

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Branimir Anić

Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti

Epidemiology of inflammatory rheumatic diseases

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Kronične upalne nezarazne bolesti postaju tema središnjeg javnozdravstvenog interesa. Produljenje očekivanog životnog vijeka bolesnika zahvaljujući boljoj dijagnostici te boljoj i djelotvornijoj terapiji rezultiralo je povećanjem broja bolesnika s kroničnih upalnim reumatskim bolestima u populaciji. Svako ozbiljnije promišljanje o

nekom zdravstvenom problemu zahtijeva primjerenu epidemiološku analizu. U tekstu je ukratko prikazana problematika deskriptivnih i analitičkih epidemioloških studija. Ukratko su spomenuti rezultati hrvatskih epidemioloških studija upalnih reumatskih bolesti u posljednjih desetak godina.

Ključne riječi

reumatske bolesti; epidemiologija

Summary

Chronic inflammatory rheumatic diseases are becoming one of the central problems of public health services. Prolongation of expected life span due to better diagnostics and better and more efficacious therapeutic procedures resulted in increasing number of patients with chronic inflammatory diseases in population. Any seri-

ous consideration about health problem must include adequate epidemiologic analysis. This text briefly covers the problems of descriptive and analytic epidemiological studies and shortly addresses results of Croatian epidemiological studies of inflammatory rheumatic diseases in the last ten years.

Keywords

rheumatic diseases; epidemiology

Razvojem medicinske struke i dizanjem razine zdravstvene zaštite diljem svijeta glavnina javnozdravstvenih

interesa prelazi na kronične bolesti. Kronične upalne nezarazne bolesti poput upalnih reumatskih ili sustav-

nih autoimunih bolesti svakako su dobar primjer za spomenutu tvrdnju. Produljenje očekivanog životnog vijeka bolesnika zahvaljujući boljoj dijagnostici i prije svega boljoj i djelotvornijoj terapiji rezultiralo je povećanjem broja bolesnika s kroničnih upalnim reumatskim bolestima u populaciji. Svako ozbiljnije promišljanje o nekom zdravstvenom problemu, nekoj pojavi ili bolesti polazi od prikupljanja i analize podataka o konkretnom problemu. Prikupljaju se podaci o broju bolesnika, njihovoj spolnoj i dobnoj raspodjeli, etničkom podrijetlu, mjestu rođenja i prebivalištu. Prikupljanje takvih i sličnih podataka zadatak je epidemioloških istraživanja. Epidemiološke istraživačke metode dijele se na deskriptivne i analitičke metode.

Deskriptivna epidemiologija opisuje određene fenomene ne tražeći nikakve posebne uzročno-posljedične veze među njima. Analitičkim epidemiološkim istraživanjima treba ustanoviti povezanost između pojedinih događaja i obilježja te pojave bolesti. Analitička epidemiologija ustanovljava uzroke pojave bolesti, faktore rizika za pojavu bolesti te procjenjuje stupnjeve rizika u različitim populacijama na osnovi podataka dobivenih deskriptivnim epidemiološkim istraživanjima. Moglo bi se reći da se iz podataka dobivenih metodom deskriptivne epidemiologije stvaraju hipoteze koje se metodama analitičke epidemiologije provjeravaju. Na osnovi podataka dobivenih deskriptivnim metodama nije moguće zaključiti o uzročno-posljedičnim vezama.

Prvo pitanje na koje deskriptivna epidemiologija treba odgovoriti jest broj bolesnika koji boluju od određene bolesti – drugim riječima treba ustanoviti prevalenciju na definiranom području. Potom treba ustanoviti broj novooboljelih osoba (novih slučajeva bolesti) u nekom razdoblju, što znači određivanje incidencije bolesti.

