

# KAPILAROSKOPIJA U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

---

Šitić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

*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:171:567324>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**IVANA ŠITIĆ**

**KAPILAROSKOPIJA U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**IVANA ŠITIĆ**

**KAPILAROSKOPIJA U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Epidemiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Etiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3.1. Genetika .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3.2. Okoliš.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Patofiziologija .....</b>	<b>3</b>
<b>1.5. Klasifikacija .....</b>	<b>3</b>
<b>1.6. Klinička slika .....</b>	<b>4</b>
<b>1.6.1. Opći simptomi.....</b>	<b>4</b>
<b>1.6.2. Kožne manifestacije .....</b>	<b>4</b>
<b>1.6.3. Vaskularne promjene.....</b>	<b>5</b>
<b>1.6.4. Ekstrakutane manifestacije .....</b>	<b>5</b>
<b>1.7. Dijagnoza.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7.1. Laboratorijski nalazi.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7.2. Serološki pokazatelji SSc .....</b>	<b>7</b>
<b>1.8. Diferencijalna dijagnoza .....</b>	<b>8</b>
<b>1.9. Liječenje .....</b>	<b>10</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Definicija istraživanja .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Modificirani Rodnanov kožni zbroj (mRSS) .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3. Medsger-ov zbroj.....</b>	<b>16</b>
<b>3.4. Kapilaroskopija nokatne ploče .....</b>	<b>19</b>
<b>3.5. SHAQ - Upitnik o samoprocjeni zdravstvenog statusa pacijenata sa SSc.....</b>	<b>20</b>
<b>3.5.1. Bodovanje.....</b>	<b>21</b>

<b>3.6. Valentinijev indeks aktivnosti bolesti .....</b>	<b>21</b>
<b>3.7. Profil autoprotutijela .....</b>	<b>21</b>
<b>3.7.1. Određivanje autoprotutijela.....</b>	<b>22</b>
<b>3.8. Ispitanici.....</b>	<b>22</b>
<b>3.9. Mjesto istraživanja .....</b>	<b>23</b>
<b>3.10. Statistička obrada podataka.....</b>	<b>23</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>24</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>36</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>38</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>45</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>47</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>49</b>

*Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na ljubaznosti, vremenu i izrazitoj stručnosti, te znanju i interesu prema ovoj rijetkoj bolesti koje je nesebično prenio na mene.*

*Posebne zahvale upućujem svojim roditeljima Slavenu i Aniti, te zaručniku Krešimiru koji su u svakom trenutku bili uz mene, bodrili me i gurali naprijed, te cijeloj svojoj obitelji i prijateljima bez kojih ovaj uspjeh ne bi imao svoju težinu.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija

Sistemna skleroza (SSc) ili skleroderma rijetka je bolest vezivnog tkiva, koja se očituje poremećajima u vaskularnim, imunološkim i fibroznim patofiziološkim slijedovima (1). Naziv skleroderma potječe od grčkih riječi sklḗ rōsis–otvrdnuće i dérma – koža, a ime je dobila prema najuočljivijem fenotipskom obilježju bolesti - otvrdnuću kože; što je posljedica hiperprodukcije kolagena, uz oštećenje krvnih žila i aktiviranje fibroblasta. Bolest je također obilježena različitim stupnjem zahvaćenosti unutarnjih organa – probavnog sustava, srca, pluća i bubrega.

## 1.2. Epidemiologija

SSc je opisana u pacijenata diljem svijeta (2). Godišnje se otkrije 7-20 novih slučajeva SSc na milijun stanovnika opće populacije godišnje (3,4). Prevalencija i težina simptoma variraju između različitih rasnih i etničkih skupina, pa je tako incidencija manja u Europi u odnosu na Sjedinjene Američke Države i Australiju, a bolest se češće javlja u Afroamerikanaca (1). S obzirom na to da je SSc cjeloživotna bolest, na prevalenciju utječu incidencija i smrtnost, a iznosi 31-150 na milijun stanovnika (7). Žene obolijevaju čak tri puta češće od muškaraca, s tim da su razlike veće u mlađim dobnim skupinama (7:1), a manje u bolesnika starijih od 50 godina (2:1) (5). Veći broj oboljelih žena stalan je nalaz u svim studijama (2). Sustavna skleroza se rijetko javlja u djetinjstvu; djeca mlađa od 16 godina čine manje od 5% svih pacijenata oboljelih od SSc-a, a oni mlađi od 20 godina čine manje od 10% (6). Novi slučajevi SSc rijetko se javljaju u oba spola poslije 75. godine (7,8).

## 1.3. Etiologija

Točan uzrok SSc još uvijek nije poznat, no postoje različita istraživanja koja upućuju na mogućnost utjecanja nekih virusnih ili bakterijskih infekcija i lijekova, a gotovo sa sigurnošću možemo reći da genetski čimbenici i okoliš imaju utjecaja na obolijevanje od SSc (1).

### 1.3.1. Genetika

SSc je poligenska bolest, te je stoga ukupan utjecaj genetike na razvoj bolesti relativno mali (1). Studije provedena na blizancima nisu pokazale rezultate, a obiteljsko pojavljivanje bolesti je rijetko (9). Podudarnost pozitivnih antinuklearnih protutijela (ANA) bila je značajno veća u monozigotnih blizanaca nego kod dizigotnih (90 i 40%,  $P < 0,05$ ). Postoje dokazi da mitohondrijsko nasljeđe, položaj blizanaca, spol, prvo dijete, te dob roditelja nemaju utjecaja na etiogenezu bolesti (10). To upućuje na zaključak da je genetički utjecaj vjerojatno složen te da uključuje više gena koji sudjeluju u razvoju bolesti.

Brojne genetske varijante povezane s povećanim rizikom za razvoj SSc također su



povezane s nastankom drugih autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis i sustavni lupus eritematosus (11). Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5 (12). Smatra se da i epigenetski mehanizmi mogu igrati ulogu u razvoju bolesti, ali bez jasne potvrde povezanosti.

