

Povezanost fibromijalgije s HLA B35 alelom

Bakota, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:249445>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

KRISTINA BAKOTA

POVEZANOST FIBROMIJALGIJE S HLA B35 ALELOM

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Dijana Perković

Split, listopad 2021.

Veliko hvala dragoj mentorici, doc.dr.sc. Dijani Perković na uloženom vremenu, strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene i bez kojih cijela avantura studiranja ne bi bila tako zabavna.

Hvala dragoj prijateljici Josipi na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala za nezaboravnu šestu godinu našeg zajedničkog putovanja.

Najveće i najtoplije hvala mojoj obitelji, mami Irmi, ocu Slavenku, sestri Anni i bratu Ivanu na nesebičnoj podršci tijekom cijelog mog obrazovanja. Hvala na svim savjetima, svakoj pomoći i bezuvjetnoj ljubavi. Bez vas ovo ne bi bilo moguće!

I na kraju, ovaj diplomski rad posvećujem svojim roditeljima. Želim da znaju da ništa nije nemoguće ako dovoljno želiš i vjeruješ. Volim vas!

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. FIBROMIJALGIJA.....	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Etiopatogeneza	3
1.1.4. Klinička slika.....	4
1.1.5. Dijagnostički kriteriji	5
1.1.6. Terapija.....	6
1.2. HLA regija.....	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	11
3.1. Ispitanici	12
3.2. Mjesto i vrijeme studije.....	12
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka	12
3.4. Etička načela	13
3.5. Statistička obrada podataka	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA	28
6. ZAKLJUČCI.....	31
7. LITERATURA	33
8. SAŽETAK	37
9. SUMMARY	39
10. ŽIVOTOPIS.....	41
11. PRILOZI	43

1. UVOD

1.1. FIBROMIJALGIJA

1.1.1. Definicija

Fibromijalgija je kronični poremećaj obilježen mišićno-koštanom boli kronične boli cijelog tijela, specifičnim osjetljivim točkama i umorom. Povezana je s brojnim simptomima poput smetnji sna, umora, anksioznosti, depresije te ostalih kognitivnih i somatskih poremećaja (1-3). Povijesno gledano, fibromijalgija je pogrešno obilježena kao psihosomatski ili psihogeni poremećaj, no novija istraživanja su nedvosmisleno pokazala da se radi o organskom poremećaju samog sustava za obradu boli (4). Fibromijalgija se može pojaviti izolirano, no češće se javlja zajedno s drugim stanjima za koja se pokazalo da imaju sličnu temeljnu patofiziološku podlogu (npr. sindrom iritabilnog crijeva, intersticijski cistitis i tenzijska glavobolja) ili kao komorbiditet u osoba s bolestima koje obilježavaju trajna periferna oštećenja ili upale (npr. autoimuni poremećaji i osteoartritis) (5). Riječ fibromijalgija dolazi od starogrčkih riječi *myos* – mišić i *algos* – bol te latinske riječi *fibro* koja podrazumijeva vezivno tkivo (6).

1.1.2. Epidemiologija

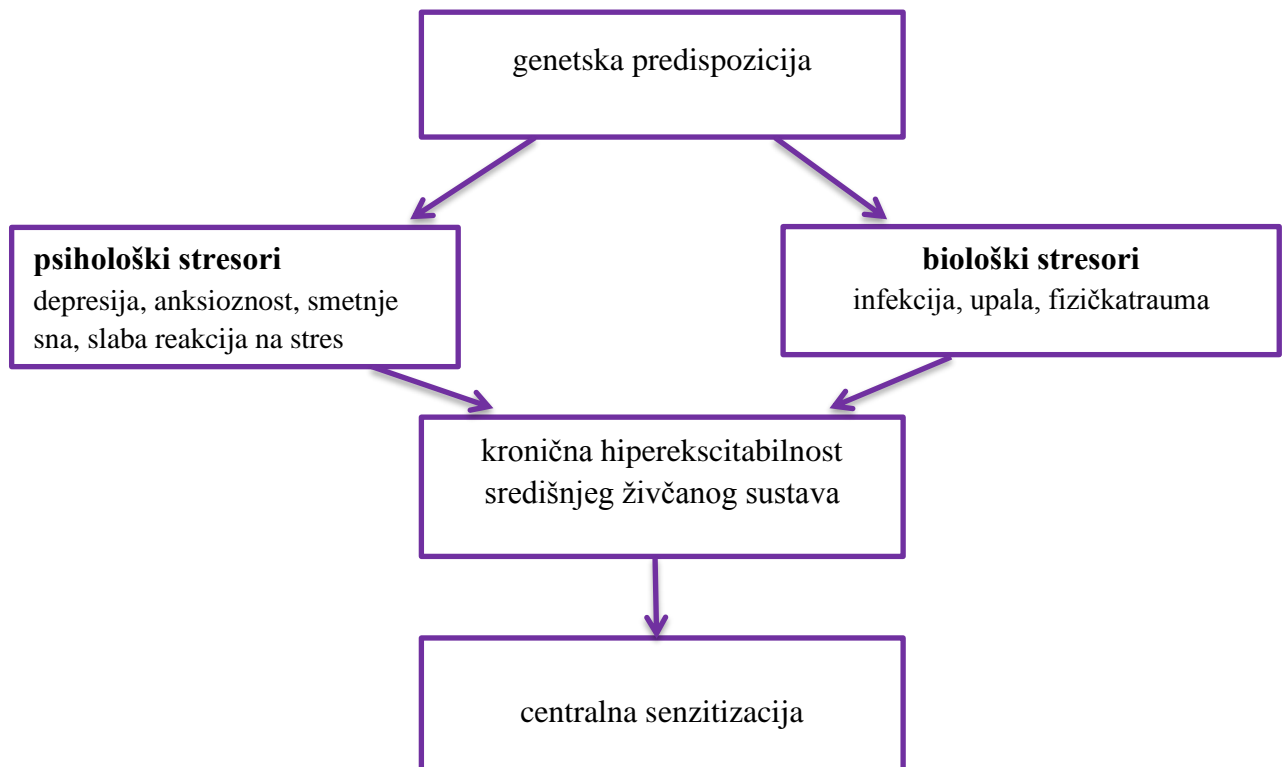
Fibromijalgija se javlja u svima etničkim i društveno-ekonomskim skupinama s prevalencijom od 0,5% do 5% (7). Tipična dob početka simptoma u bolesnika s fibromijalgijom je između 20 i 60 godina, s prosječnom starošću od 35 godina. Predominantno zahvaća žene koje oboljevaju 10 puta češće nego muškarci (8). Fibromijalgija predstavlja značajan zdravstveni teret u kliničkom, društvenom i ekonomskom smislu (9). Naime, oboljeli čine 2-6% pacijenata u primarnoj te 8% u sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti (10).

1.1.3. Etiopatogeneza

Temeljna etiologija i patofiziologija fibromijalgije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Novija istraživanja opisuju fibromijalgiju kao poremećaj regulacije boli i središnje senzibilizacije. Naime, u oboljelih su zamjećene veće neuronske aktivnosti u regiji mozga zaslužnoj za obradu boli, promjene u morfologiji mozga, slabije regulacije perifernih i moždanih receptora, senzibilizacija (pretjerana bolna reakcija na podražaj) te promjenjene razine neuropeptida i neurotransmitera povezanih s boli (npr. tvari P, moždanog neurotrofnog čimbenika, glutamina, dopamina). Postoji i hipoteza po kojoj je u fibromijalgiji simpatički autonomni živčani sustav ujedno hiperaktivan, ali i hiporeaktivan, zbog čega se prigušuje odgovor na stresore. Takva disautonomija živčanog sustava može biti urok mnogih simptoma ove bolesti, poput poremećaja ravnoteže i epizoda hipotenzije (1, 11).

Nepromjenjivi čimbenici rizika uključuju genetske čimbenike, ženski spol te prisutnost drugih bolnih stanja (1). Studije su dokazale da fibromijalgija ima jako izraženu nasljednu komponentu, pri čemu rodbina u prvom koljenu oboljelog pokazuje 8 puta veći rizik od razvijanja iste u usporedbi s općom populacijom. Kao i kod većine bolesti koje imaju genetsku podlogu, čimbenici okoliša imaju istaknutu ulogu u pokretanju razvoja fibromijalgije (12).

Veliki psihološki stres proživljen u ranoj životnoj dobi povećava rizik od razvoja kronične generalizirani boli (engl. chronic widespread pain – CWP) za 50 – 100% . Osim psihološkog, razni oblici biološkog stresa poput infekcije Epstein-Barr virusom, lajmska bolest, Q-groznica, infekcije gastrointestinalnog trakta s *Campilobacter* spp., operacijski zahvati povezuju se s razvojem fibromialgije i CWP-a (Slika 1) (13, 14).