Precizna procjena podataka o incidenciji i prevalenciji neke bolesti ovisi o načinu prikupljanja epidemioloških podataka. Važno je pritom ujednačiti stručnu terminologiju, primjenjivati standardiziranu nomenklaturu. Uočavanje potrebe za standardiziranom nomenklaturom rezultiralo je različitim oblicima stručnih dogovora i konsenzusa. Na općemedicinskoj razini takav oblik dogovora predstavlja Međunarodna klasifikacija bolesti (skr. MKB) u kojoj su bolesti i stanja grupirani na osnovi zahvaćanja pojedinih organa. Međunarodna klasifikacija tijekom vremena doradivana je i osuvremenjivana, a trenutačno je u uporabi deseta inačica klasifikacije (MKB-10).

Reumatske bolesti – upalne i neupalne – također imaju svoje mjesto u MKB. Klasificiranje prema kategorijama u MKB-10 služi u svakodnevnom radu, u pisanju otpusnih pisama, financijskim obračunima u bolnicama. No, način na koji je bolest definirana prema kategorijama MKB-10 nije primjeren za svakodnevni rad reumatologa, odnosno za postavljanje dijagnoze, procjenu prognoze, određivanje terapije i ocjenu učinka liječenja. Da bi se mo-

gla ujednačiti istraživanja u reumatologiji, predložen je niz, uglavnom klasifikacijskih kriterija. Većina klasifikacijskih kriterija razvijena je tako da se može prepoznati jedna homogena populacija bolesnika pogodna za epidemiološko praćenje i kliničke studije. Kriteriji se sastoje od skupa različitih kliničkih i laboratorijskih podataka. Podatci koji se prikupljaju određeni su na osnovi dogovora eksperata na ekspertnim sastancima. Nije naodmet napomenuti da je zlatni standard za uključivanje pojedinih parametara gotovo uvijek bio ekspertno mišljenje reumatologa. Nakon ustanovljavanja skupine parametara koji će se prikupljati, potrebno je konsenzusom procijeniti osjetljivost i specifičnost razvijenih klasifikacijskih kriterija. Svrha određivanja klasifikacijskih kriterija prije svega je razlikovanje zdravih od bolesnih pojedinaca te razlikovanje skupine bolesnika sa specifičnom bolesti od drugih bolesnika sa sličnim poremećajima (primjerice, razlikovanje reumatoidnog i reaktivnog artritisa). Riječ je o klasifikacijskim, a ne dijagnostičkim kriterijima. To znači da njihova namjena nije postavljanje dijagnoze u pojedinog bolesnika. Dugotrajnom su se primjenom neki klasifikacijski kriteriji pokazali vrlo korisnima u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Neka su strukovna udruženja predložila kriterije koji služe i za klasifikaciju (u istraživanjima) i za postavljanje dijagnoze u rutinskom radu. Klasifikacijski kriteriji za različite poremećaje uglavnom se susreću sa sličnim problemima. Nerijetko se bolesnici s blagom bolesti ne mogu uklopiti u kriterije. S druge strane, treba voditi računa da u kriterije budu izabrani parametri koje je moguće odrediti u različitim dijelovima svijeta te da budu podjednako dostupni liječnicima u zdravstvenim sustavima nejednakog stupnja razvoja. Uvođenje novih (novouvedenih) dijagnostičkih postupaka u kriterije onemogućuje njihovu retrogradnu primjenu na povijesne kohorte bolesnika (na osnovi uvida u medicinsku dokumentaciju).

Uobičajeno je da se svakih nekoliko godina kriteriji revidiraju i po potrebi osuvremenjuju. Primjeri za navedene tvrdnje su stari i novi klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog udruženja za reumatoidni artritis (tablice 1 i 2) i klasifikacijski kriteriji za sustavni eritemski lupus (tablice 3 i 4) (1 – 5).