### **1.3.2. Okoliš**

Povezanost utjecaja okolišnih čimbenika i čimbenika rizika na radu opsežno se istražuje, međutim uloga okoliša u nastanku bolesti još uvijek nije u potpunosti shvaćena (13, 14). Glavni razlog tomu je što je bolest rijetka. Okolišni čimbenici kvalificiraju se kao profesionalni (silicijev dioksid i organska otapala) i neprofesionalni/neinfektivni (lijekovi, pesticidi i dr.) (13). Naj snažniji dokazi upućuju na uzročnu povezanost izloženosti organskim otapalima i silicijevom dioksidu i razvoju SSc. Među rizične čimbenike navode se i neki virusi (parvovirus B19, retrovirusi, citomegalovirus, Epstein-Barrov virus) i lijekovi (pentazocin, bleomicin, karbi dopa, kokain), iako direktni kauzalni odnos između infekcije i razvoja SSc još uvijek nije potvrđen (15).

### **1.4. Patofiziologija**

Sustavna skleroza je rijetka bolest vezivnog tkiva koja se očituje vaskularnim, imunološkim i fibroznim abnormalnostima. Odrednice vaskulopatije su fibrointimalna proliferacija malih krvnih žila i vazospastične epizode čiji je okidač najčešće hladnoća ili stres, što dovodi do ishemije tkiva. Fibroza može rezultirati disfunkcijom unutarnjih organa. Autoimuna disregulacija uključuje aktivaciju limfocita sa produkcijom autoprotutijela, nenormalno otpuštanje citokina i kemokina, te disregulaciju prirodene imunosti (16).

Većina teorija o patogenezi SSc stavlja imunološki sustav u centar događanja. Imunološka teorija u prvi plan stavlja anomalije limfocita T koji putem citokina mogu uzrokovati oštećenje stijenke krvnih žila, a time posredno i tkivnu hipoksiju (17). Prema vaskularnoj teoriji primarne se promjene nalaze na krvnim žilama (zadebljanje stijenki, suženje lumena), zbog čega dolazi do smanjenja oksigenacije tkiva. Moguće je da potom tkivna hipoksija stimulira fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena (18).

### **1.5. Klasifikacija**

SSc je danas prepoznata kao sindrom sa širokim spektrom kliničkih i laboratorijskih manifestacija. Zahvaćenost kože najvažniji je dijagnostički kriterij, a sama distribucija kožnih promjena je važna u razlikovanju dva klinička podtipa SSc: difuznog kožnog (dcSSc) od

ograničenog (lokaliziranog) kožnog (lcSSc) oblika SSc. Ovisno o duljini trajanja bolesti, svaki od podtipova možemo podijeliti u tri stadija: rani, srednji i kasni. Difuzna kožna SSc (dcSSc) je definirana kao zadebljanje kože koje se javlja u bilo kojem trenutku tijekom trajanja bolesti, a koje se proteže proksimalno od laktova i koljena zahvaćajući nadlaktice, bedra ili trup, a u kasnijim stadijima bolesti prednji dio prsnog koša, leđa i abdomen. Kod lokaliziranog oblika bolesti u pacijenata postoji ograničeno zadebljanje kože, koje podrazumijeva zahvaćanje prstiju, šake i/ili podlaktice ili pojava SSc bez kožnih očitovanja (*sclerosis sine scleroderma*) - samo sa zahvaćanjem unutarnjih organa. Stadiji dcSSc su: rani - trajanja do tri godine, srednji - tri do šest godina te kasni - duže od šest godina trajanja bolesti. Ova podjela je važna jer pacijenti u ranom stadiju bolje odgovaraju na imunološku terapiju (19). Za razliku od dcSSc, stadije lcSSc teže je odrediti, pa je stoga predložena eksperimentalna podjela na rani stadij - trajanja do pet godina, srednji - pet do deset godina i kasni - duže od deset godina trajanja bolesti. Ukoliko se kod ograničenog oblika SSc nalaze opsežne supkutane kalcifikacije, Raynaudov fenomen, zahvaćenost jednjaka, sklerodaktilija i teleangiektatične promjene kože, tada govorimo o CREST sindromu (engl. *Calcinosis, Raynaud' s phenomenon, Esophageal malfunction, Sclerodactyly, Telangiectasia*).

## **1.6. Klinička slika**

SSc ima visok stupanj smrtnosti naročito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znacima kao što je opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa, no može biti i poprilično bezopasna ukoliko zahvaća samo kožu (20).

### **1.6.1. Opći simptomi**

SSc najčešće započinje općim simptomima kao što su umor, slabost, artralgijske i mialgijske. Umor je najčešći simptom (89%). Zatim slijede; Raynaudov fenomen (86%), ukočenost ruku (81%), bolnost zglobova (81%) te teškoće spavanja (76%). Manje učestali simptomi su gubitak tjelesne težine (21%) te vrućica (12%) (21).

### **1.6.2. Kožne manifestacije**

Zahvaćenost kože pojavljuje se u svih bolesnika sa SSc i dijagnostički je najvažnija značajka SSc. Opseg i težina zadebljanja i otvrdnuća kože može se procijeniti uz pomoć modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja (engl. mRSS – *modified Rodnan Skin Score*). Promjene na koži najčešće započinju na prstima, rukama i licu (22).

Zadebljanja, otekline i crvenilo kože javljaju se u ranijoj fazi bolesti. U uznapredovalim slučajevima dolazi do otvrdnuće kože, gubitka kožnih adneksa, smanjenja pokretljivosti sve do

kontraktura te autolize distalnih falangi.

Također se bolest može manifestirati promjenama poput skleredema, svrbeža, telangiektazija, depigmentacijama i hiperpigmentacijama, supkutanim kalcifikacijama, te nekrotičnim promjenama na vršcima prstiju ruku.

### **1.6.3. Vaskularne promjene**

U većine bolesnika prvi simptom je Raynaudov fenomen, koji se klinički očituje kao reverzibilni vazospazam uzrokovan fibrointimalnom proliferacijom malih krvnih žila. Uslijed hladnoće, stresa ili promjene temperature - prsti ruku pobjede kao posljedica vazospazma, a nedugo zatim postanu cijanotični zbog usporene cirkulacije u dilatiranim kapilarama i venulama (23). Na kraju, boja se mijenja u crvenkastu poradi reaktivne vazodilatacije. Potrebno je istaknuti da se kod 4-15% opće populacije može naći Raynaudov fenomen. Tada nije povezan s oštećenjem tkiva i ishemijom kapilara, tako da je kapilaroskopija nokatne ploče uredna, a antitijela karakteristična za SSc su negativna (16). Tipično počinje kod mladih žena u ranim dvadesetim godinama (2).

