anti- Sm)
11. Antinuklearna protutijela (ANA)

Ovi kriteriji su doneseni prema najčešćim kliničkim i laboratorijskim manifestacijama te se pokazalo da ovakav način probira oboljelih pokazuje 85% osjetljivosti te 95% specifičnosti stoga je Internacionalna skupina liječnika (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 2012. godine učinila novu reviziju postavljenih kriterija. Oni su postavili 17 kriterija, za dijagnosticiranje SLE-a koji su pokazali veću osjetljivost nego ACR kriteriji. Za dijagnozu prema SLICC-u je i dalje potrebno zadovoljiti najmanje 4 kriterija, ali uz uvjet da jedan od kriterija mora biti klinički te jedan mora biti imunološki. (1)

Tablica 2. SLICC dijagnostički kriteriji za SLE:

KLINIČKI KRITERIJI	IMUNOLOŠKI KRITERIJI
1. Akutni kožni lupus	1.ANA
2. Kronični kožni lupus	2.Anti-dsDNA
3. Oralni ulkusi	3.Anti-Sm
4. Neožiljkava alopecija	4.Antifosfolipidna protutijela
5. Sinovitis koji zahvaća 2 ili više zglobova	5.Snižen komplement
6. Serozitis	6.Pozitivan direktni Coombsov test
7. Bubrežne promjene	
8. Neurološki poremećaji	
9. Hemolitička anemija	
10. Leukopenija	
11. Trombocitopenija	

Europska liga protiv reumatizma (EULAR) i Američko reumatološko društvo (ACAR) su 2019. postavili najnovije klasifikacijske kriterije za SLE. Protutijela na vlastitu staničnu jezgru (ANA) moraju biti pozitivna barem jednom kao kriterij ulaska. Ako su negativna, ne može se klasificirati kao SLE, a ako su pozitivna, primjenjuju se dodatni klasifikacijski kriteriji. Klasifikacijski kriteriji su svrstani u sedam kliničkih te tri imunološke kategorije te se boduju različitim bodovima navedenim u tablici. Za dijagnozu SLE-a klasifikacija zahtjeva barem jedan klinički kriterij te 10 ili više bodova. Unutar pojedine kategorije, samo se najviše bodovan kriterij zbraja u ukupan broj bodova. (8)

Tablica 3. EULAR i ACAR dijagnostički kriteriji za SLE; Kliničke kategorije i kriteriji:

1. Opći	-Vrućica	2
2. Hematološki	-Leukopenija	3
	-Trombocitopenija	4
	-Autoimuna hemoliza	4
3. Neuropsihijatrijski	-Delirij	2
	-Psihoza	3
	-Epilepsija	5
4. Mukokutani	-Neožiljkasta alopecija	2
	-Oralni ulkus	2
	-Subakutni kožni ili diskoidni lupus	4
	-Akutni kožni lupus	6
5. Serozni	-Pleuralni ili perikardni izljev	5
	-Akutni perikarditis	6
6. Mišićno- koštani	-Zahvaćenost zglobova	6
7. Bubrežni	-Proteinurija	4
	-Biopsijom bubrega dokazan lupus nefritis stadij II ili V	8
	-Biopsijom bubrega lupus nefritis stadij III ili IV	10

Tablica 4. EULAR i ACAR dijagnostički kriteriji za SLE; Imunološke kategorije i kriteriji:

1. Antifosfolipidna protutijela	-Antikardiolipinska protutijela ili Anti- β 2GP1 protutijela ili lupus antikoagulans	2
2. Proteini komplemenata	-Niski C3 ili niski C4	3
	-Niski C3 i niski C4	4
3. SLE specifična protutijela	-Anti-dsDNA protutijela ili Anti-Smith protutijela	6