Kriteriji za reumatoidni artritis i za sustavni eritemski lupus razvijeni su analizom bolesnika s aktivnom bolesti. Stari dijagnostički kriteriji razvijeni su na skupini bolesnika s dugotrajnom bolesti i nisu bili prikladni za brzo postavljanje dijagnoze (1, 3, 4). Drugim riječima, tek novi kriteriji za reumatoidni artritis koji omogućuju brzo postavljanje dijagnoze u bolesti kratkog trajanja i bez uočljivih erozija zglobova omogućuju precizniju procjenu incidencije reumatoidnog artritisa (2). Nadalje, kriteriji koji promatraju samo bolesnike s aktivnom bolesti nisu dobri za ustanovljavanje ukupnog broja oboljelih (tj. prevalencije) (1 – 5).

Epidemiološkim istraživanjem katkada je vrlo teško procijeniti vrijeme kad je bolest počela. U praktičnoj primjeni klasifikacijskih kriterija za SLE, za vrijeme početka bolesti uzima se trenutak kad je bolesnik kumulativno ispunio 4 klasifikacijska kriterija (što znači da ne moraju svi biti simultano izraženi) (3). Ako je kriterij za dijagnozu morfološki, kao primjerice radiološka promjena, onda je teško odrediti vrijeme nastanka.

Izvori podataka za epidemiološke studije su različiti. Podaci se rutinski prikupljaju iz medicinske dokumentacije koju bolesnici dobivaju nakon hospitalizacije (iz otpisanih pisama gdje su šifrirano navedene bolesti). Osobito važan izvor podataka za većinu bolesti jesu potvrde o smrti. No, to nije slučaj s reumatskim bolestima (6). Upalne reumatske bolesti rijetko su uzrok smrti te se često izostavljaju na potvrdama o smrti (primjerice reumatoidni artritis). One pak upalne reumatske bolesti koje su češće izravni uzrok smrti izuzetno su rijetke (primjerice miozitis). Upravo stoga teško je na osnovi analize podataka dobivenih iz rutinski ispunjanih potvrda ustanoviti stopu smrtnosti za neku upalnu reumatsku bolest (6). Precizne podatke moguće je dobiti prospektivnim praćenjem odabranih skupina registriranih bolesnika (7).

Registri bolesnika oboljelih od određenih bolesti najčešće se povezuju s popisima bolesnika s rakom. U posljednjih nekoliko godina brojne su zemlje razvile i uvele registre za pojedine reumatske bolesti. Organizacija registara razlikuje se ovisno o namjeni pojedinog registra (praćenje incidencije, terapije, potrošnje i ukupnih troškova zdravstvene zaštite). Pravilnom organizacijom i primjerenim korištenjem podataka o individualnom bolesniku/osiguraniču trebalo bi biti moguće povezati podatke iz različitih registara (više registara bolesnika oboljelih od različitih bolesti s registrima umrlih ili registrom korisnika mirovine i slično). U nekim su se dijelovima svijeta povezali i centralno pohranili svi dostupni medicinski podaci o stanovnicima. Naravno, relativno ograničen broj stanovnika znatno je olakšao i omogućio provedbu ovog zahvata. Vrijednost povezivanja dvaju različitih registara može se vidjeti iz izračunavanja veće stope rizika za pojavu limfoma u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom.

Prikupljanjem epidemioloških podataka moguće je ustanoviti incidenciju i prevalenciju bolesti u određenom razdoblju u određenoj zajednici. Moguće je prepoznati faktore koji utječu na pojavu neke bolesti, faktore koji pridonose težem kliničkom tijeku ili pak protektivne faktore. Praćenjem podataka dobivenih epidemiološkim istraživanjima mogu se predložiti mjere za rješavanje problema, a mogu se ustanoviti djelotvornost i opravdanost pojedinih postupaka zdravstvene zaštite. Naravno, moguće je pretpostaviti koja je količina novca potrebna za zdravstvenu zaštitu pojedine populacije.