Kada se u malim krvnim žilama razviju progresivne strukturne promjene, protok krvi trajno je oštećen, što dovodi do produženih epizoda Raynaudovog fenomena koje mogu dovesti do ishemijske digitalne ulceracije ili infarkta. Progresivne strukturalne promjene mogu se vidjeti kapilaroskopijom kapilara nokatne ploče s karakterističnim morfološkim uzorkom (tzv. scleroderma pattern): uvećane kapilare (megakapilare), hemoragije i avaskularne zone bez kapilara (23).

Vaskulopatija velikih krvnih žila može se se očitovati kao plućna arterijska hipertenzija (PAH) ili pak kao sklerodermijska renalna kriza (SRC) sa simptomima hipertenzivne krize i akutnog zatajenja bubrega.

### **1.6.4. Ekstrakutane manifestacije**

Zahvaćenost gastrointestinalnog, plućnog, bubrežnog, srčanog, muskuloskeletnog i neuromuskularnog sustava spada u ekstrakutane promjene. Promjene na unutarnjim organima opazaju se u 80-90% bolesnika sa SSc (1).

#### **1.6.4.1. Gastrointestinalne manifestacije**

Klinički simptomi su disfagija i ezofagealni refluks te izmjena proljeva i opstipacije (20). Najčešća promjena je progresivna atrofija stijenke jednjaka (zahvaćena je submukoza i muskularni sloj) s posljedičnim ulceracijama sluznice (24). Promjene slične opisanim se

javljaju i u želucu, tankom i debelom crijevu (25). Krvne žile zahvaćenih područja pokazuju zadebljanje stijenke, suženje lumena i perivaskularnu infiltraciju limfocitima. Za razliku od teškoća gutanja koje su većinom posljedica dilatacija i stenozna jednjaka, malapsorpcija je odraz fibroze submukoze i atrofije mišićnog dijela stijenke tankog crijeva (21). Posljedica opisanih promjena stijenke crijeva su i pseudodivertikli, ruptura kojih može dovesti do akutnog kirurškog zbiljanja (26). Teleangiektazije kolona glavni su razlog krvarenja iz ovog dijela crijeva. Česti su i pseudodivertikuli te rektalni prolaps. Zbog fibroze analnog sfinktera može doći do fekalne inkontinencije koja se javlja u oko 38% bolesnika sa SSc (27).

#### **1.6.4.2. Plućne manifestacije**

Pluća su zahvaćena u više od 70% bolesnika sa SSc. Glavne manifestacije su plućna intersticijska bolest i plućna vaskularna bolest koja posljedično vodi do plućne arterijske hipertenzije. Većina pacijenata ima određeni stupanj obe manifestacije, te zbog toga svakom pacijentu koji boluje od dcSSc treba učiniti obradu s ciljem određivanja intersticijske bolesti pluća i PAH-a. Zahvaćenost pluća je najčešći uzrok smrti povezane sa dcSSc (1). Najučestaliji simptomi su subjektivni osjećaj nedostatka daha i neproduktivni kašalj (28). Plućna vaskularna bolest se također prezentira nepodnošenjem napora i dispnejom. PAH može dovesti do desnostranog zatajenja srca. Tromboza plućnih krvnih žila karakteristična je komplikacija kasnog stadija dcSSc, te je čest uzrok smrti (29).

#### **1.6.4.4. Neuromuskularne manifestacije**

Neurološki simptomi nisu karakteristični za SSc. Najčešće opisani poremećaji su abnormalnosti kranijalnih živaca, zahvaćenost perifernog i centralnog živčanog sustava, te autonomna neuropatija. Najčešća neuropatija je trigeminalna senzorna neuropatija (30). Znakovi bolesti središnjeg živčanog sustava obično su rezultat mikroangiopatije. Seksualna disfunkcija, točnije impotencija, čest je nalaz u muškaraca oboljelih od dcSSc (1).

#### **1.6.4.4. Mišičnokoštane manifestacije**

Rani simptomi SSc mogu biti mialgije i atralgije. Sinovitis poput onog u reumatoidnom artritisu rijeko nalazimo, no kod takvih slučajeva treba misliti na sindrom preklapanja ili aktivnu fazu SSc. Kontraktura su najčešće na prstima iako mogu biti zahvaćeni i veći zglobovi (ručni, lakatni i nožni zglob). Uz to se ponekad može javiti palpabilno i čujno trenje tetiva (TFR, od engl. *Tendon Friction Rubs*).

Mišićna slabost je značajan problem, a nastaje kao posljedica miopatije ili miozitisa. U kasnijim fazama bolesti dolazi do atrofije mišića (31).

#### **1.6.4.5. Bubrežne manifestacije**

Bubrežna kriza u sklopu SSc obilježena je malignom hipertenzijom koja može dovesti do bubrežnog zatajenja, no otkrićem inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE – inhibitori) učestalost bubrežnih komplikacija se smanjila (32). Simptomi su glavobolja, izražen umor, naglo nastali neurološki simptomi i tipična slika bubrežnog zatajenja praćena dubokim disanjem i mučninom zbog acidoze.

#### **1.6.4.6. Srčane manifestacije**

Srčana bolest najčešće nastaje kao posljedica plućnih komplikacija te se manifestira kao, već spomenuta, hipertrofija desnog srca (29).

### **1.7. Dijagnoza**

Dijagnoza SSc se postavlja na temelju dobre anamneze i kliničke slike. U svakog bolesnika s Raynaudovim fenomenom, ukočenim i hladnim prstima, oteklinama kože ili osjećajem zategnute kože (koža „kao da je prekratka“) treba posumnjati na SSc.

Presudno značenje ima nalaz histološkog pregleda kože i RTG pluća (intersticijske promjene).

#### **1.7.1. Laboratorijski nalazi**

U laboratorijskim nalazima često je prisutna anemija kronične bolesti, hipergamaglobulinemija, reumatoidni faktor (25%), krioglobulinemija i cirkulirajući imunokompleksi (33).