1.1.5. Liječenje i prognoza

Glavni cilj liječenja jest smanjiti aktivnost bolesti na minimum, spriječiti oštećenje organa, osigurati što dugotrajnije preživljenje te poboljšati kvalitetu života. Bolesnika je potrebno upoznati s njegovom bolešću te ga podučiti i upozoriti na čimbenike koji dovode do egzacerbacija same bolesti. Potrebno je izbjegavati dugotrajno izlaganje suncu, a ukoliko se izlaže suncu potrebno je nanositi kreme s visokim zaštitnim faktorom protiv UVA i UVB zračenja. (4) Ipak, temelj liječenja SLE-a predstavlja farmakološko liječenje. Prije početka farmakološkog liječenja potrebno je sagledati koji su organi odnosno organski sustavi zahvaćeni. (2) Farmakološka terapija kod oboljelih od SLE-a ima dvije osnovne komponente: protuupalnu i simptomatsku. Protuupalnom odnosno imunosupresivnom terapijom se suzbija upala te postiže kontrola nad upalnom aktivnošću osnovne bolesti. Protuupalna terapija se sastoji od dvije faze- induksijske kojom se agresivnim pristupom nastoji postići remisija same upale te održavajuće kojom se pak nastoji održati postignuti učinak. Simptomatska terapija se koristi za liječenje posljedica zahvaćenosti organa te za liječenje i prevenciju nuspojava lijekova koji se koriste za liječenje SLE-a. (9)

U liječenju SLE-a koriste se nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAID), glukokortikoidi, antimalarici, imunosupresivi, biološki lijekovi, te lijekovi za liječenje komorbiditeta poput antihipertenziva, hipolipemika te hipoglikemika. (6)

NSAID se koriste uglavnom u liječenju blažih simptoma kao što su glavobolje, vrućice, artralgijske, mialgijske i blagi serozitisi jer imaju analgetsko i protuupalno djelovanje. Glukokortikoidi imaju jak protuupalni učinak te se koriste kod zahvaćenosti visceralnih organa (srca, pluća, bubrega, krvnih žila). Primjenjuju se per os ili parenteralno uz postupno snižavanje doze do doze održavanja koja bi simptome bolesti trebala „držati pod kontrolom“. Glukokortikoidi dovode do naglog kliničkog poboljšanja, ali njihovo dugoročno korištenje nosi određene nuspojave pa je potrebno smanjiti dozu ili ukinuti korištenje istih kada je to moguće. Kod kožnih promjena, lokalno se primjenjuju kortikosteroidne masti.

Primjena antimalarika poput klorokina i hidroklorokina kod oboljelih od SLE-a dovodi do smanjene učestalosti egzacerbacija, do produljenja samog života bolesnika te do povoljnog učinka na profil lipida (dolazi do smanjenja ukupne razine kolesterola i triglicerida). Antimalarici su učinkoviti i kod artritisa te perikarditisa, a njihova primjena bi potencijalno trebala omogućiti sniženje doze glukokortikoida na minimum. Najvažnija nuspojava dugotrajnog korištenja antimalarika je oštećenje mrežnice (1,6).

Imunosupresivni lijekovi poput metotreksata, azatioprina, ciklofosfamida i mikofenolatmofetila se većinom koriste kod težih oblika bolesti kada je došlo do oštećenja na bubrezima ili centralnom živčanom sustavu. (2)

Biološka terapija predstavlja „novi“ pristup u liječenju sistemskih bolesti vezivnog tkiva i artritisa. Belimumab pokazuje najveću učinkovitost kod bolesnika s afekcijom kože i koštano-mišićnog sustava, dok se rituksimab koristi „off label“ za teže egzacerbacije bolesti.(1,6,10)

Tijek SLE-a je nepredvidiv. Smrtnost od SLE-a oboljelih je i danas povećana u odnosu na opću populaciju. Mortalitet ovisi o rasnim i socijalnim razlikama oboljelih te o organizaciji i kvaliteti zdravstvene skrbi. U 50-im godinama 20.stoljeća smrtnost SLE-a je prelazila 50% u 5 godina dok sadašnji podatci pokazuju da je preživljenje duže od 5 godina dokazano kod više od 95% oboljelih, a preživljenje dulje od 10 godina kod više od 90% oboljelih. Smanjenju mortaliteta značajno je doprinio razvoj imunosupresivne terapije, bolja klasifikacija bolesti te rano prepoznavanje i kvalitetnije liječenje komplikacija bolesti. (4,11)

Ipak s druge strane, kod teških slučajeva bolesti smrt može nastupiti nakon nekoliko tjedana ili mjeseci i to najčešće zbog zatajenja bubrega ili infekcija. (5)