Tablica 1. **Revidirani klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog udruženja iz 1987.**

Table 1. **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria**

Nalaz	Kriterij
Anamneza	■ jutarnja zaočenošć (> 1 sat)
Fizikalni	■ artritis na 3/14 mogućih zglobnih područja ■ artritis na barem 1 zglobnom području šaka (RC, MCP, PIP) ■ simetrični artritis (simetričnost zglobne razine) ■ reumatoidni čvorići
Laboratorijski	■ reumatoidni faktor u serumu
Radiološki	■ rendgenski nalaz (erozije, paraartikularna osteoporozā)

Bolest se može klasificirati kao reumatoidni artritis ako je kumulativno ispunjeno $\geq 4/7$ kriterija s time da kriteriji moraju biti izraženi minimalno 6 tjedana te da otekline zglobova mora objektivizirati liječnik.

Kriteriji imaju senzitivnost 91 % i specifičnost 89 %.

The disease can be classified as rheumatoid arthritis if $\geq 4/7$ criteria are cumulatively fulfilled, provided that the criteria must be present for at least 6 weeks and the swelling of the joints must be objectivised by a doctor.

Criteria have a sensitivity of 91 % and specificity of 89 %.

Tablica 2. **Novi klasifikacijski/dijagnostički kriteriji ACR-a i EULAR-a za reumatoidni artritis (2)**

Table 2. **New ACR and EULAR classification/diagnostic criteria for rheumatoid arthritis (2)**

Trajanje simptoma	0-1 bodova
< 6 tjedana	0
≥ 6 tjedana	1
Distribucija zglobova	0-5 bodova
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zgloba	2
4-10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje jedan mali)	5
Reaktanti akutne faze	0-1 bodova
normalni CRP i normalna SE	0
povišen CRP ili ubrzana SE	1
Serologija	0-3 bodova
negativan RF i negativan CCP	0
slabo pozitivan RF ili slabo pozitivan CCP	2
jako pozitivan RF ili jako pozitivan CCP	3

Dijagnoza reumatoidnog artritisa može se postaviti ako bolest/bolesnik ostvaruje kumulativno 6 bodova. Za postavljanje dijagnoze nije potrebno dokazati radiološke (erozivne) promjene.

The diagnosis of rheumatoid arthritis can be set if the disease/patient achieved cumulatively 6 points. For the diagnosis it is not necessary to prove radiological (erosive) changes.

Kakva je kvaliteta epidemioloških podataka za bolesnike s reumatskim, a napose s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj? Provode li se primjerena epidemiološka istraživanja u Hrvatskoj?

Podatci kojima se barata i o kojima se govori uglavnom su podaci koji se u velikoj mjeri temelje na starim izvorima

Tablica 3. **Revidirani kriteriji Američkoga reumatološkog društva za sustavni eritemski lupus (3)**

Table 3. **The revised criteria of the American Rheumatology Association for systemic lupus erythematosus (3)**

Klasifikacijski kriterij	Definicija
Leptirasti osip	makulopapulozni osip na korijenu nosa i obrazima
Diskoidni osip	crveni uzdignuti plakovi na koži tijela prekriveni keratotičnim ljuskama
Fotosenzitivnost	abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje prouzročuje ili pojačava kožni osip (iz anamneze ili prilikom pregleda liječnika)
Oralne ulceracije	bezbolne ulceracije u nosu ili ustima koje mora evidentirati liječnik
Neerozivni artritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 zgloba bez razaranja paraartikularne kosti
Serozitis	pleuritis - pleuritička bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva perikarditis - dokumentiran EKG-om ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva
Bubrežne promjene	proteinurija ($> 0,5$ mg/dan ili 3+ na test traci) i/ili stanični cilindri (abnormalni sastojci urina, eritrocitni ili leukocitni ili tubulocitni)
Neurološki/psihijatrijski poremećaj	epilepsija (tipa grand mal) i/ili psihoza u odsutnosti lijekova i metaboličkih poremećaja koji bi mogli prouzročiti ta stanja (npr. uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans)
Hematološki poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> ■ hemolitička anemija s retikulocitozom, ili ■ leukopenija ($L < 4 \times 10^3/\text{mm}^3$), ili ■ limfopenija ($ly < 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$), ili ■ trombocitopenija ($\text{trc} < 100 \times 10^3/\text{mm}^3$) leukopenija i trombocitopenija moraju postojati u dva ili više mjerenja bez uporabe lijekova koji bi je mogli prouzročiti
Imunološki poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> ■ dokaz anti-dsDNK protutijela, ili ■ dokaz anti-Sm protutijela, ili ■ dokaz antikardiolipinskih protutijela, pozitivan LAC ili lažno pozitivan test VDRL
Antinuklearna protutijela (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela bez uporabe lijekova koji bi ga mogli prouzročiti