#### **1.7.2. Serološki pokazatelji SSc**

Najveće značenje ima prisutnost antinukleolarnih protutijela (ANA), koja su prisutna u 95% bolesnika sa SSc. Specifična su i protutijela na topoizomerazu I, antinukleolarna protutijela i anticentromerna protutijela.

U difuznom obliku SSc karakterističan je nalaz autoantitijela Scl-70 protiv enzima DNK topoizomeraze I, a za CREST sindrom nalaz autoantitijela protiv centromere kromosoma (33). Ta protutijela su nađena u približno 40% bolesnika, a povezana su s difuznom zahvaćenošću kože i intersticijskom plućnom bolesti. Ta su protutijela gotovo patognomonična za SSc, rijetko se nalaze u drugim bolestima kao i zajedno s anticentromernim protutijelima.

Anticentromerna protutijela (ACA) su relativno specifična za SSc, a prisutna su u približno 20-30% bolesnika (28). Kao što je već prije spomenuto, ova protutijela značajno su povezana sa sindromom CREST.

Drugo najčešće protutijelo koje nalazimo u bolesnika sa SSc je anti-RNK polimeraza I. Upućuje na povećani rizik za razvoj bolesti bubrega (bubrežne krize) ili srca.

U posljednje vrijeme određuje se i protutijelo na jezgri ribonuklearni protein i to kod pacijenata koji su ANA pozitivni, što nam je korisno pri potvrđivanju dijagnoze (34).

Serološki testovi korisni su u potvrđivanju, međutim, ne i isključivanju same dijagnoze.

### **1.8. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza ovisi o glavnim kliničkim manifestacijama bolesti u pojedinog bolesnika (35). Kod zahvaćanja kože bez prisutnog Raynaudovog fenomena, tipičnog sklerodermijskog uzorka na kapilaroskopiji te pozitivnih protutijela treba isključiti i druga stanja koja se mogu prezentirati sličnim kožnim promjenama (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza sustavne skleroze (35)

---

**Poremećaji koji se slično prezentiraju**

Sustavni eritemski lupus

Reumatoidni artritis

Upalne miopatije

**Poremećaji sa sličnim visceralnim manifestacijama**

Primarna plućna hipertenzija

Primarna bilijarna ciroza

Idiopatski intestinalni hipomotilitet

Kolageni kolitis

Idiopatska intersticijska plućna fibroza

**Poremećaji sa sličnim zahvaćanjem kože**

**a) zahvaća prste**

Dijabetička digitalna skleroza

Bolest uzrokovana vinil-kloridom

Vibracijski sindrom

SSc inducirana bleomicinom

Kronična refleksna simpatička distrofija

Amiloidoza

Sklermiksedom

**b) ne zahvaća prste**

Skleredem

Eozinofilni fasciitis

Eozinofilija-mijalgija sindrom

Generalizirana subkutana morfea

Fibroza povezana s augmentativnom mamoplastikom

Amiloidoza

Karcinoidni sindrom

SSc inducirana pentazocinom

---

## 1.9. Liječenje

S obzirom da jasan uzrok SSc još nije sasvim poznat, još uvijek ne postoji liječenje koje može bitno promijeniti prirodni tijek bolesti. Bolesnici sa SSc većinom se liječe simptomatski. Učinkovitost u vidu reverzibilnosti promjena je moguća samo na koži, dok su promjene na unutarnjim organima ireverzibilne.

Terapijski pristup ovisit će o zahvaćenosti organa odnosno organskih sustava. Jedan od osnovnih problema u procjeni uspješnosti pojedine terapije u bolesnika sa SSc je nedostatak odgovarajućih kontrolnih parametara i/ili pokazatelja ishoda liječenja. Danas se upućenju terapijskih učinaka na fibrozne promjene kože i pluća u pravilu koriste zbrojevi kožnih promjena među kojima je najčešće korišten modificirani Rodnanov kožni zbroj (engl. modified Rodnan Skin Score, mRSS) i mjerenje plućne funkcije.

U Tablici 2. nalaze se EULAR-EUSTAR preporuke iz 2009. godine za liječenje SSc (36). Liječenje bolesnika sa SSc i zahvaćenošću probavnog sustava je simptomatsko i suportivno. Procjena nutritivnog statusa trebala bi biti rutinski postupak u bolesnika sa SSc (37). Uz preporuke o higijeni usne šupljine, uzimanje više manjih obroka dnevno, izbjegavanje vodoravnog položaja nakon obroka, vježbi mišića lica, primjeni umjetne sline (kod prisutnog suhog („sicca“) sindroma) (38), EULAR-EUSTAR (36) predlaže upotrebu inhibitora protonske crpke u prevenciji gastroezofagealnog refluksa, ulkusa i striktura. EULAR-EUSTAR predlaže i uporabu prokinetika kod poremećaja motiliteta crijeva. Kod poremećaja crijevne bakterijske flore i prekomjernog rasta bakterija preporučuje se rotacijska antibiotska terapija (promjena antibiotika svaka četiri tjedna s pauzama) (36). U ranoj fazi dcSSc EULAR-EUSTAR za zahvaćenost kože predlaže primjenu metotreksata (MTX) (36).

U liječenju Raynaudovog fenomena i cijeljenja starih i prevencije nastajanja novih ulceracija okrajina značajan terapijski učinak postiže se blokatorima kalcijevih kanala (najbolji rezultati postignuti su nifedipinom) i paranteralno primijenjenim analogom prostaciklina (iloprost) (16). Prema rezultatima dva randomizirana, placebo kontrolirana klinička istraživanja (RAPIDS-1 i 2) liječenje bosentanom u bolesnika sa SSc poboljšava plućnu arterijsku hipertenziju i sprječava nastanak novih ulceracija okrajina, no istodobno nema utjecaja na cijeljenje ranije nastalih ulceracija (39, 40).

Za liječenje plućne fibroze preporučuje se ciklofosamid dok su za liječenje PAH-a indicirani bosentan, sildenafil i intravenski agonist prostaciklina epoprosterenol (36, 41).



Sklerodermijska bubrežna kriza (SRC) liječi se primjenom ACE inhibitora (kaptoprila) (36). U bolesnika koju primaju terapiju glukokortikoidima potreban je oprez i stalno praćenje. Arterijska hipertenzija se liječi antagonistima reninsko-angiotenzinskog sustava.