Slika 1. Teorijski okvir koji demonstrira moguću povezanost između predisponirajućih čimbenika i rezultirajuće centralne senzitivizacije. Preuzeto i prilagođeno prema: 14. Hawkins RA. Fibromyalgia: a clinical update. J Am Osteopath Assoc. 2013;113:680-9.

1.1.4. Klinička slika

Osnovni simptom fibromijalgije je kronična generalizirana bol koja traje najmanje 3 mjeseca i uz koju su prisutni drugi komorbiditeti i simptomi (15). Najčešća pritužba oboljelih je „sve me boli“ što bi trebalo uputiti kliničara na moguću dijagnozu fibromijalgije. Osim široko rasprostranjene boli česti simptomi su umor, smetnje sna te kognitivne smetnje koje mogu varirati od blagih, umjerenih do jako teških (1).

„Fibro fog“ neformalan je naziv za gubitak mentalne jasnoće koja uključuje probleme pamćenja, pažnje, fokusiranja i koncentracije, a javlja se dvostruko češće nego u drugim reumatskim bolestima. Učestalost ovih simptoma, prema podacima iz 2016.godine, varira između 50 i 80% (1, 16).

Neki od somatskih simptoma koji se javljaju u oboljelih su glavobolja, bol u trbuhu, mučnina, proljev, vrtoglavice i bol u čeljusti (1). Iako se simptomi mogu pojaviti iznenada, najčešće se pojavljuju postupno. Nepredvidljivost simptoma, kao jedna od dominantnih karakteristika, često zbunjuje i bolesnike i njihove obiteljske liječnike. Naime, nakon povlačenja jednog simptoma, bolesnik se prezentira drugim simptomom (17).

„Flare up“ naziv je za prolazno razdoblje fluktuacije jačine simptoma fibromijalgije pri čemu se intenzitet istih najčešće pojačava i vremenom pogoršava. Javljaju se najčešće bez prethodnih upozorenja ili ukoliko je osoba pod izraženim stresom. Pogoršanja ne pokazuju pravilnost trajanja – mogu trajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana (18).

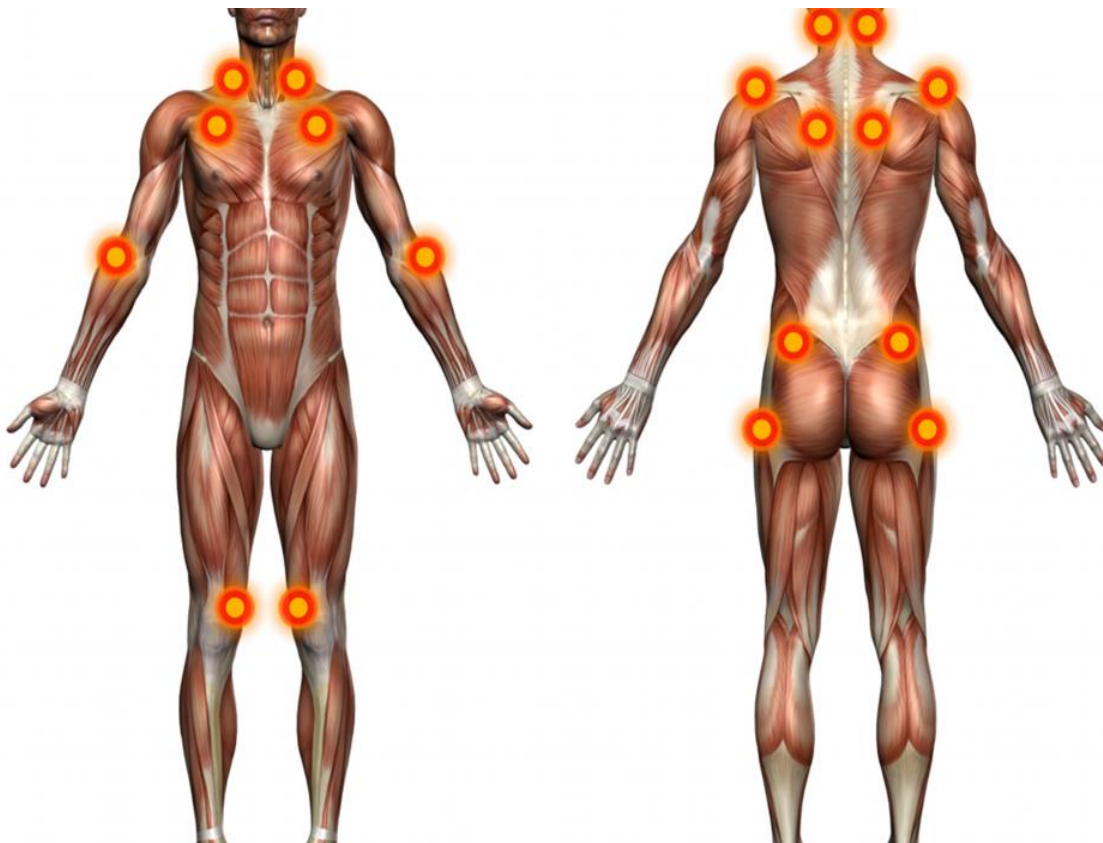
1.1.5. Dijagnostički kriteriji

Uvođenjem kriterija za klasifikaciju fibromijalgije od strane Američkog koledža za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology – ACR) prije 30 godina započela je era povećanog prepoznavanja ovog sindroma (19). Spomenuti kriteriji razvijali su se i mijenjali godinama. Za dijagnosticiranje fibromijalgije nije potreban veliki broj laboratorijskih ili slikovnih pretraga te se ključni pokazatelji za dijagnozu dobivaju iz bolesnikove povijesti bolesti i fizikalnog pregleda.

Kriteriji za fibromijalgiju iz 2011.godine imaju dvije komponente. Prva je indeks rasprostranjenosti boli (engl. The widespread pain index - WPI) koji mjeri stupanj boli u 19 područja tijela. Druga je komponenta ljestvica jačine simptoma (engl. The symptom severity score – SSS) koja procijenjuje 3 ključna simptoma povezana s fibromijalgijom, a to su umor, problemi koncentracije te neobnavljajući san. Dodatno, postoje i pitanja o drugim simptomima kao što su glavobolja, sindrom iritabilnog crijeva ili depresija (20).

„Tender points“ (Slika 2) su unaprijed određene točke na tijelu koje su u osoba s fibromijalgijom posebno osjetljive na pritisak (21).

Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije fibromijalgije su oni koji ispunjavaju tri uvjeta. Prvi je $WPI > 7/19$ i $SSS > 5/12$ ili $WPI > 3-6/19$, a $SSS > 9/12$. Drugi uvjet je prisutnost simptoma na sličnoj razini najmanje 3 mjeseca, a treći je da bolesnik nema neki drugi poremećaj koji bi dovoljno dobro objasnio postojeću bol (22).



Slika 2. Tender points tj. bolne točke koje nalazimo kod fibromijalgije

Preuzeto:<https://peverellchiropractic.co.uk/fibromyalgia-tender-points>

1.1.6. Terapija

Klinička slika fibromijalgije je heterogena pa bi liječenje trebalo biti individualno za svakog bolesnika. Liječenje ovisi o jačini boli, prisutnosti drugih simptoma ili komorbiditeta te stupnju funkcionalnog oštećenja.

Potrebno je prepoznati i liječiti sve simptome i poremećaje koje se javljaju u bolesnika s fibromijalgijom kao što su bol, umor, kognitivni poremećaji, smetnje spavanja, ali i poremećaje

raspoloženja te tjeskobu (23). Fibromijalgiju se najbolje liječi integriranjem farmakoloških i nefarmakoloških tretmana uz angažiranje bolesnika kao aktivnih sudionika u liječenju. Ova bolest se može dijagnosticirati i liječiti u sklopu primarne zdravstvene zaštite.

Farmakološka terapija može biti od pomoći u ublažavanju pojedinih simptoma, ali bolesnici rijetko postižu poboljšanje bez shvaćanja važnosti dobrog sna, smanjenja stresa te tjelovježbe (24). Edukacija bolesnika i uključivanje u plan liječenja ključno je u upravljanju ovom bolešću. Trenutna literatura govori da će samo 25% bolesnika iskusiti umjereno poboljšanje simptoma tijekom desetljeća (25). Bolesnicima je potrebno objasniti prirodu poremećaja, planiranu strategiju liječenja i očekivani ishod, sve u svrhu smanjenja anksioznosti koja prati kroničnu bol (26).