1.2. Novotvorevine

Novotvorevine, neoplazme ili tumori su patološke tvorbe koje nastaju zbog prekomjerne proliferacije abnormalnih stanica. (1) Znanost koja se bavi tumorima naziva se onkologija. Definirati novotvorevine je jako izazovno pa se i dan danas najviše upotrebljava 70-ak godina stara definicija australsko- engleskog patologa Rupert Willisa: „Novotvorevine su abnormalne nakupine tkiva, čiji rast nadmašuje i nije usklađen s rastom normalnih tkiva, a nastavlja rasti u prekomjernom obliku i nakon što je uklonjen uzrok te promjene.“ Kao dodatak na ovu definiciju može se reći da je rast novotvorevina nesvrhovit, autonoman, parazitarni, nepravilan i neorganiziran.

Novotvorevine se klasificiraju na osnovi nekoliko aspekata pa se može govoriti o kliničkoj, morfološkoj, histogenetskoj i etiološkoj klasifikaciji.

Klinička klasifikacija novotvorevine dijeli na dobroćudne i zloćudne tumore. (5) Dobroćudne novotvorevine (benigni tumori) su novotvorevine koje su ograničene na mjesto nastanka te ne vrše invaziju okolnih struktura ili udaljenih dijelova tijela. Ovi tumori imaju tendenciju sporog rasta i imaju jasne granice. Benigni tumori obično nisu problematični odnosno ne ugrožavaju život no ponekad mogu postati izrazito veliki te pritiskati okolne strukture. Pritiskanje okolnih struktura može izazvati bol ili druge komplikacije pa je tumor potrebno kirurški odstraniti. Pojedine vrste benignih tumora mogu maligno alterirati pa ih je potrebno pratiti.

Za zloćudne, životno ugrožavajuće tumore koristi se i izraz rak. Proces nastajanja raka od zdravih stanica organizma naziva se zloćudna pretvorba. Zloćudne novotvorevine (maligni tumori) rastu brže od benignih tumora te mogu vrlo brzo izvršiti invaziju okolnih struktura ili udaljenih dijelova tijela. Maligni tumori imaju tendenciju širenja krvlju ili limfom te se taj proces naziva metastaziranje. Ovi tumori zahtijevaju kirurško odstranjenje te kemoterapiju i radioterapiju zbog tendencije ponovnog vraćanja. (12)

1.2.1. Epidemiologija

Rak zauzima drugo mjesto na listi uzroka smrti odmah iza bolesti srca i krvnih žila te iz tog razloga predstavlja velik javnozdravstveni problem. Incidencija i mortalitet raka rastu u cijelom svijetu. (1) Prema bazi GLOBOVAN koju je izradila Međunarodna agencija za istraživanje raka, 2020. godine, incidencija novih slučajeva raka je po procjeni, dosegla 19.3 milijuna slučajeva te 10 milijuna smrtnih slučajeva. (13)

Stopa incidencije raka u Hrvatskoj za 2020. godinu iznosila je 377.5/100 000. Broj novooboljelih od raka u 2020. godini iznosio je 23 230, od čega je muškaraca bilo 12 326,

a žena 10 904. Stopa mortaliteta raka iste godine iznosila je 185.1/100 000. Broj umrlih od raka u 2020. godini iznosio je 9338, od čega je muškaraca bilo 5616, a žena 3722. Najčešća sijela raka muškaraca redom su prostata, pluća i traheja te debelo i završno crijevo dok su u žena najčešća sijela dojka, debelo i završno crijevo te pluća i traheja. (14)

1.2.2. Etiologija

Tumori su etiološki kompleksni te za većinski dio tumora uzrok nije poznat. Ipak, kod određenog broja tumora, prepoznati su uzroci nastanka pa takve tumore dijelimo u tri skupine:

Tablica 5. Podjela tumora prema uzrocima nastanka:

a) genetski uvjetovani tumori
b) tumori uzrokovani egzogenim kemijskim ili fizikalnim kancerogenima
c) tumori uzrokovani virusima

Genetski uvjetovani tumori u podlozi imaju nasljednu sklonost odnosno u obitelji se pojavljuje određena genetska mutacija koja dovodi do razvoja tumora. Primjer genetski uvjetovanih tumora su tumori debelog crijeva u obiteljskoj adenomatoznoj polipozi kolona. Među tumore uzrokovane egzogenim kemijskim ili fizikalnim kancerogenima najčešće spadaju tumori kože uzrokovani UV zračenjem te rak pluća u pušača.