**Tablica 2.** EULAR preporuke za liječenje sustavne skleroze (36)

<b>Raynaudov fenomen</b>		Liječenje	Nifedipin, iloprost
<b>Koža</b>	Rana faza difuzne SSc	Liječenje	Metotreksat
	Digitalne ulceracije	Prevenција Liječenje	Bosentan Iloprost (intravenozno)
<b>Pluća</b>	Plućna hipertenzija	Liječenje	Bosentan, sildenafil, epoprostenol
	Plućna fibroza	Liječenje	Ciklofosfamid
<b>Bubrezi</b>	Bubrežna kriza	Prevenција Liječenje	Pozorno praćenje pacijenata na glukokortikoidima Povišenje doze ACE inhibitora
<b>Gastrointestinalni sustav</b>		Prevenција Liječenje	Inhibitori protonske pumpe Prokinetici, antibiotici

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti stadij kapilaroskopije nokatne ploče te dobiti podatke o stupnju zahvaćenosti kapilara u bolesnika sa SSc. Daljnji cilj ove presječne studije bio je odrediti moguću povezanost stadija kapilaroskopije sa aktivnosti bolesti određene Valentinijevim indeksom aktivnosti. Nadalje, tražila se povezanost kapilaroskopskog stadija sa zbrojem zahvaćenosti unutarnjih organa po Medsger-u. Uz pomoć S-HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) upitnika, modificiranog za pacijente sa SSc, utvrđivala se moguća povezanost stadija kapilaroskopije s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti. Naposljetku, cilj nam je bio odrediti moguću povezanost stadija kapilaroskopije sa zahvaćenosti kože koju smo kvantificirali modificiranim Rodnanovim kožnim zbrojem, te sa duljinom trajanja bolesti.

Kao što je već prije spomenuto, stadij kapilaroskopije nokatne ploče pacijenata sa SSc važan je zbog rane dijagnoze SSc prije kliničkih manifestacija bolesti koje utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Stoga, uloga stadija kapilaroskopije kao markera za aktivnost i težinu bolesti može biti ključna u predviđanju smrtnog ishoda kod pacijenata sa sustavnom sklerozom, a pravovremeno liječenje promjena na rukama ima ulogu u sprječavanju ireverzibilnih promjena i lošeg stanja pacijenata sa SSc te poboljšanju kvalitete života.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Definicija istraživanja**

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju, u presječno. Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

### **3.2. Modificirani Rodnanov kožni zbroj (mRSS)**

Modificirani Rodnanov kožni zbroj je mjera zadebljanja kože u bolesnika sa SSc. Iako zahvaćenost kože pokazuje izrazitu individualnu raznolikost, možemo je podijeliti u 3 faze;

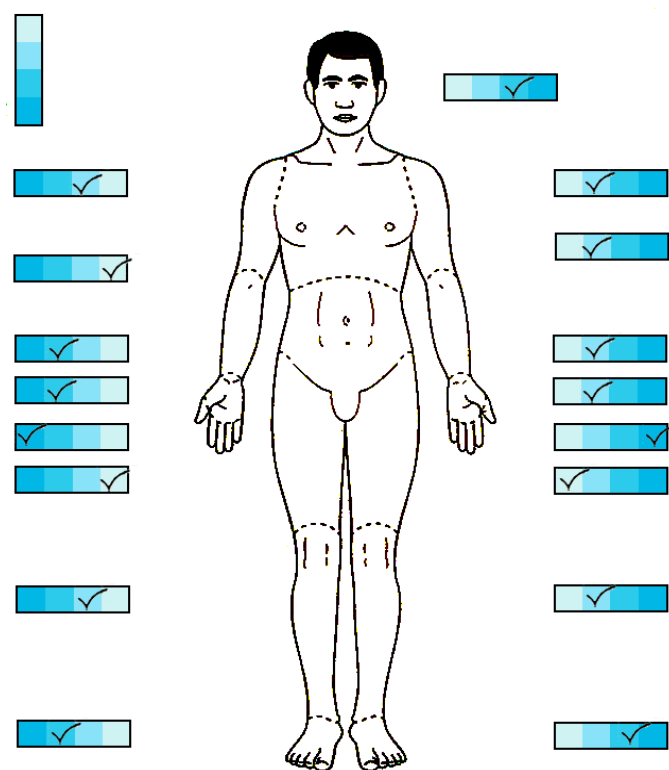
1. Edematozna faza
2. Atrofična faza
3. Indurativna faza

Također, razlikujemo zahvaćenost različitih dijelova tijela u pacijenata sa lokaliziranim (lcSSc) i difuznim (dcSSc) oblikom sustavne skleroze. Kod lokaliziranog oblika izražena je zahvaćenost kože distalno od laktova i koljena. Lice može i ne mora biti zahvaćeno. Za razliku od lcSSc, kod difuznog oblika zahvaćenost kože nalazimo i proksimalno i distalno od laktova i koljena, sa ili bez zahvaćenosti lica. Karakteristično je zadebljanje kože u ranoj dcSSc, a stanjivanje u kasnoj fazi.

Procjena zadebljanja kože je klinička, a vrši se na 17 točaka na tijelu; obostrano na prstima ruku, dlanovima, podlakticama, nadlakticama, bedrima, listovima i stopalima te na licu, prednjoj strani prsa i na trbuhu.

Svaka stavka boduje se sa 0-3 boda (0 – bez zadebljanja, 3 – izuzetno zadebljanje kože) (42).

Slika 1. prikazuje određivanje modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja.



**Slika 1.** Određivanje modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja (42)

### 3.3. Medsger-ov zbroj

Prognozu, tijek i liječenje SSc određuju stupanj težine bolesti, stupanj oštećenja tkiva i aktivnost. U skladu s time, definirane su sljedeće stavke;

1. Stupanj težine bolesti predstavlja ukupan učinak SSc na funkciju organa; povratne i nepovratne komponente.
2. Stupanj oštećenja tkiva je nepovratna, trajna posljedica SSc.
3. Aktivnost bolesti je ona komponenta stupnja težine SSc koja može, a ne mora rezultirati trajnim oštećenjem funkcije tkiva.

Objektivno mjerenje stupnja težine bolesti bi značilo bolje praćenje SSc tijekom određenog vremena, a pogotovo bi pridonijelo procjeni učinka liječenja (43).