Samo tri lijeka, pregabalin (gabapentinoid koji blokira kalcijeve kanale), duloksetin i milnacipran (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina-SNRIs), odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lijekove za korištenje u terapiji. Brojna istraživanja dokazala su veću učinkovitost duloksetina u odnosu na pregabalin u terapiji fibromijalgije. Također, dokazano je da duloksetin značajno smanjuje bol i izraženost simptoma depresije, a milnacipran uz ublažavanje boli doprinosi i smanjenju umora. Međutim, važno je napomenuti da je udio bolesnika koji postižu ublažavanje boli mali i iznosi 10-25% više u usporedbi s placebom. Osim navedenih, u upotrebi su i druge skupine antidepresiva s različitim razinama dokaza o njihovoj učinkovitosti (26 – 28).

Lijekovi koji se često koriste za liječenje periferne boli, poput nesteroidnih upalnih lijekova, opioida i kortikosteroida, nedovoljno su učinkoviti u terapiji fibromijalgije. Opioidima izazvana hiperalgezija razlog je zašto se ta skupina lijekova izbjegava u liječenju ove reumatološke bolesti (24). Smjernice EULAR-a (engl. European Alliance of Associations for Rheumatology) trenutno preporučuju jedino tramadol (slab opioid s blagim djelovanjem SNRI-a), samog ili u kombinaciji s paracetamolom, s učinkom smanjenja boli za 30% (28). Bolesnici s fibromijalgijom u prosjeku koriste dvije vrste lijekova, a nekima je propisano 5 ili više vrsta. Dokazi o učinkovitosti kombinacije lijekova s različitim načinima djelovanja ograničeni su na jedno malo istraživanje koje kombinira pregabalin s duloksetinom (26).

Mogućnosti nefarmakoloških metoda liječenja fibromijalgije različite su i uključuju kognitivnu bihevioralnu terapiju, meditaciju svjesnosti (mindfulness meditation), dijetu, a posebice hipokaloričnu i bezglutensku dijetu te akupunkturu. U jednoj studiji uvedena je agresivna hipokalorična dijeta tijekom 12 do 16 tjedana kako bi se promotrio učinak mršavljenja na raspored boli i somatskih simptoma u ovih bolesnika. Zabilježena su poboljšanja rezultata WPI-a, SSS-a i fibromijalgije te je zanimljivo napomenuti kako je mršavljenje dovelo do smanjenja bolova ne samo u zglobovima, nego i bolova čeljusti, trbuha te prsa podjednako (25).

1.2. HLA regija

HLA regija, koja se nalazi na kraćem kraku šestog kromosoma (odsječak 6p21.3), sadrži sekvence DNA koje kodiraju više od 220 gena, od kojih je veliki broj uključen u regulaciju imunološkog odgovora. Ovaj genski sustav je podijeljen u tri glavne podregije: geni razreda I, razreda II i razreda III . Različite podregije imaju različite funkcije. (29)

HLA B35 je jedna od najvećih skupina B serotipa, trenutno ima 97 poznatih nukleotidnih varijanti i 86 polipeptidnih izoformi. Ova je varijanta osobitoosjetljiva na HIV infekciju. (30) Kompleks antigen HLA B35 aktivira citotoksične T limfocite koji oštećuju folikularne stanice štitnjače, jer te stanice imaju određenu strukturnu sličnost s antigenom povezanim s infekcijom (31).

HLA-B*35 povezan je s povećanim rizikom od razvoja plućne arterijske hipertenzije (PAH, engl. pulmonary arterial hypertension) u bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc, engl. systemic sclerosis). HLA-B*35 inducira disfunkciju endotelnih stanica aktivacijom ER stresa/UPR-a (engl. Endoplasmic reticulum stress/ Unfolded Protein Response) i pojačavanjem upalnog odgovora. Istraživanje pokazuje da HLA-B*35 doprinosi nereguliranoj ekspresiji odabranih gena povezanih sa stresom ER, upalom i proliferacijom u bolesnika s PBMC-om lcSSc (engl. peripheral blood mononuclear cells, limited cutaneous systemic sclerosis), kao i zdravih pojedinaca, čime se podržava patogena uloga HLA-B*35 u razvoju PAH u bolesnika sa sistemskom sklerozom (32-34).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi klinička obilježja fibromijalgije i povezanost s prisutnošću HLA B35 antigena.

Hipoteze su:

1. Učestalost fibromijalgije je veća u HLA B35 pozitivnih bolesnika.
2. Kliničke manifestacije fibromijalgije i broj bolnih točaka se razlikuju ovisno o prisutnosti HLA B35 pozitivnih antigena.
3. Učestalost i vrsta komorbiditeta u bolesnika s fibromijalgijom je povezana s HLA B35 antigenom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je 66 ispitanika, od kojih je 60 žena (91%) i 6 muškaraca (9%). Svi bolesnici se kontroliraju na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanicima je HLA tipizacija učinjena tijekom rutinske dijagnostičke obrade u Zavodu za HLA tipizaciju Kliničkog bolničkog centra Split. HLA tipizacija učinjena je u 55 ispitanika od kojih je 36 (65,45%) bilo HLA B35 pozitivno te 19 (34,55%) HLA B35 negativno. Iz studije je isključeno 10 žena i 1 muškarac jer im nije učinjena HLA tipizacija.

3.2. Mjesto i vrijeme studije

Istraživanje je provedeno na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. srpnja do 15. rujna 2021. godine, a uključilo je bolesnike koji su se liječili i kontrolirali na poliklinici u dnevnoj bolnici Zavoda od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2020. godine.

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci o oboljelima prikupljeni su iz arhiva Klinike za unutarnje bolesti. Uvidom u povijest bolesti zabilježeni su podaci o spolu i dobi ispitanika te pripadajućim komorbiditetima i kroničnoj terapiji. Evidentirani su podaci o prisutnosti ANA protutijela kao i vrijednosti WPI upitnika koji su bolesnici ispunjavali tijekom reumatološkog pregleda, a kojim su dobiveni podaci o broju i lokalizaciji bolnih točaka. Kod ispunjavanja WPI upitnika zamoli se bolesnika da pokaže regije tijela (maksimalno ih ima 19) u kojima je tijekom prethodnog tjedna osjetio bol. Svaka navedena regija dobiva broj 1 pa prema tome ukupan WPI zbroj može iznositi 0-19. SSS ljestvica predstavlja zbroj intenziteta općih somatskih simptoma i kognitivnih poremećaja. Sastoji se od upitnika SSS 2a kojim su prikupljeni podaci o poremećajima koncentracije, spavanja te prisutnosti kroničnog umora te upitnika SSS 2b zabilježena je prisutnost ili odsutnost najčešćih somatskih simptoma povezanih s fibromijalgijom.

Svako od prva tri navedena simptoma boduje se 0-3 (0=bez poteškoća, 1=neznatne ili blage, 3=ozbiljne, kontinuirane, životno uznemiravajuće tijekom posljednjih tjedan dana). Opis generaliziranih somatskih simptoma također se boduje 0-3 (0=bez simptoma, 1=nekoliko simptoma, 2=umjeren broj simptoma, 3=mного simptoma). Konačni SSS zbroj kreće se 0-12. U prilogu se nalaze slike opisanih upitnika.

3.4. Etička načela

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbе o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje rješenjem broj 500-03/21-01/147.

3.5. Statistička obrada podataka

U radu se koriste metode tabelarnog prikazivanja kojima suprezentirana promatrana obilježja zdravlja. Numeričke vrijednosti su prezentirane metodama deskriptivne statistike i to aritmetičkom sredinom te standardnom devijacijom dok je u slučajevima odstupanja razdiobe od normalne korišten medijan i interkvartilni raspon. Normalnost razdiobe prethodno je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevим testom. Prisutnost razlike među promatranim skupinama kod numeričkih se vrijednosti ispitivala T- testom dok se u slučaju kvalitativnih obilježja koristio Hi kvadrat test te Fisherov egzaktni test u slučaju neispunjenja uvjeta za provedbu Hi kvadrat testa. Prisutnost razlike u zastupljenosti ispitana je Z testom razlike u proporcijama za nezavisne uzorke. Analiza je rađena u statističkom softwаreu Statistica 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, SAD). U svim analizama vrijednost $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 55 bolesnika s kliničkom slikom fibromijalgije koji su ispunjavali uključene kriterije. HLA B35 pozitivnih bolesnika je bilo 36, a HLA B35 negativnih bolesnika je bilo 19, odnosno 1,89 puta je bilo više HLA B35 pozitivnih bolesnika. Nije utvrđena značajna razlika s obzirom na HLA B35 ($\chi^2=5,26$; $P=2,627$).

U obje skupine bolesnika je veći broj žena u odnosu na muškarce. Za 1,06 puta je više žena u skupini HLA B35- u odnosu na HLA B35+ skupinu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesnika obzirom na spol među promatranim skupinama ($P=0,430$) (Tablica 1).