Virusna etiologija je dokazana za velik broj životinjskih te za nekoliko ljudskih tumora. Primjer tumora uzrokovanog virusom je rak vrata maternice koji je uzrokovan humanim papiloma virusom (HPV). (5)

Nastanak zloćudnih stanica nastaje procesom zloćudne pretvorbe zdravih stanica organizma. Na zdravim stanicama dolazi do akumulacije oštećenja koja iz nekog razloga izbjegnu stanične mehanizme popravka oštećenja te na taj način dođe do zloćudne pretvorbe. Oštećenja na stanicama mogu nastati pod utjecajem raznih štetnih čimbenika ili pak mogu biti prisutna u zametnim stanicama te se prenositi na potomke. (1)

1.2.3. Malignomi i autoimune bolesti

Autoimune bolesti nastaju kao posljedica disfunkcije imunskog sustava te posljedično dolazi do kronične upale i oštećenja različitih organa ili organskih sustava.

Disfunkcija imunskog sustava povećava rizik pretvorbe abnormalnih stanica u maligne klonove izbjegavajući mehanizme nadzora te na taj način može doći do kliničke pojave raka. Kronična upala također dovodi do povećanog rizika nastanka raka zbog citokina i faktora rasta koji se povećano stvaraju u upali te ubrzavaju tumorski rast. Imunosupresivni lijekovi koji se koriste u liječenju SLE-a dovode do slabljenja imunskog odgovora te na taj povećavaju rizik od nastanka raka. (1)

Povezanost autoimunih bolesti s razvojem malignoma se intenzivno istražuje. Smatra se da je većina sistemskih upalnih bolesti povezana s većim rizikom razvoja malignih oboljenja i to pogotovo na organima koji su zahvaćeni upalnim procesom. Kod oboljelih SLE-a dokazan je veći rizik od razvoja ne-Hodgkinova limfoma (NHL), karcinoma pluća, karcinoma hepatobilijarnog trakta, štitnjače, genitalnog sustava te displazije cerviksa. (15)

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om u Zadarskoj županiji u 15-godišnjem periodu (od 2007.-2022. godine.)

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje se ubraja u temeljna istraživanja, a s obzirom na nepostojanje intervencija istraživača, radi se o opazajnom istraživanju. S obzirom na vremensku orijentaciju spada u retrospektivna istraživanja.

3.2. Mjesto istraživanja

Ovo istraživanje je provedeno pretraživanjem elektronske baze podataka Opće bolnice Zadar u 15-godišnjem periodu (od 2007.-2022. godine).

3.3. Ispitanici

U ovo opazajno istraživanje je uključeno 144 bolesnika s dijagnozom SLE-a od kojih je 126 bilo ženskog spola, a 18 muškog spola.

3.4. Intervencije, mjere i druga opažanja

Iz povijesti bolesti prikupljeni su različiti podaci kao što su: dob, spol, vrijeme dijagnoze SLE-a i trajanje bolesti, vrijeme pojave malignoma, lokalizacija malignoma te pH nalaz malignoma. Za vrijeme prikupljanja podataka oni su unošeni u programski paket Microsoft Office odnosno Microsoft Excel, program za izradu tabličnih proračuna.

4. Rezultati

U ovo opažajno istraživanje je uključeno 144 bolesnika s dijagnozom SLE-a od kojih je 126 bilo ženskog spola (87.50%), a 18 muškog spola (12.50%). Prosječna dob bolesnika bila je 52.5 ± 14.8 godina. Od 144 bolesnika, njih 12 je imalo maligni tumor, 2 je bilo muškog spola (16.70%), a 10 ženskog spola (83.30%).