Medsger-ov stupanj težine bolesti obuhvaća stupnjeve oštećenja funkcije sljedećih 9 odrednica;

1. Opće stanje pacijenta (gubitak na težini)
2. Stanje krvnih žila okrajina
3. Kožne manifestacije
4. Funkcije tetiva/zglobova
5. Mišićne funkcije
6. Oštećenje funkcije probavnog sustava
7. Plućne funkcije
8. Srčani mišić
9. Bubrežne funkcije

Svaka odrednica se, ovisno o stupnju zahvaćenosti i smanjenja funkcije, boduje sa 0-4 boda (0 – najmanji stupanj zahvaćenosti, 4 – najveći stupanj zahvaćenosti nekog sustava). Maksimalan zbroj iznosi 36 (43).

Tablica 3. prikazuje kriterije za određivanje težine kliničke slike po Medsger-u.

**Tablica 3.** Testna lista za određivanje težine kliničke slike SSc u skladu s modificiranim Medsger-ovim zbrojem (43)

opći status	gubitak TT <5% Htc >0,37 l/l Hgb >123 g/l	gubitak TT 5,0-9,9% Htc 0,330-0,369 l/l Hgb 110-122 g/l	gubitak TT 10,0-14,9% Htc 0,290-0,329 l/l Hgb 97-109 g/l	gubitak TT 15,0-19,9% Htc 0,250-0,289 l/l Hgb 83-96 g/l	gubitak TT >20% Htc <0,250 l/l Hgb <83 g/l
periferne krvne žile	<i>Raynaudov fenomen</i> (ne/ne zahtijeva vazodilatatore)	<i>Raynaudov fenomen</i> koji zahtijeva vazodilatatore	trofički ožiljci kože prstiju	ulceracije na vršcima prstiju	gangrena
koža	mRSS 0	mRSS 1-14	mRSS 15-29	mRSS 30-39	mRSS >40
zglobovi/tetivne sveze	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 0-0,09 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 1,0-1,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 2,0-3,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 4,0-4,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji >5 cm
mišići	uredan tonus i snaga proksimalnih mišića	blaga slabost proksimalnih mišića	umjerena slabost proksimalnih mišića	značajna slabost proksimalnih mišića	neophodna tuđa pomoć
GI sustav	uredna pasaža jednjaka, bez proljeva/opstipacije	hipoperistaltika distalnog jednjaka, proljev/opstipacija	malapsorpcija	pseudoopstrukcija	Parenteralna prehrana
pluća	DLCO >80% FVC >80% RTG bez fibroze sPAP <35 mm Hg	DLCO 70-79% FVC 70-79% RTG fibroza sPAP 35-49 mm Hg	DLCO 50-69% FVC 50-69% sPAP 50-64 mm Hg	DLCO <50% FVC <50% sPAP >65 mm Hg	potreban kisik
srce	uredan EKG, EF >50%	EKG: smetnje provođenja, EF 45-49%	EKG: aritmije, EF 40-44%	EKG aritmije (terapija), EF 30-40%	srčano zatajenje, EF <30%
bubreg	bez povijesti sklerodermijske bubrežne krize, kreatinin <115 μmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin <130 μmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 130-210 μmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 210-440 μmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin >400 μmmol /dijaliza



### 3.4. Kapilaroskopija nokatne ploče

Kapilaroskopija je neinvazivna i brza dijagnostička metoda kojom procjenjujemo oštećenje periferne mikrocirkulacije nokatne ploče (NVC – *nailfold videocapillaroscopy*).

Najvažnije indikacije za kapilaroskopiju su razlikovanje primarnog i sekundarnog Raynaudovog fenomena, kao i diferencijalna dijagnoza SSc prema sličnim poremećajima vezivnog tkiva (Tablica 4.). U pacijenata koji boluju od SSc nalazimo specifičan slijed promjena na kapilarama nokatne ploče, tzv. skleroderma uzorak (engl. „*scleroderma pattern*“) (44).

**Tablica 4.** Indikacije za kapilaroskopiju (44)

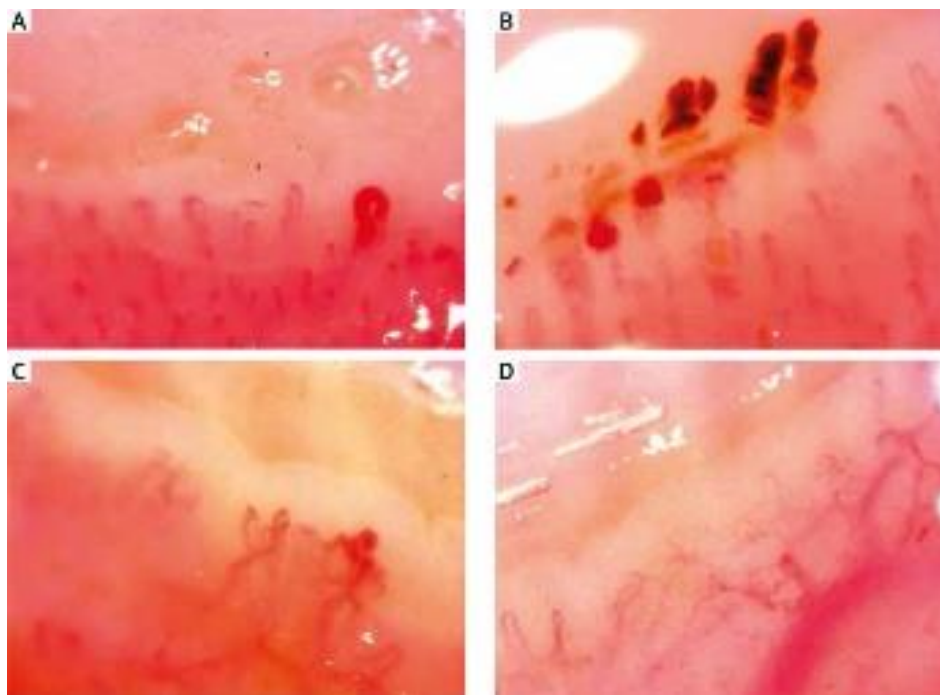
Diferencijalna dijagnoza primarnog i sekundarnog Raynaudovog fenomena
Određivanje stadija sistemne skleroze
Određivanje rizika za nastanak novih digitalnih ulceracija kod bolesnika sa SSc
Odgovor na terapiju kod dermatomiozitisa
Diferencijalna dijagnoza dermatomiozitisa i polimiozitisa
Probir na miješane bolesti vezivnog tkiva, skleromiozitis i primarnu bilijarnu cirozu
Diferencijalna dijagnoza intersticijskih bolesti pluća

O vrijednosti kapilaroskopije kao dijagnostičke metode govori činjenica da je je dio EULAR (*European League Against Rheumatism*) klasifikacijskih kriterija.