Tablica 1. Struktura pacijenata prema spolu

	HLA B35+		HLA B35-		<i>P*</i>
	N	%	N	%	
Ž	32	88,89	18	94,74	0,430
M	4	11,11	1	5,26	

*Fisher egzaktni test

Srednja životna dob promatranih bolesnika je 55,74 godine. Srednja životna dob u HLA B35+ bolesnika bila je 58,50 godina dok je u HLA B35- skupini iznosila 51 godinu. Najmlađi ispitanik imao je 29 godina, a najstariji 75 godina. Srednja vrijednost dobi bolesnika u skupini HLA B35+ je za 7,50 veća od srednje vrijednosti dobi bolesnika u skupini HLA B35-. Nije utvrđena razlika u zastupljenosti bolesnika obzirom na dob među promatranim skupinama ($t=1,71$; $P=0,092$) (Tablica 2).

Tablica 2. Struktura pacijenata prema dobi

Dob	N	Medijan	IQR	T	P
HLA B35+	36	58,50	(50,00- 67,00)	1,71	0,092
HLA B35-	19	51,00	(42,00- 62,00)		

*T-test

Učestalost artritisa je 2,02 puta češća u skupini bolesnika koji su HLA B35+ u odnosu na skupinu bolesnika koji su HLA B35-. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti artritisa među promatranim skupinama ($P=0,023$). U skupini s HLA B35+ 7 od 36 bolesnika ima dijagnosticiranu sistemsku bolest veziva, dok u skupini HLA B35- niti jedan bolesnik nema dijagnosticiranu sistemsku bolest veziva te je utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesnika sa sistemskom bolesti veziva među promatranim skupinama ($P=0,040$). Psorijaza je 7,57 puta učestalija u skupini bolesnika s HLA B35- u odnosu na bolesnike koji su HLA B35+. Utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesnika s dijagnosticiranom psorijazom među promatranim skupinama ($P=0,025$). Također je 3,79 puta veći broj bolesnika s hipotireozom u HLA B35- skupini u odnosu na HLA B35+ skupinu bolesnika. Utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesnika s hipotireozom među promatranim skupinama ($P=0,027$) (Tablica 3).

Tablica 3. Pridružene bolesti

	HLA B35+		HLA B35-		P
	N	%	N	%	
ARTRITIS	23	63,89	6	31,58	0,023
ARTROZE,ARTRALGIJE,ARTROPATIJE	11	30,56	4	21,05	0,541
AKSIJALNE BOLESTI	12	33,33	11	57,89	0,079
SISTEMSKE BOLESTI VEZIVA	7	19,44	0	0,00	0,040
PSORIJAZA	1	2,78	4	21,05	0,025
HIPERTENZIJA	4	11,11	1	5,26	0,474
HIPOTIREOZA	3	8,33	6	31,58	0,027
OSTALO	22	61,11	12	63,16	0,920

*Z test razlike u proporcijama dva nezavisna skupa

U obje promatrane skupine kod najvećeg broja bolesnika prisutnost antinuklearnog antitijela (ANA) nije analizirana. Među testiranim bolesnicima 1,31 puta ih je više s negativnom ANA-om u skupini s HLA B35- u odnosu na HLA B35+ skupinu, dok je 2,18 puta više bolesnika s pozitivnom ANA-om u skupini s HLA B35+ u odnosu na HLA B35- skupinu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesnika obzirom na analizu među promatranim skupinama (P=0,395) (Tablica 4).

Tablica 4. Analiza prisutnosti antinuklearnog antitijela

	HLA B35+		HLA B35-		P*
	N	%	N	%	
Negativna	7	21,21	5	27,78	0,395
Pozitivna	4	12,12	1	5,56	
nije analizirana	22	66,67	12	66,67	

*Fisher egzaktni test na grupi pacijenata kod kojih je analizirana ANA

Srednji broj bolnih točaka (BT) HLA B35- bolesnika je za 3 bolne točke veći u odnosu na broj bolnih točaka u B35+ bolesnika te nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ($Z=1,12$; $P=0,263$) (Tablica 5).

Tablica 5. Broj bolnih točaka među promatranim skupinama

	N	Medijan	IQR	Z	P
B35+	36	5,00	(2,00-11,50)	1,12	0,263
B35-	19	8,00	(5,00-12,00)		

*Mann-Whitney U test

U najvećeg broja HLAB35+ bolesnika najčešća bolna točka su proksimalni udovi ($n=21$; 55,88%) (Tablica 6).

Tablica 6. Bolne točke u HLA B35+ bolesnika

	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
BT- leđa cervikalno	20	58,82	14	41,18	2	5,56				
BT-leđa torakalno	18	52,94	18	52,94						
BT- leđa lumbalno	16	47,06	20	58,82						
prsni koš-prednja strana	24	70,59	10	29,41	2	5,88				
rameni obruč	16	47,06	6	17,65	14	41,18				
zdjelični obruč	23	67,65	2	5,88	11	32,35				
BT-proksimalni udovi	15	44,12	2	5,88	7	20,59	2	5,88	10	29,41
BT-distalni udovi	17	50,00	5	14,71	4	11,76	1	2,94	9	26,47

U najvećeg broja HLA B35- bolesnika najčešća bolna točka su distalni udovi (n=14; 73,68%) (Tablica 7).

Tablica 7. Bolne točke u HLAB35- bolesnika

	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
BT- leđa cervikalno	6	31,58	13	68,42						
BT-leđa torakalno	9	47,37	10	52,63						
BT- leđa lumbalno	7	36,84	12	63,16						
prsni koš-prednja strana	7	36,84	10	52,63	2	10,53				
rameni obruč	9	47,37	2	10,53	8	42,11				
zdjelični obruč	8	42,11	1	5,26	10	52,63				
BT-proksimalni udovi	8	42,11	0	0,00	7	36,84	1	5,26	3	15,79
BT-distalni udovi	5	26,32	0	0,00	8	42,11	2	10,53	4	21,05

U HLA B35- skupini je 1,50 puta više bolesnika s tegobama koncentracije u odnosu na broj bolesnika u drugoj promatranoj skupini, dok je za 1,19 puta više bolesnika s tegobama spavanja u skupini HLA B35- u odnosu na drugu promatranu skupinu. U skupini HLA B35- bolesnika je 1,22 puta više onih s kroničnim umorom u odnosu na drugu promatranu skupinu. Nije utvrđena razlika u zastupljenosti bolesnika s navedenim poremećajima među promatranim skupinama (Tablica 8).

Tablica 8. Učestalost poremećaja koncentracije, spavanja i umora

		HLA B35+		HLA B35-		P
		N	%	N	%	
poremećji koncentracije	Da	19	52,78	15	78,95	0,057*
	Ne	17	47,22	4	21,05	
poremećaji spavanja	Da	27	75,00	17	89,47	0,180**
	Ne	9	25,00	2	10,53	
kronični umor	Da	28	77,78	18	94,74	0,105 **
	Ne	8	22,22	1	5,26	

* χ^2 test

**Fisher egzaktni test

Blagi poremećaji koncentracije, spavanja i kroničnog umora učestaliji su u HLA B35+ bolesnika, dok su srednji i značajno teži poremećaji učestaliji u HLA B35- bolesnika. Utvrđena je statistički značajna razlika u intezitetu poremećaja koncentracije ($Z=2,39$; $P=0,017$), poremećaja spavanja ($Z=2,37$; $P=0,018$) te kroničnog umora ($Z=2,18$; $P=0,029$) među promatranim skupinama (Tablica 9).

Tablica 9. Intezitet poremećaja koncentracije, spavanja i umora

		HLA B35+		HLA B35-		Z	P*
		N	%	N	%		
poremećaj koncentracije	blagi	12	63,16	6	40,00	2,39	0,017
	srednje teški	6	31,58	6	40,00		
	značajni	1	5,26	3	20,00		
poremećaj spavanja	blagi	10	37,04	2	11,76	2,37	0,018
	srednje teški	13	48,15	9	52,94		
	značajni	4	14,81	6	35,29		
kronični umor	blag	10	35,71	2	11,11	2,18	0,029
	srednje težak	14	50,00	13	72,22		
	značajan	4	14,29	3	16,67		

*Mann-Whitney U test

Sindrom suhoće i umor najčešći su simptomi u HLA B35+ bolesnika, no nije utvrđena značajna razlika u zastupljenosti sindroma suhoće i umora u odnosu na zastupljenost mialgije i slabosti mišića ($P=0,617$) kao niti u odnosu na zastupljenost nesanice ($P=0,147$) (Tablica 10).

Tablica 10. Učestalost simptoma u bolesnika s HLA B35+

	HLA B35+			
	Da		ne	
	N	%	N	%
sindrom suhoće	25	69,44	11	30,56
Umor	25	69,44	11	30,56
mialgija	23	63,89	13	36,11
slabost mišića	23	63,89	13	36,11
nesanica	19	52,78	17	47,22

U HLA B35- bolesnika najčešći simptomi su mialgija, slabost mišića i umor, te je utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na zastupljenost nervoze (P=0,048), kao i u odnosu na zastupljenost problema koncentracije (P=0,004) (Tablica 11).