Tablica 6. Raspodjela prema spolu bolesnika sa SLE-om te SLE/malignom:

	SPOL-Ž	SPOL-M	UKUPNO
Maligni tumor i SLE	10	2	12
Postotak (%)	83.30%	16.70%	100%
SLE	126	18	144
Postotak (%)	87.50%	12.50%	100%
Ukupno	136	20	156

Tablica 7. Dob bolesnika koji boluju od SLE-a:

	N	MEAN	MEDIAN	MODE	MINIMUM	MAXIMUM	STD.DEV.
Starosna dob	144	52.5	51.0	51.0	18	86	14.8

Raspon dobi oboljelih od SLE-a je od 18-86 godina, a prosječna dob bolesnika je 53 godine

Tablica 8. Dob bolesnika koji boluju od SLE-a i malignoma:

	N	MEAN	MEDIAN	MODE	MINIMUM	MAXIMUM	STD.DEV.
Starosna dob	12	60.7	60	60	45	82	9.88

Raspon dobi oboljelih od SLE-a i malignoma je od 45-82 godine, a prosječna dob bolesnika je 61 godina.

Tablica 9. Distribucija frekvencije postavljanja dijagnoze malignoma prije SLE-a:

DIJAGNOZA MALIGNOMA PRIJE SLE	BROJ BOLESNIKA	%
Da	11	91.70%
Ne	1	8.30%
Nedostaje podatak	0	0%
Ukupno.	12	100%

Kod jednog bolesnika (8.30%) je dijagnoza malignoma postavljena prije obolijevanja od SLE-a, a u preostalih 11 (91.70%) nakon postavljanja dijagnoze SLE-a.

Tablica 10. Lokalizacija malignoma:

LOKALIZACIJA MALIGNOMA	BROJ BOLESNIKA	POSTOTAK(%)
Dojka	2	16.67
Dušnice i pluća	1	8.33
Kolon	2	16.67
Koža	2	16.67
Maternica	2	16.77
Medijastinum	1	8.33
Sinusi	1	8.33
Sjemenik	1	8.33
Usna šupljina	1	8.33
Želudac	1	8.33

Ukupno je bilo 14 malignoma kod 12 oboljelih pacijenata. Dvoje bolesnika imali su dva maligna oboljenja. Jedan bolesnik je imao yolk- sac tumor medijastinuma te slabo diferencirani karcinom sjemenika dok je druga bolesnica imala karcinom kolona te karcinom usne šupljine.

Tablica 11. Patohistološki nalaz malignoma:

PATOHISTOLOŠKI NALAZ	BROJ BOLESNIKA	POSTOTAK (%)
Karcinom	12	85.7%
Limfom	1	7.15%
Yolk-sac	1	7.15%

Od 14 pronađenih malignoma u skupini pacijenata oboljelih od SLE-a i maligne bolesti, 12 je bilo karcinoma (91.70%), 1 je bio limfom (8.30%) te je 1 bio yolk-sac tumor (8.30%).

Tablica 12. Preminuli bolesnici u skupini sa SLE-om i malignomom:

BROJ PREMINULIH BOLESNIKA	UZROK SMRTI	POSTOTAK (%)
3	Posljedica malignog oboljenja	100%

U skupini bolesnika koji uz SLE boluju i od malignoma umrlo je troje bolesnika. Jedna bolesnica je preminula od posljedica intestinalnog non-Hodgkin limfoma, druga bolesnica je preminula od posljedica karcinoma kolona, a treći bolesnik je preminuo od posljedica yolk-sac tumora medijastinuma.

5. Rasprava

Autoimune bolesti nastaju kao posljedica disfunkcije imunosnog sustava te posljedično dolazi do kronične upale i oštećenja različitih organa ili organskih sustava. Svi ovi čimbenici mogu dovesti do povećanog rizika od nastanka malignoma i to pogotovo na onim organima koji su zahvaćenim upalnim procesom. Cilj ovog istraživanje bio je utvrditi incidenciju malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om u Zadarskoj županiji u periodu od 2007.-2022. godine. U istraživanje je uključeno 144 bolesnika s dijagnozom SLE-a od kojih je 126 bilo ženskog spola (87.50%), a 18 muškog spola (12.50%). Ovi rezultati su očekivani i u skladu su sa znatno većom učestalošću SLE-a u žena. Od 144 bolesnika, njih 12 je imalo malignom (8.33%), 2 je bilo muškog spola (12.70%), a 10 ženskog spola (87.30%). Nadalje, prosječna dob oboljelih od