iz bivše države. Svjedoci smo da je nakon Domovinskog rata došlo do velikih migracija i promjene demografske slike. Podaci o incidenciji i prevalenciji reumatskih bolesti mahom su stari, dobiveni su starom tehnologijom i temelje se na pomalo anakronim dijagnostičkim/klasifikacijskim kriterijima. Većina domaćih radova navodi podatke iz stranih izvora kao referentne podatke.

U posljednjih nekoliko godina počeli su se uočavati pomaci. Tako su prije nekoliko godina objavljeni prvi podaci o incidenciji sustavne skleroze na osnovi podataka iz bolničkog registra. Unatoč tome što ovakvo istraživanje ima brojna ograničenja, ostaje činjenica da je riječ o prvim takvim podacima u nas (8).

Prve velike deskriptivne epidemiološke studije o bolesnicima sa sustavnim eritemskim lupusom u Hrvatskoj objavljene su prije nekoliko godina (9 - 11). Na osnovi rezultata tih studija nastavljeno je praćenje epidemiološke slike bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom uvedenih u bolnički registar u KBC-u Zagreb i KB-u Osijek. Pri kraju su studije prevalencije tumora, tuberkuloze i metaboličkog sindroma u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom te validacija klasifikacijskih kriterija na osnovi analize spomenute skupine bolesnika (vlastiti podaci). Podaci su prikupljeni analizom medicinske bolničke dokumentacije i formirani su bolnički registri. U tekstu je već spomenuto da se reumatske bolesti rijetko navode među uzro-

cima smrti. Godine 2012. publicirani su podaci o načinima praćenja bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom vrlo specifičnom i izvornom metodologijom (6). U tijeku je analiza podataka 10-godišnje studije uzroka smrti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom u tercijarnom centru (12). Konačno, nezaobilazno je spomenuti prvu pravu hrvatsku multicentričnu analitičko-epidemiološku studiju o prevalenciji hipertenzije u bolesnika s upalnim i neupalnim reumatskim bolestima (13).

U našem je Zavodu organiziran tečaj „Racionalni pristup upalnim artropatijama” namijenjen edukaciji liječnika obiteljske medicine koji gravitiraju našoj ustanovi. U kratkom teorijskom dijelu polaznici se u malim skupinama (8 - 12 polaznika) upoznaju s osnovama dijagnostičkog i terapijskog postupka s bolesnicima koji imaju rani artritis i u kojih se sumnja na reumatoidni artritis. Tako educiranim polaznicima nakon tečaja se omogućuje da ubrzanim postupkom upućuju svoje bolesnike na pregled u ambulantu za rani artritis (7). Tečaj ima nekoliko ciljeva. Prvi je cilj neposredni - dodatnom edukacijom obiteljskih liječnika postiže se da reumatološki bolesnici koji zahtijevaju brzu (ne hitnu) obradu budu stvarno dobro probрани i upućeni u tercijarnu ustanovu. Dodatno se omogućuje racionalno korištenje kapaciteta tercijarne ustanove i užih specijalista. Konačni i dugoročni cilj tečaja jest pokušaj ustanovljavanja incidencije novonastalih artritisa u