Tablica 11. Učestalost simptoma u skupini pacijenata s HLA B35-

	HLA B35-			
	da		Ne	
	N	%	N	%
mialgija	18	94,74	1	5,26
slabost mišića	18	94,74	1	5,26
Umor	18	94,74	1	5,26
nervozna	15	78,95	4	21,05
problemi koncentracije	13	68,42	6	31,58

Utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti mialgije među bolesnicima s HLA B35+ i HLA B35-, naime učestalija je u HLA B35- bolesnika (P=0,0125) (Tablica 12).

Tablica 12. Učestalost pojedinih simptoma u obje skupine bolesnika

	HLA B35+				HLA B35-				□2/fisher	P
	da		Ne		da		Ne			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
glavobolja	15	41,67	21	58,33	10	52,63	9	47,37	0,60	0,437
febrilitet	3	8,33	33	91,67	3	15,79	16	84,21		0,338
anksioznost	13	36,11	23	63,89	15	78,95	4	21,05	9,13	0,003
zamućen vid	13	36,11	23	63,89	6	31,58	13	68,42	0,11	0,737
sindrom suhoće	25	69,44	11	30,56	12	63,16	7	36,84	0,22	0,637
ranice sluznica	2	5,56	34	94,44	2	10,53	17	89,47		0,430
gubitak osjeta	5	13,89	31	86,11	3	15,79	16	84,21		0,571
vrtočlavlja	7	19,44	29	80,56	7	36,84	12	63,16		0,140
Tinitus	10	27,78	26	72,22	10	52,63	9	47,37	3,32	0,068
nesanica	19	52,78	17	47,22	10	52,63	9	47,37	<0,001	0,992
problemi koncentracije	16	44,44	20	55,56	13	68,42	6	31,58	2,87	0,090
depresija	5	13,89	31	86,11	7	36,84	12	63,16		0,055
epi napad	0	0,00	36	100,00	0	0,00	19	100,00	<0,01	>0,999
parestezije	15	41,67	21	58,33	7	36,84	12	63,16	0,12	0,728
svrbež kože	7	19,44	29	80,56	9	47,37	10	52,63	4,70	0,030
Osip	7	19,44	29	80,56	2	10,53	17	89,47		0,330
fotosenzitivnost	10	27,78	26	72,22	7	36,84	12	63,16	0,48	0,489
raynaud fenomen	7	19,44	29	80,56	2	10,53	17	89,47		0,330
ispadanje kose	8	22,22	28	77,78	4	21,05	15	78,95		0,603
vrućina/preznojavanje	0	0,00	36	100,00	0	0,00	19	100,00	<0,01	>0,999
kratkoća daha	11	30,56	25	69,44	12	63,16	7	36,84	5,43	0,020
mialgija	23	63,89	13	36,11	18	94,74	1	5,26		0,011
slabost mišića	23	63,89	13	36,11	18	94,74	1	5,26		0,011
Umor	25	69,44	11	30,56	18	94,74	1	5,26		0,029
gubitak apetita	3	8,33	33	91,67	3	15,79	16	84,21		0,338
grčevi u trbuhu	9	25,00	27	75,00	7	36,84	12	63,16	0,85	0,358
iritabilni kolon	6	16,67	30	83,33	9	47,37	10	52,63	5,91	0,015
Proljev	2	5,56	34	94,44	3	15,79	16	84,21		0,219
opstipacija	6	16,67	30	83,33	5	26,32	14	73,68		0,305
bolovi u mjehuru	1	2,78	35	97,22	3	15,79	16	84,21		0,114

Srednja vrijednost ukupnog zbroja WPI, SSa i SSb u skupini HLA B35 pozitivnih bolesnika iznosila je 11,64, dok je u skupini HLA B35 bolesnika bila 15,21. Srednja vrijednost ukupnog zbroja WPI, SSa, SSb je za 3,57 veća u HLA B35- skupini u odnosu na HLA B35+ ispitanike te je utvrđena statistički značajna razlika između skupina (P=0,044).

Srednja vrijednost WPI je za 1,44 puta veća u bolesnika koji su HLA B35- u odnosu na HLA B35+ bolesnike, dok je srednja vrijednost SSa veća za 1,87 boda, te srednja vrijednost SSb za 0,30 bodova u HLA B35- bolesnika u odnosu na HLA B35+ bolesnike. Utvrđena je statistički značajna razlika u razini SSa i SSb među promatranim skupinama (Tablica 13).

Tablica 13. Vrijednosti WPI, SSa i SSb

	HLA B35+		HLA B35-		t	P
	prosjeak	SD	prosjeak	SD		
WPI	6,72	5,34	8,16	4,60	-0,99	0,163
SSa	3,50	2,46	5,37	2,11	-2,81	0,003
SSb	1,44	0,61	1,74	0,45	-1,84	0,035

*T-test

Uzimajući vrijednost 6,50 kao graničnu vrijednost WPI te vrijednost 4,50 kao graničnu vrijednost SSa i SSb bolesnici se dijele u dvije skupine (Tablica 14).

Tablica 14. Ukupne vrijednosti WPI, SSa, SSb

	HLA B35+				HLA B35-			
	≥ 7 (WPI) ili ≥ 5 (SSS)		≤ 7 ili ≤ 5		≥ 7 ili ≥ 5		≤ 7 ili ≤ 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%
WPI	15	41,67	21	58,33	14	73,68	5	26,316
Ssa	15	41,67	21	58,33	13	68,42	6	31,579
SSb	0	0,00	36	100,00	0	0,00	19	100,000

U skupini HLA B35 pozitivnih bolesnika terapiju duloxetinom su uzimala 4 od 36 (11,11%) bolesnika, dok se u skupini HLA B35 negativnih bolesnika uzimala u 6 od 19 (31,58%) bolesnika. Terapija duloxetinom je učestalija u HLA B35- skupini u odnosu na HLA B35+ ispitanike, međutim nije utvrđena statistički značajna razlika ($P=0,082$).

U skupini HLA B35 pozitivnih bolesnika analgetike su uzimala 3 od 36 (8,33%) bolesnika, a u skupini HLA B35 negativnih analgetike su uzimala 4 od 19 (21,05%) bolesnika. Terapija analgeticima je učestalija u HLA B35- bolesnika u odnosu na HLA B35+ bolesnike. Nije utvrđena statistički značajna razlika ($P=0,199$).

Među bolesnicima skupine HLA B35+ najčešći lijek u kroničnoj terapiji je ibuprofen koji je koristilo 14 bolesnika (38,89%) te je učestaliji u odnosu na etorikoksib, prednison, hidroksiklorokin ($P=0,007$). Dok se učestalost korištenja lijekova sulfosalazina i pantoprazola u odnosu na ibuprofen nije statistički značajno razlikovala ($P=0,206 / 0,069$) (Tablica 15).

Tablica 15. Primjena ostalih lijekova kod HLA B35+ bolesnika

	N	%	P
ibuprofen	14	38,89	
sulfosalazin	9	25,00	0,206
pantoprazol	7	19,44	0,069
etorikoksib	4	11,11	
prednison	4	11,11	0,007
hidroksiklorokin	4	11,11	

Među HLA B35- bolesnicima najčešće korišten lijek u kroničnoj terapiji je ibuprofen (n=8; 42,11%) te je utvrđeno statistički značajno učestalije korištenje u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu (ASK) (P=0,027), dok se učestalost korištenja sulfosalazina i levotiroksina nije značajnije razlikovala (P=0,074), kao niti učestalost korištenja etorikoksiba (P=0,305) (Tablica 16).

Tablica 16. Primjena ostalih lijekova HLA B35- bolesnika

	N	%	P
ibuprofen	8	42,11	
etorikoksib	5	26,32	0,305
levotiroksin	3	15,79	0,074
sulfosalazin	3	15,79	
ASK	2	10,53	0,027

U obje skupine najčešće se koristi ibuprofen, a među bolesnicima nije utvrđena statistički značajna razlika ($P=0,817$).

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju uspoređena su obilježja i simptomi fibromijalgije u HLA B35 negativnih i HLA B35 pozitivnih bolesnika. Iako je učestalost fibromijalgije bila brojčano veća u HLA B35 pozitivnih bolesnika, nije bila statistički značajna. S druge strane, učestalost težih simptoma fibromijalgije je veća u HLA B35- bolesnika. Također, broj bolnih točaka je veći u HLA B35 negativnih bolesnika, veći je ukupni zbroj (WPI+ SSS) fibromijalgije te veći intenzitet poremećaja koncentracije, spavanja te umora nego u HLA B35 pozitivnih bolesnika. Pojavnost ANA protutijela je dvostruko češća u HLA B35 pozitivnih bolesnika u odnosu na HLA B35 negativne bolesnike s fibromijalgijom.