S obzirom da je vaskularno oštećenje jedno od glavnih patogenetskih mehanizama SSc, abnormalnosti u kapilarnoj morfologiji moguće je utvrditi mnogo prije kliničkih simptoma bolesti. U pacijenata kojima je već ranije postavljena dijagnoza SSc, stupanj oštećenja kapilara korelira sa stupnjem oštećenja unutarnjih organa, a također može pomoći u određivanju točnog stadija bolesti (45).

Difuzna fibroza i disfunkcija unutarnjih organa kod oboljelih od SSc uzrokovana je mikroangiopatijom (46). U više od 95% oboljelih pojavljuje se tijekom kapilaroskopije karakterističan skleroderma uzorak, koji dijelimo na ranu, aktivnu i kasnu fazu (Tablica 5.). Razlikovanje faza ima veliko kliničko značenje; rani uzorak možemo detektirati nekoliko godina prije kliničke manifestacije bolesti, kao i progresije u aktivnu i kasnu fazu, tim više što potonja visoko i pozitivno korelira sa zahvaćenošću unutarnjih organa (47).

Slika 2. prikazuje stadije kapilaroskopije.



**Slika 2.** Skleroderma uzorak A – rani, B – aktivni, C, D – kasni uzorak (47)

**Tablica 5.** Stadiji kapilaroskopije nokatne ploče (47)

RANA	< 33% megakapilara, < 33% kapilarnih hemoragija, uredna distribucija kapilara, odsutnost ili blagi gubitak kapilara (<33%)
AKTIVNA	> 33% megakapilara, > 33% kapilarnih hemoragija, osrednji (<66%) gubitak kapilara, osrednja (<66%) disorganizacija kapilarne strukture, odsutne ili rijetke razgranane kapilare (< 33%)
KASNA	neppravilno uvećanje kapilara, rijetke (< 33%) ili odsutne megakapilare i hemoragije, izrazit (>66%) gubitak kapilara s avaskularnim zonama, disorganizacija normalnog kapilarnog područja, razgranane kapilare

### 3.5. SHAQ - Upitnik o samoprocjeni zdravstvenog statusa pacijenata sa SSc

S obzirom na višesustavnu prirodu sistemne skleroze, bolest može imati velikog utjecaja na kvalitetu života pacijenata. Zbog toga su rezultati samoprocjene pacijenata izuzetno važni, kako u kliničkoj praksi, tako i u znanstvenim studijama. U novije vrijeme najčešće se koristimo *Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (SHAQ).

HAQ predstavlja upitnik kojim pacijenti sami procjenjuju svoje zdravlje. Sastoji se od 8 domena: odijevanje i dotjerivanje, ustajanje, hranjenje, hodanje, održavanje higijene, hvatanje predmeta, stisak šake i aktivnost.

SHAQ se sastoji od samog HAQ-a, te od sljedećih kategorija specifičnih za SSc: procjena boli, sveobuhvatno stanje pacijenta, Raynaudov fenomen, postojanje digitalnih ulceracija, zahvaćenost pluća i probavnog sustava. Pacijent uz pomoć vizualne analogne skale (VAS) određuje utjecaj karakteristika specifičnih za SSc na kvalitetu života (48).

### 3.5.1. Bodovanje

Svaka od 8 kategorija HAQ-a se boduje sa 0-3 boda (0-obavljanje radnje bez ikakvih poteškoća; 3-nemogućnost obavljanja radnje). Ukoliko osoba koristi pomagalo, najveći broj bodova je 3. Bodovi iz svake kategorije se zbrajaju i dijele se brojem kategorija. SHAQ se boduje preko VAS-a, određivanjem zahvaćenosti na crti od 0-100 (49).

### 3.6. Valentinijev indeks aktivnosti bolesti

Procjena aktivnosti bolesti je izuzetno bitna kod reumatskih bolesti, ne samo u znanstveno-istraživačke svrhe, već i za liječničku praksu. Pojmove aktivnost bolesti i oštećenje tkiva moramo razlikovati jer, za razliku od aktivnosti, oštećenja su najčešće nepovratna.

Određivanje aktivnosti bolesnika sa SSc je zahtjevno iz više razloga; dio pacijenata ima polagan tijek bolesti bez jasnih kliničkih i/ili laboratorijskih pokazatelja, a dio pacijenata sa difuznom SSc ima izraženiju fibrozu nego upalu tkiva.

Zbog svih navedenih razloga, kliničkim istraživanjima došlo se do povezanosti kliničkih karakteristika i indeksa aktivnosti bolesti (50).

Raspon aktivnosti bolesti je od 0-10. Svaki kriterij nosi određeni broj bodova.

- pogoršanje stanja kože proteklog mjeseca = 1,5
- mRSS > 18 = 1,5
- digitalne ulceracije = 1,5
- napetost tetiva = 2,25
- C reaktivni protein > 1mg/dL = 2,25
- postotak predviđenog difuznog kapaciteta pluća za CO (DLCO) < 70% = 1,0

Vrijednost zbroja veća od 2,5 smatra se aktivnom bolešću (51).

### 3.7. Profil autoprotutijela

Najčešće pozitivno protutijelo u pacijenata sa SSc je ANA (antinukleolarno protutijelo), koje je pozitivno u više od 90% bolesnika. Gotovo 90% bolesnika je pozitivno na barem jedno od sljedećih autoprotutijela: anti-topoizomeraza I (anti-Topo) I u 41,2% slučajeva, anti-

centromerna protutijela (anti-CENP) u 28,2% (centromerni protein-A (CENPA) i centromerni protein B (CENPB)), anti-RNA polimeraza III (RP11) u 14,5%, anti-RNA polimeraza III (RP155) u 9,9%, anti-fibrilin u 3,1%, anti-Ku u 4,6%, anti-nukleolna-organizirajuća regija (anti-NOR90) u 6,1%, anti-PM-Scl100 u 1,5%, te anti-PM-Scl175 u 3,1%. (53).