Tablica 4. **Klinički i imunološki kriteriji u klasifikacijskom sustavu SLICC (5)**
 Table 4. **Clinical and immunological criteria in the SLICC classification system (5)**

Klinički kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> ■ akutni ili subakutni kožni lupus ■ kronični kožni lupus ■ oralne ulceracije ■ neožiljkasta alopecija ■ sinovitis ≥ 2 zgloba obilježen oteklinom i/ili izljevom ili osjetljivost ≥ 2 zgloba ili jutarnja zakočenost od najmanje 30 minuta ■ serozitis - pleuritis ili perikarditis ■ renalna afekcija - proteinurija i/ili abnormalni sastojci urina ■ neurološki (konvulzije, mononeuritis, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija, akutno konfuzno stanje) i/ili psihijatrijski (psihoza) u odsustvu mogućih drugih uzroka ■ hemolitička anemija ■ leukopenija ($\leq 4\,000/\text{mm}^3$ najmanje jednom) ili limfopenija ($\leq 1\,000/\text{mm}^3$ najmanje jednom) ■ trombocitopenija ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) najmanje jednom
Imunološki kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> ■ titar ANA iznad granice normale za laboratorij ■ anti-dsDNA iznad granice normale za laboratorij (ili više od $2\times$ povećanje mjereno metodom ELISA) ■ anti-Sm (prisutnost protutijela na antigen Sm) ■ antifosfolipidna protutijela dokazana kao pozitivan lupusni antikoagulans test ili kao lažno pozitivan test RPR ili kao srednje visok/visok titar aCL protutijela ili kao pozitivan test na beta2-glikoprotein I ■ snižen komplement u serumu (sniženi C3 ili C4 ili CH50) ■ pozitivan izravni Coombsov test u nepostojanju hemolitičke anemije

Kriteriji ne trebaju biti simultano prisutni, trebaju biti kumulativno ispunjeni.
 The criteria need not be simultaneously present, should be cumulatively fulfilled.

definiranoj populaciji - na osnovi broja osiguranika koje svaki obiteljski liječnik ima u svojoj praksi i broja upućenih bolesnika s novim artritismom (7). U tri godine trajanja tečaja obuhvaćeno je oko 250 liječnika obiteljske medicine i oko 40 liječnika različitih profila (specijalizirana interne ili fizikalne medicine i rehabilitacije, stažista).

Osnivanje registara trebala bi biti dodatna pomoć u radu. Registar reumatskih bolesnika (bolesti) Hrvatskoga reumatološkog društva suočen je s nizom problema i „porođajnih” muka. Jedan od osnovnih problema je ne-

jasno definirano ime registra (koje sve reumatske bolesti/bolesti obuhvaća) i koja je njegova osnovna svrha. No, svakako treba podržati ideju stvaranja registra. Registrima bi trebalo obuhvatiti sve najčešće reumatske entitete, ali i one rijetke da bi se podaci kumulirali.

Konačno, u maloj zemlji poput naše domovine potrebno je racionalno iskoristiti resurse i intelektualne, stručne i materijalne kapacitete pokušati ekonomično rasporediti. Osnivanje više referentnih centara u polju reumatologije trebalo bi biti sljedeći korak.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725-34.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon Segovia G, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-86.
6. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa (SLE) u populaciji Republike Hrvatske analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapi-

- ranjem [disertacija]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012. 74 str.
7. Aletaha D, Huizinga TW. The use of data from early arthritis clinics for clinical research. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:117-23.
8. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol.* 2010;29:419-21.
9. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj [disertacija]. [Osijek]: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2011. 95 str.
10. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj [disertacija]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.
11. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J.* 2012;53:149-54.
12. Padjen I. Causes of death of 103 patients with systemic lupus erythematosus - retrospective analysis of death certificates of patients deceased from 2002 to 2009 in Croatia. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.
13. Morović-Vergles J, Šalamon L, Marasović Krstulović D, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with the disease? *Rheumatol Int.* 2013;33:1185-92.