Prema našim podacima, bolest je češća u žena pedesetih godina. Epidemiološke studije naglašavaju omjer muškaraca i žena od 1:3 (slično omjeru prisutnom kod drugih kroničnih bolnih bolesti) što je sukladno našim rezultatima iako je omjer u naših bolesnika veći (35). Iako se može javiti i u dječjoj dobi, prevalencija fibromijalgije je najniža u dobnoj skupini od 18 do 29 godina (0,76%), a raste na 2,41% u dobnoj skupini od 50 do 59 godina.

Uvidom u dostupnu literaturu ovo je prvo istraživanje povezanosti fibromijalgije i njenih kliničkih obilježja s HLA B35 antigenom. Podatci iz britanskog registra ankilozantnog spondilitisa (*engl. British Society of Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis* -BSRBR-AS) su pokazali da je veća učestalost fibromijalgije u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u HLA B27 pozitivnih bolesnika u odnosu na HLA B27 negativne bolesnike (36). To bi moglo implicirati da je u ovih bolesnika HLA B27 antigen rizični čimbenik nastanka fibromijalgije. Nadalje, čini se da je fibromijalgija češća u osoba s Behcetovom bolešću u odnosu na opću populaciju čija prevalencija se kreće od 1.7% do 6.4%. Turska grupa autora je pokazala prevalenciju fibromijalgije 29,2% u žena s Behcetovom bolešću, a učestalost HLA B51 je bila znatno veća u onih bolesnica koje su imale i fibromijalgiju (37). Ova istraživanja su se bavila specifičnim bolestima te povezanošću fibromijalgije s HLA antigenima u okviru navedenih bolesti. No, studije koje su prije tridesetak godina sustavno istraživale primarnu fibromijalgiju i HLA sustav nisu utvrdile njihovu jasnu povezanost (38,39).

Fibromialgija je sindrom sa čitavim spektrom simptoma koji uključuju generaliziranu kroničnu bol, veliki umor, poremećaj sna, promjenu raspoloženja te pogoršanje kvalitete života i svakodnevne funkcije. Bol je najistaknutiji simptom i opisuje se kao duboka bol u mišićima s peckanjem, trncima, kao intenzivna, trajna bol po cijelom tijelu. Istovremeno se često javljaju umor, oslabljena spoznaja i poteškoće sa spavanjem.

Bolesnici s fibromialgijom imaju slabije kognitivne sposobnosti u usporedbi s kontrolnom skupinom iste dobi (40). U našem istraživanju najučestaliji simptomi u HLA B35 pozitivnih bolesnika bili su umor, suhoća sluznica, mialgija, slabost mišića te nesanica. Umor i suhoća sluznica su bili prisutni u 25 bolesnika i spadaju u najčešće simptome u naših bolesnika. Među HLA B35 negativnim bolesnicima najčešći simptomi su bili mialgija, slabost mišića te umor. Mialgija, slabost mišića i umor su bili prisutni u 18 promatranih bolesnika.

Fibromijalgija je često pridružena upalnim reumatskim bolestima. Prevalencija fibromijalgije u bolesnika s reumatoidnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom (PsA) znatno je veća nego među općom populacijom. Zbirna procjena prevalencije kreće se od 18-24% u RA, 14-16% u axSpA i 18% u PsA. No, procjenu prevalencije treba tumačiti s oprezom jer kriteriji za fibromijalgiju nisu validirani za uporabu u bolesnika s upalnim artritisom. U naših bolesnika učestalost zglobnih poremećaja u bolesnika s fibromijalgijom se kreće od 21 do 64% ovisno o tipu zglobnih promjena i prisutstvu HLA B35 antigena. Najveća je učestalost artritisa (64%) s fibromijalgijom što je očekivano budući da je poznato da je HLA B35 antigen povezan s određenim oblicima artritisa. No iznenađuje veća učestalost aksijalne bolesti u HLA B35 negativnih bolesnika u odnosu na HLA B35 pozitivne bolesnike posebice ako uzmemo u obzir da je ovaj antigen povezan s bolešću kralježnice.

Prema istraživanju Azeveda i suradnika uočena je prevalencija fibromijalgije od 15% među pacijentima s ankilozantnim spondilitisom. Bila je zastupljenija u žena (3,8: 1) što je u skladu s našim istraživanjem u kojem je odnos žena i muškaraca bio-1:8-18. U većine bolesnika (80,4%) je HLA-B27 bio pozitivan što je očekivano budući da se radilo o bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom (41). Meta analiza škotske grupe autora je također potvrdila prevalenciju fibromijalgije oko 16% s tim da je varirala ovisno o tipu bolesti od 11-20 %. Sveukupno, oko 1 od 6 bolesnika s axSpA također ispunjava kriterije za fibromijalgiju (42). Razlike u prevalenciji pojedinih oblika artritisa između literaturnih podataka i našeg istraživanja je posljedica dizajna istraživanja. U navedenim istraživanjima je u bolesnika s artritisa analizirana učestalost fibromijalgije, dok je u našem istraživanju u bolesnika s fibromijalgijom analizirana učestalost popratnih stanja ovisno o prisutnosti HLA B35 antigena.

U 2016. godini napravljena je revizija kriterija fibromijalgije iz 2010. i 2011. godine na temelju kriterija generalizirane boli. Kriteriji uključuju generaliziranu bol prisutnu u najmanje 4 do 5 regija, simptome prisutne na sličnoj razini najmanje 3 mjeseca te $WPI \geq 7$ i $SSS \geq 5$ ili $WPI 4-6$, a $SSS \geq 9$ (43). Srednja vrijednost ukupnog zbroja WPI, Ssa te SSb je u ovom istraživanju za 3,57 veća u HLA B35 negativnih bolesnika u odnosu na HLA B35 pozitivne bolesnike.

U terapiji fibromijalgije lijek duloksetin je u više ispitivanja s placebom pokazao da poboljšava bol te simptome depresije, međutim nije bilo utjecaja na razinu umora, a utjecaj na poremećaje sna nije pokazan (44). U našem istraživanju HLA B35 negativni bolesnici učestalije su uzimali u terapiji duloksetin u odnosu na drugu skupinu bolesnika. Također, spomenuta prva skupina bolesnika učestalije je u terapiji uzimala analgetike. Učestalije uzimanje duloksetina i antireumatika u ove skupine bolesnika je očekivano budući da je utvrđeno da je klinička slika fibromijalgije u njih bila teža, odnosno bila je veća učestalost težih simptoma i veći broj bolnih točaka.

Iako je ova studija donijela neka saznanja o kliničkim obilježjima fibromijalgije te ovisnost tih obilježja o prisutnosti HLA B35 alela, važno je naglasiti njena ograničenja. Radi se o istraživanju provedenom u jednom centru, a mali broj bolesnika uključenih u istraživanje nedostatan je za veće usporedbe. Dodatno, podaci su dobiveni pregledom medicinske dokumentacije koja je nepotpuna, a razmatrani anamnestički podaci potencijalno su nepouzdana. Nadalje, od ukupno 66 promatranih bolesnika, njih 55 napravilo je HLA tipizaciju te su samo ti bolesnici i razmatrani u ovom istraživanju. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnio utjecaj te povezanost fibromijalgije s HLA B35 alelom.

6. ZAKLJUČCI

1. Učestalost fibromijalgije u HLA B35 pozitivnih bolesnika brojčano je veća u odnosu na HLA B35 negativne bolesnike, no bez statističke značajnosti.

2. Najčešći simptomi fibromijalgije u HLA B35 pozitivnih bolesnika su umor i sindrom suhoće.

3. Najčešći simptomi fibromijalgije kod HLA B35 negativnih bolesnika su slabost mišića, mijalgija te umor.

4. U HLA B35 pozitivnih bolesnika veća je učestalost artritisa u odnosu na HLA B35 negativne bolesnike. Najveći broj takvih bolesnika ima bolne proksimalne udove s blagim poremećajima koncentracije, spavanja i umora.

5. U HLA B35 negativnih bolesnika veća je učestalost hipotireoze, sistemske bolesti veziva te psorijaze u odnosu na HLA B35 pozitivne bolesnike. Najveći broj takvih bolesnika ima bolne distalne udove te se u njih javljaju značajni poremećaji koncentracije, spavanja i umora.