SLE-a u ovom istraživanju bila je 53 godine dok je prosječna dob oboljelih od SLE-a i malignoma bila 61 godina. Dobiveni rezultati pokazuju da su bolesnici sa SLE-om i malignomom nešto stariji od bolesnika koji nemaju malignom uz SLE. Kod većine bolesnika (91.70%) dijagnoza malignoma je postavljena nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Pronađeno je ukupno 14 malignoma kod 12 oboljelih pacijenata. Što se tiče vrste i lokalizacije malignih tumora istraživanje je pokazalo širok spektar pojavnosti uključujući: karcinom dojke, karcinom dušnica i pluća, karcinom kolona, karcinom kože, karcinom maternice, yolk-sac tumor medijastinuma, karcinom sinusa, karcinom sjemenika, karcinom usne šupljine te non-Hodgkinov limfom želudca. Dvoje bolesnika imali su dva maligna oboljenja. Jedan bolesnik je imao yolk-sac karcinom medijastinuma te slabo diferencirani karcinom sjemenika dok je druga bolesnica imala karcinom kolona te karcinom usne šupljine. Patohistološki nalaz malignoma utvrdio je 12 karcinoma (85.70%), 1 limfom (7.15%) te 1 yolk-sac tumor (7.15%). U skupini bolesnika koji uz SLE boluju i od malignoma umrlo je troje bolesnika. Jedna bolesnica je preminula od posljedica intestinalnog non-Hodgkin limfoma, druga bolesnica je preminula od posljedica karcinoma kolona, a treći bolesnik je preminuo od posljedica yolk-sac tumora medijastinuma. Uspoređujući rezultate ovog istraživanja sa sličnim istraživanjem provedenim u Splitsko-dalmatinskoj županiji (Vuković i sur., 2017.) potvrđuje se da je većina oboljelih od SLE-a kao i od SLE-a i malignoma ženskog spola te da su bolesnici oboljeli od SLE-a i malignoma nešto stariji od bolesnika sa SLE-om bez malignoma. Usko povezanim su se pokazali i rezultati postavljanja dijagnoze malignoma jer su u oba istraživanja, oboljeli od malignoma dijagnozu dobili nakon obolijevanja od SLE-a. S obzirom na vrstu i lokalizaciju malignoma, potvrdio se širok spektar pojavnosti te karcinom kao najčešći patohistološki nalaz malignoma. Uspoređujući podatke o incidenciji raka u Hrvatskoj (HZZO, 2020.) s rezultatima ovog istraživanja pronađena je razlika s obzirom na spol budući da su oboljeli od SLE-a i malignoma većinskim dijelom žene, dok je u općoj populaciji obolijevanje od malignih bolesti češće kod muškaraca.

6. Zaključak

SLE je autoimuna bolest vezivnog tkiva, nepoznate etiologije, karakterizirana postojanjem kronične upale, stvaranjem velikog broja protutijela te brojnim kliničkim manifestacijama. SLE se pojavljuje s učestalošću 1:4000 u općoj populaciji, a najčešće se javlja u mladih žena i to u njihovom fertilnom razdoblju. Temelj liječenja SLE-a predstavlja farmakološko liječenje koje ima dvije osnovne komponente: protuupalnu i simptomatsku. Novotvorevine, neoplazme ili

tumori su patološke tvorbe koje nastaju zbog prekomjerne proliferacije abnormalnih stanica. Novotvorevine se klasificiraju na osnovi nekoliko aspekata pa se može govoriti o kliničkoj, morfološkoj, histogenetskoj i etiološkoj klasifikaciji. Klinička klasifikacija novotvorevine dijeli na dobroćudne i zloćudne tumore. Za zloćudne, životno ugrožavajuće tumore koristi se i izraz rak. Stopa incidencije raka u Hrvatskoj za 2020. godinu iznosila je 377.5/100 000. Autoimune bolesti nastaju kao posljedica disfunkcije imunosnog sustava te posljedično dolazi do kronične upale i oštećenja različitih organa ili organskih sustava. Svi ovi čimbenici mogu dovesti do povećanog rizika od nastanka malignoma i to pogotovo na onim organima koji su zahvaćenim upalnim procesom. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om u Zadarskoj županiji u periodu od 2007.-2022. godine. U petnaestogodišnjem razdoblju ovog istraživanja koje je uključivalo analizu podataka od 2005.-2022. godine, praćena je pojavnost malignih tumora u bolesnika koji boluju od SLE-a u Zadarskoj županiji. Analizom rezultata možemo donijeti sljedeće zaključke:

1. Žene predstavljaju većinu oboljelih od SLE-a (87.30%) kao i većinu oboljelih od SLE-a i malignoma (83.30%).
2. Od 144 promatranog bolesnika sa SLE-om njih 12 je razvilo maligni tumor odnosno 8.33% bolesnika.
3. Osobe koje imaju malignu bolest uz SLE su nešto starije od osoba koje samo imaju SLE (prosječna dob oboljelih od SLE-a bila je 53 godine, dok je prosječna dob oboljelih od SLE-a i malignoma bila 61 godina).
4. Većini bolesnika je postavljena dijagnoza malignoma nakon postavljanja dijagnoze SLE-a (91.70%).
5. Promatrajući patohistološki nalaz malignoma, najčešća je pojavnost karcinoma (85.70%).
6. Posljedice malignoma predstavljaju uzrok smrtnosti kod sva tri preminula bolesnika.

7. Popis literature

1. Vuković A. Učestalost malignoma u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u splitsko-dalmatinskoj županiji, Split, 2017:1-15
2. Borzić A. Utjecaj autoimunih bolesti na kvalitetu života, Split, 2017:5-8
3. Prus V, Klasifikacijski kriteriji za sistemski eritemski lupus, Reumatizam 2021;68:1–14
4. Petrač D i sur. Interna medicina, 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;420-423.
5. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014;100-103,149-177
6. Tečer J. Epidemiološka obilježja bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom liječenih ciklofosfamidom, Zagreb, 2020:1-7
7. Mulić- Bačić S. i sur. Interna medicina, 1.izd. Tuzla: OFF-SET, 2010;496-499
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus, Arthritis and Rheumatology, 2019;71(9):1400-1412
9. Anić B, Cerovec M, Mayer M, Novosti u liječenju sustavnog eritemskog lupusa, Reumatologija- novi postupci u dijagnostici i liječenju, Medix 2014;113_114:191-195
10. Martinović Kaliterna D, Radić M, Salamunić I. Sistemski eritemski lupus, Reumatizam 2009;56(2):16-21
11. Mayer M. Obilježja smrtnosti oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa, Reumatizam 2009;56(2):44-49
12. Patel A. Benign vs Malignant Tumors, 2020., dostupno na adresi https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2768634?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaoncol.2020.2592, datum pristupa: 8.7.2023.
13. Gobin D. Liječenje malignoma u obiteljskoj medicini, Rijeka, 2021:1-3
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Incidencija raka u Hrvatskoj, 2020., dostupno na adresi <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2020-godine/>, datum pristupa: 8.7.2023.
15. Vuković A, Perković D, Petrić M, Marasović Krstulović D, Radić M, Martinović Kaliterna D. Klinička obilježja malignoma u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom: desetogodišnji podatci iz Kliničkog bolničkog centra Split, Reumatizam 2018;65(1):29–34

8. Životopis

OSOBNI PODATCI:

Ime i Prezime: Anna-Maria Perica

Datum i mjesto rođenja: 16.rujna 2000., Zadar, Hrvatska

Adresa stanovanja: Novogradiška ulica 7, Zadar

E-mail: annamariaperica13@gmail.com

Broj mobitela: 098546498

ŠKOLOVANJE:

2007.-2015.- Osnovna škola Stanovi, Zadar

2015.-2020.- Poljoprivredna, prehrambena i veterinarska škola Stanka Ožanića, Zadar, smjer-
veterinarski tehničar

2020.-2023.- Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, preddiplomski studij sestrinstva

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom

Rad na računalu- svakodnevno, aktivno korištenje aplikacija iz paketa MS Office