6. Teža klinička obilježja i veći ukupan skor fibromijalgije (WPI+SSS) su imali HLA B35 negativni bolesnici.

7. LITERATURA

1. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2020;172:ITC33-ITC48.
2. Clauw DJ, D'Arcy Y, Gebke K, Semel D, Pauer L, Jones KD. Normalizing fibromyalgia as a chronic illness. *Postgrad Med.* 2018;130:9-18.
3. Buskila D. Pediatric fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:253-61.
4. Zemel L, Blier PR. Juvenile Fibromyalgia: A primary pain, or pain processing, disorder. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:231-41.
5. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:680-92.
6. Kaliterna DM, Božić I. [FIBROMYALGIA: IS IT A RHEUMATIC DISEASE?]. *Reumatizam.* 2016;63:27-30.
7. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:362-8.
8. Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand.* 2016;31(5):51-63.
9. Winkelmann A, Perrot S, Schaefer C, Ryan K, Chandran A, Sadosky A i sur. Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9:125-36.
10. McCarberg BH. Clinical overview of fibromyalgia. *Am J Ther.* 2012;19:357-68.
11. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:645-60.
12. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med.* 2009;122:S3-S13.
13. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jul 19;7:518-27.
14. Hawkins RA. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113:680-9.
15. Laroche F. Fibromyalgie [Fibromyalgia]. *Rev Prat.* 2019;69:649-51.
16. Arthritis foundation. Fibro fog [Internet]. 2021. [citirano 1. listopada 2021.]. Dostupno na: <https://www.arthritis.org/diseases/more-about/fibro-fog>
17. Longley K. Fibromyalgia: aetiology, diagnosis, symptoms and management. *Br J Nurs.* 2006;15:729-33.
18. Vincent A, Whipple MO, Rhudy LM. Fibromyalgia Flares: A qualitative analysis. *Pain Med.* 2016;17:463-8.
19. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P i sur. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:600-10.

20. Gota CE. What you can do for your fibromyalgia patient. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:367-76.
21. Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med*. 2011;43:495-502.
22. Häuser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012;64:194-205.
23. Arnold LM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33:375-408.
24. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1547-55.
25. Aman MM, Jason Yong R, Kaye AD, Urman RD. Evidence-Based Non-Pharmacological Therapies for Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:33.
26. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127:47-56.
27. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Di Franco M, Sarzi-Puttini P. One year in review 2020: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;123:3-8.
28. Tzadok R, Ablin JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2020;2020:6541798.
29. Hadžiselimović R., Pojskić N. Uvod u humanu imunogenetiku. Drugo izdanje. Sarajevo: Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju (INGEB); 2005. ISBN 9958-9344-3-4.
30. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA i sur. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75:291-455.
31. Medscape. What is the role of human leukocyte antigen (HLA-B35) in the etiology subacute thyroiditis? [Internet]. 2021.[citirano 3. listopada 2021.]. Dostupno na: <https://www.medscape.com/answers/125648-156272/what-is-the-role-of-human-leukocyte-antigen-hla-b35-in-the-etiology-subacute-thyroiditis>
32. Habegger de Sorrentino A, Pardo R, Marinic K, Duarte SC, Lotero C. KIR-HLA class I and pulmonary tuberculosis in the Amerindian population in Chaco, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:565-9.
33. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ i sur. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*. 1999;283:1748-52.
34. Lenna S, Chrobak I, Farina GA, Rodriguez-Pascual F, Lamas S, Lafyatis R i sur. HLA-B35 and dsRNA induce endothelin-1 via activation of ATF4 in human microvascular endothelial cells. *PLoS One*. 2013;8:e56123.

35. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH i sur. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;130:186-193.
36. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S i sur. Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2144-50.
37. Ayar K, MetİN Ökmen B, Altan L, Kösegİl ÖztÜrk E. The Frequency of Fibromyalgia and its Relationship With Disease Activity in Female Patients With Behçet's Disease: A Cross Sectional Study. *Arch Rheumatol*. 2020;35:401-8.
38. Hørven S, Stiles TC, Holst A, Moen T. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:1269-70.
39. Biasi G, Fioravanti A, Galeazzi M, Marcolongo R. Absence of correlation between HLA antigens and fibromyalgia syndrome in Italian patients *Ann Ital Med Int* 1994;9:228-30.
40. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:513-27.
41. Azevedo VF, Paiva Edos S, Felipe LR, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:646-50.
42. Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2020;40:1581-91.
43. Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci*. 2020;23;21:7877.
44. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:25.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja fibromijalgije i njenu učestalost ovisno o prisutnosti HLA B35 antigena.

Ispitanici i postupci: U ovo istraživanje uključeno je 66 ispitanika starijih od 18 godina. Ispitanicima je HLA tipizacija učinjena tijekom rutinske dijagnostičke obrade u Zavodu za tipizaciju tkiva Kliničkog bolničkog centra Split. HLA tipizacija učinjena je u 55 ispitanika od kojih je 36 (65,45%) bilo HLA B35 pozitivno te 19 (34,55%) HLA B35 negativno. Podaci o oboljelima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika liječenih i kontroliranih u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Analizirani su podaci o spolu i dobi ispitanika te pridruženim komorbiditetima i kroničnoj terapiji. Bolesnici su tijekom rutinskog pregleda ispunjavali WPI upitnik kojim su dobiveni podaci o broju i lokalizaciji bolnih točaka. Također su ispunjavali upitnik SSS 2a kojim su skupljeni podaci o poremećajima koncentracije, spavanja te o prisutnosti kroničnog umora, a upitnikom SSS 2b zabilježena je prisutnost ili odsutnost najčešćih somatskih simptoma povezanih s fibromijalgijom.

Rezultati: Istraživanje je uključivalo 60 žena i 6 muškaraca te je srednja životna dob HLA B35+ bolesnika bila je 58,50 godina dok je u drugoj skupini iznosila 51 godinu. U obje promatrane skupine zabilježen je veći broj žena u odnosu na muškarce. U bolesnika koji su HLA B35 pozitivni utvrđena je veća učestalost artritisa, a HLA B35 negativni bolesnici su imali veću učestalost sistemske bolesti veziva, psorijaze te hipotireoze. Srednji broj bolnih točaka u HLA B35- bolesnika je veća za 3 bolne točke u odnosu na drugu skupinu. Veća je učestalost i intenzitet poremećaja spavanja, koncentracije te umora u HLA B35- bolesnika. Najčešći simptom u obje skupine bolesnika je mialgija sa značajno učestalijom zastupljenošću u HLA B35 negativnih bolesnika. Najčešće korišten lijek u obje skupine bolesnika bio je ibuprofen.

Zaključci: Učestalost fibromijalgije u HLA B35 pozitivnih bolesnika brojčano je veća u odnosu na HLA B35 negativne bolesnike, no bez statističke značajnosti. Teža klinička obilježja i veći ukupan skor (WPI+SSS) su imali HLA B35 negativni bolesnici. Najčešći simptom u obje skupine bolesnika je mialgija, najzastupljeniji komorbiditeti su zglobni poremećaji.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Association of fibromyalgia with the HLAB35 allele

Objectives: The aim of this study was to determine the clinical features of fibromyalgia and its frequency depending on the presence of HLA B35 antigen.

Subjects and methods: This study included 66 respondents older than 18 years. Subjects underwent HLA typing during routine diagnostic processing at the Department of Tissue Typing of the Clinical Hospital Center Split. HLA typing was performed in 55 subjects, of which 36 (65.45%) were HLA B35 positive and 19 (34.55%) HLA B35 negative. Data on patients were collected from the medical records of patients treated and controlled at the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of the Clinical Hospital Center Split. Data on gender and age of subjects and associated comorbidities and chronic therapy were analyzed. During the routine examination, patients completed a WPI questionnaire to obtain data on the number and location of pain points. They also completed the SSS 2a questionnaire, which collected data on concentration disorders, sleep disorders and the presence of chronic fatigue, and the SSS 2b questionnaire recorded the presence or absence of the most common somatic symptoms associated with fibromyalgia.

Results: The study included 60 women and 6 men and the mean life expectancy of HLA B35 + patients was 58.50 years while in the second group it was 51 years. In both groups, a higher number of women than men was recorded. Patients who were HLA B35 positive had a higher incidence of arthritis, and HLA B35 negative patients had a higher incidence of systemic connective tissue disease, psoriasis, and hypothyroidism. The mean number of pain points in HLA B35- patients was 3 pain points higher than in the second group. The frequency and intensity of sleep disorders, concentration and fatigue are higher in HLA B35 patients. The most common symptom in both groups of patients is myalgia with a significantly higher prevalence in HLA B35 negative patients. The most commonly used drug in both groups of patients was ibuprofen.

Conclusions: The incidence of fibromyalgia in HLA B35 positive patients is numerically higher compared to HLA B35 negative patients, but without statistical significance. HLA B35 negative patients had more severe clinical features and a higher overall score (WPI + SSS). The most common symptom in both groups of patients is myalgia, the most common comorbidities are joint disorders.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Kristina Bakota

Datum i mjesto rođenja: 7. srpnja 1995., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Težački put 9, Split

Mobitel: 097 726 2748

E-mail: kristina.bakota0707@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola „Mejaši“ , Split

2002. – 2012. International Language School Pappagallo

2010. – 2014. IV.gimnazija „Marko Marulić“ , Split

2014. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

JEZICI

engleski – položen ispit Cambridge FCE (B2)

talijanski – napredno

švedski – osnovno

OSTALO

vozačka dozvola B kategorije

rad na punktu za cijepljenje tijekom pandemije COVID-19

11. PRILOZI

Novi klinički kriteriji za fibromialgiju 1.dio

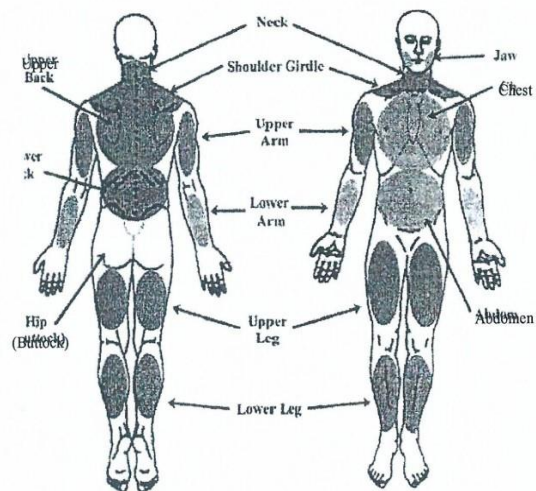
Za odgovoriti na sljedeća pitanja bolesnik treba uzeti u obzir:

- kako se osjećao posljednji tjedan,
- kako se osjećao za vrijeme uzimanja trenutne terapije
- isključiti bol ili simptome koji su posljedice neke druge poznate bolesti artritisa, lupusa, Sjogrena itd.

Provjerite područja tijela u kojima ste osjećali bol u proteklom tjednu.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> rameni obruč lijevo | <input type="checkbox"/> potkoljenica lijevo |
| <input type="checkbox"/> rameni obruč desno | <input type="checkbox"/> potkoljenica desno |
| <input type="checkbox"/> nadlaktica lijevo | <input type="checkbox"/> vilica lijevo |
| <input type="checkbox"/> nadlaktica desno | <input type="checkbox"/> vilica desno |
| <input type="checkbox"/> podlaktica lijevo | <input type="checkbox"/> prsni koš |
| <input type="checkbox"/> podlaktica desno | <input type="checkbox"/> trbuh |
| <input type="checkbox"/> kuk(stražnjica)lijevo | <input type="checkbox"/> vrat |
| <input type="checkbox"/> kuk(stražnjica)desno | <input type="checkbox"/> gornji dio leđa |
| <input type="checkbox"/> natkoljenica lijevo | <input type="checkbox"/> donji dio leđa |
| <input type="checkbox"/> natkoljenica desno | <input type="checkbox"/> ništa od navedenih područja |

Određivanje indeksa rasprostranjenosti boli (IRB)
IRB rezultat iz 1. dijela iznosi od 0-19 .



Stražnja strana

Prednja strana

Izračunajte po, gore navedinim, broj bolnih područja i unesite broj Indeksa rasprostranjenosti boli(IRB) _____

Ocjena ozbiljnosti simptoma – 2a. dio

Zaokružiti stupanj težine simptoma u proteklih tjedan dana.

- | Umor | Umor nakon buđenja | Spoznajni simptomi |
|---|--|---|
| <input type="radio"/> 0 = nema tegoba | <input type="radio"/> 0 = nema tegoba | <input type="radio"/> 0 = nema tegoba |
| <input type="radio"/> 1 = neznatne ili blage tegobe: općenito blagi umor ili povremen | <input checked="" type="radio"/> 1 = neznatne ili blage tegobe; općenito blage ili povremene | <input type="radio"/> 1 = neznatne ili blage tegobe: općenito blage ili povremene |
| <input checked="" type="radio"/> 2 = umjeren: značajne tegobe : često prisutni umor i/ili umjerene jačine | <input type="radio"/> 2 = umjerene; značajne tegobe: često prisutne i/ili umjerene jačine | <input checked="" type="radio"/> 2 = umjereni: značajne tegobe : često prisutne i/ili umjerene jačine |
| <input type="radio"/> 3 = težak: prožimajući umor, stalan, ometa kvalitetu života | <input type="radio"/> 3 = težak: prožimajući, trajan, ometa kvalitetu života | <input type="radio"/> 3 = teške, prožimajuće, trajne. ometa kvalitetu života |

Izračunajte svoj zbroj za 2a. (ne broj oznaka) i unesite ovdje _____

Ocjena ozbiljnosti simptoma - 2b. dio

Zaokružite dole navedene druge simptome koje ste imali u proteklih tjedan dana.

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> bol u mišićima | <input type="checkbox"/> nervoza | <input type="checkbox"/> gubitak/promjenjen okus |
| <input type="checkbox"/> sindrom iritabilnih crijeva | <input checked="" type="checkbox"/> bol u prsima | <input type="checkbox"/> grčevi |
| <input checked="" type="checkbox"/> umor | <input type="checkbox"/> zamućen vid | <input checked="" type="checkbox"/> suhoća očiju |
| <input type="checkbox"/> razmišljanje ili pamćenje određenog zadatka | <input type="checkbox"/> vrućica | <input type="checkbox"/> nedostatak zraka |
| <input type="checkbox"/> mišićna slabost | <input checked="" type="checkbox"/> proljev | <input type="checkbox"/> gubitak apetita |
| <input checked="" type="checkbox"/> glavobolja | <input checked="" type="checkbox"/> suhoća usta | <input type="checkbox"/> crvenilo kože |
| <input checked="" type="checkbox"/> bol/grčevi u trbuhu | <input type="checkbox"/> svrbež | <input type="checkbox"/> osjetljivost na sunce |
| <input type="checkbox"/> utrnjenost/mravinjanje | <input type="checkbox"/> kihanje | <input type="checkbox"/> smetnje sluha |
| <input checked="" type="checkbox"/> vrtoglavica | <input type="checkbox"/> Raynaudov sindrom | <input type="checkbox"/> pojava modrica po koži |
| <input checked="" type="checkbox"/> nesаница | <input type="checkbox"/> osip/masnice | <input type="checkbox"/> gubitak kose |
| <input type="checkbox"/> depresija | <input checked="" type="checkbox"/> zvonjenje u ušima | <input checked="" type="checkbox"/> učestalo mokrenje |
| <input checked="" type="checkbox"/> zatvor | <input type="checkbox"/> povraćanje | <input type="checkbox"/> bolno mokrenje |
| <input checked="" type="checkbox"/> bol u gornjem dijelu trbuha | <input checked="" type="checkbox"/> žgaravica | <input type="checkbox"/> spazam mokraćnog mjehura |
| <input type="checkbox"/> mučnina | <input type="checkbox"/> ranice u ustima | |

Izbrojite broj gore navedenih simptoma

Ako je vaš zbroj:	
0 simptoma	Ocjena je 0
1 to 10	Ocjena je 1
11 to 24	Ocjena je 2
25 i više	Ocjena je 3

Vaš rezultat 2b. dijela _____

Zbrojiti rezultate 2a. i 2b. dijela _____
Dobiveni broj je ocjena ozbiljnosti simptoma (SS score) i
može iznositi od 0 do 12

Što ocjene znače

Bolesnik zadovoljava dijagnostičke kriterije za fibromialgiju ako postoje tri stanja

1a. Indeks rasprostranjenosti boli veći ili jednaki 7 i
Ocjena ozbiljnosti simptoma veća ili jednaka 5.
ILI

1b. Indeks rasprostranjenosti boli od 3 do 6 i Ocjena
ozbiljnosti simptoma jednaka ili veća od 9.

2. Simptomi su prisutni u sličnoj jačini najmanje u
trajanju 3 mjeseca.

3. Ne postojanje niti jednog drugog zdravstvenog stanja koje bi moglo uzrokovati bol.

Na primjer:

- Ako je Indeks rasprostranjenosti boli 9 a Ocjena ozbiljnosti simptoma 6 zadovoljeni su dijagnostički kriteriji za fibromialgiju.
- Ako je Indeks rasprostranjenosti boli 5 a Ocjena ozbiljnosti simptoma 7 nisu zadovoljeni dijagnostički kriteriji za fibromialgiju.

Novi dijagnostički kriteriji za fibromialgiju nisu odredili broj pod dijelom drugi simptomi koji su potrebni za ocjenu od 0-3. Stoga procijenili smo broj simptoma potrebnih da se zadovolje autorske opisne kategorije:

- 0 = nema simptoma
- 1 = nekoliko simptoma
- 2 = umjereni broj simptoma
- 3 = veliki broj simptoma