ACA (anti-centromerna protutijela) su povezana sa lcSSc i izoliranom plućnom hipertenzijom, a anti-topo I su pak povezana sa dSSc i plućnom fibrozom. ACA su također prediktori bolje prognoze, dok anti-topo I koreliraju s lošijom prognozom i većom smrtnošću u bolesnika sa SSc. Također, protutijela na RNA-polimerazu (anti-RNAP) povezuju se sa difuznom kožnom bolešću i zahvaćenošću bubrega. Anti-nukleolarna protutijela definiraju raznolike podskupine u pacijenata koji boluju od sistemske skleroze (54).

### **3.7.1. Određivanje autoprotutijela**

Antinukleolarna autoprotutijela određivana su imunoflorescentnom tehnikom koja koristi Hep-2 stanice kao supstrat, a kozji anti-humani IgG obilježen fluorescein-izocijanatom kao konjugat (BioSystem S.A. Costa Brava 30, Barcelona, Španjolska). Za sustavne autoimune bolesti dijagnostička osjetljivost je 98,3%, a specifičnost 93%. Vrijednosti  $\geq 1:40$  smatrane su pozitivnim nalazom.

Za polukvantitativno određivanje autoprotutijela usmjerenih na različite antigene, među kojima je i centromera (centromera B), te anti-RNP korištena je metoda mnogostrukog određivanja autoprotutijela, koja primjenjuje tehnike protočne citometrije u kombinaciji s homogenim fluoroimunokemijskim metodama (AtheNA Multi-Lyte ANA II Test System, Zeus Scientific, Inc., Raritan, NJ, SAD). Rezultati su očitani na prilagođenom protočnom citometru Luminex 100 (Austin, SAD). Za sustavne autoimune bolesti dijagnostička osjetljivost je 80%, a specifičnost 93,8%. Rezultati su izraženi u J/ml. Titar autoprotutijela na centromeru  $\geq 120$  J/ml se smatra pozitivnim nalazom, dok u slučaju protutijela na RNP taj titar iznosi  $\geq 1,0$  J/ml (53).

### **3.8. Ispitanici**

U skladu s planom istraživanja u ispitivanje je uvedeno 17 bolesnika sa dijagnozom SSc postavljene temeljem revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva (Tablica 6.) (54). Svi ispitanici su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak u kojem je objašnjen postupak i tijek istraživanja. Ispitivanje se provodi uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uz osigurano poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije.

**Tablica 6 .**Kriteriji za klasifikaciju sistemske skleroze preuzeti od Američkog reumatološkog društva\*

---

**A. VELIKI KRITERIJI**

Nalaz proksimalne sklerodermije: simetrično zadebljanje i induracija kože prstiju i trupa proksimalno od metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova. Promjene mogu zahvatiti cijele udove, trup, lice i vrat

**B. MALI KRITERIJI**

1. Sklerodaktilija: opisane promjene ograničene samo na prste
2. Trofički ožiljci i nekroza na prstima uz gubitak potkožnog masnog jastučića kao posljedica ishemičkih promjena
3. Bilateralna fibroza pluća u bazalnim dijelovima: bilateralni mrežoliki intersticijski uzorak na standardnoj snimci prsnog koša koji nije posljedica primarne plućne bolesti

---

\* Za postavljanje dijagnoze dovoljan je jedan veliki ili najmanje dva mala kriterija (54)

Izabrani su SSc ispitanici koji u trenutku uključanja nisu bolovali od neke druge bolesti gastrointestinalnog sustava ili infekcije te nisu imali povišenu tjelesnu temperaturu.

U ispitivanje su uključeni bolesnici starosti od 24 do 77 godina s aktivnom fazom bolesti procijenjenom prema EUSTAR-ovim (engl. *European Scleroderma Trial and Reserch*) kriterijima, minimalnog trajanja od 12 do 45 mjeseci (54). Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 3. Pritom, zahvaćenost kardiopulmonalnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita >30 mm/h 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test > 20 1 bod, snižena vrijednost komponenti komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 bod i DLCO < 80 % 1 bod.

### **3.9. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.10. Statistička obrada podataka**

Za statističku analizu koristili smo SPSS (IBM Corporation Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corporation). Kvantitativne podatke smo prikazali uz pomoć medijana, interkvartilnog raspona i raspona (min.-maks.). Kvalitative podatke smo prikazali brojem i postotkom. U obradi podataka koristili smo  $\chi^2$  test, Mann-Whitney U test, te Kruskal-Wallisov test. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

U ovom presječnom istraživanju bilo je uključeno 17 bolesnika medijana životne dobi 61 god. (q1-q3: 51-70 god.; min.-maks.: 24-77 god.) koji boluju od difuznog oblika sistemne skleroze, a liječeni su na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra Split. Svim bolesnicima sa sustavnom sklerozom učinjena je klinička i laboratorijska obrada u skladu s postavkama ovog diplomskog rada.

Aktivnost bolesti određivali smo Valentinijevim indeksom aktivnosti, a zahvaćenost unutarnjih organa Medsger-ovim zbrojem. Kožne manifestacije kvantificirane su modificiranim Rodnanovim kožnim zbrojem (mRSS – *modified Rodnan Skin Score*), zahvaćenost mikrovaskularnih struktura kapilaroskopijom, a funkcionalna onesposobljenost Upitnikom o samoprocjeni zdravstvenog statusa kod oboljelih od SSc (SHAQ – *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*).

U Tablici 7. prikazane su vrijednosti ispitivanih varijabli.

**Tablica 7.** Prikaz medijana (q1-q3; min.-maks.) ispitivanih varijabli.

Varijable	Medijan (q1-q3; min-maks)
Aktivnost	4 (3-5; 3-6)
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	19 (16-26; 12-45)
mRSS	19 (12-22; 9-27)
Medsger	12 (9-13; 6-16)
SHAQ	0,625 (0,5-1,25; 0-2,87)

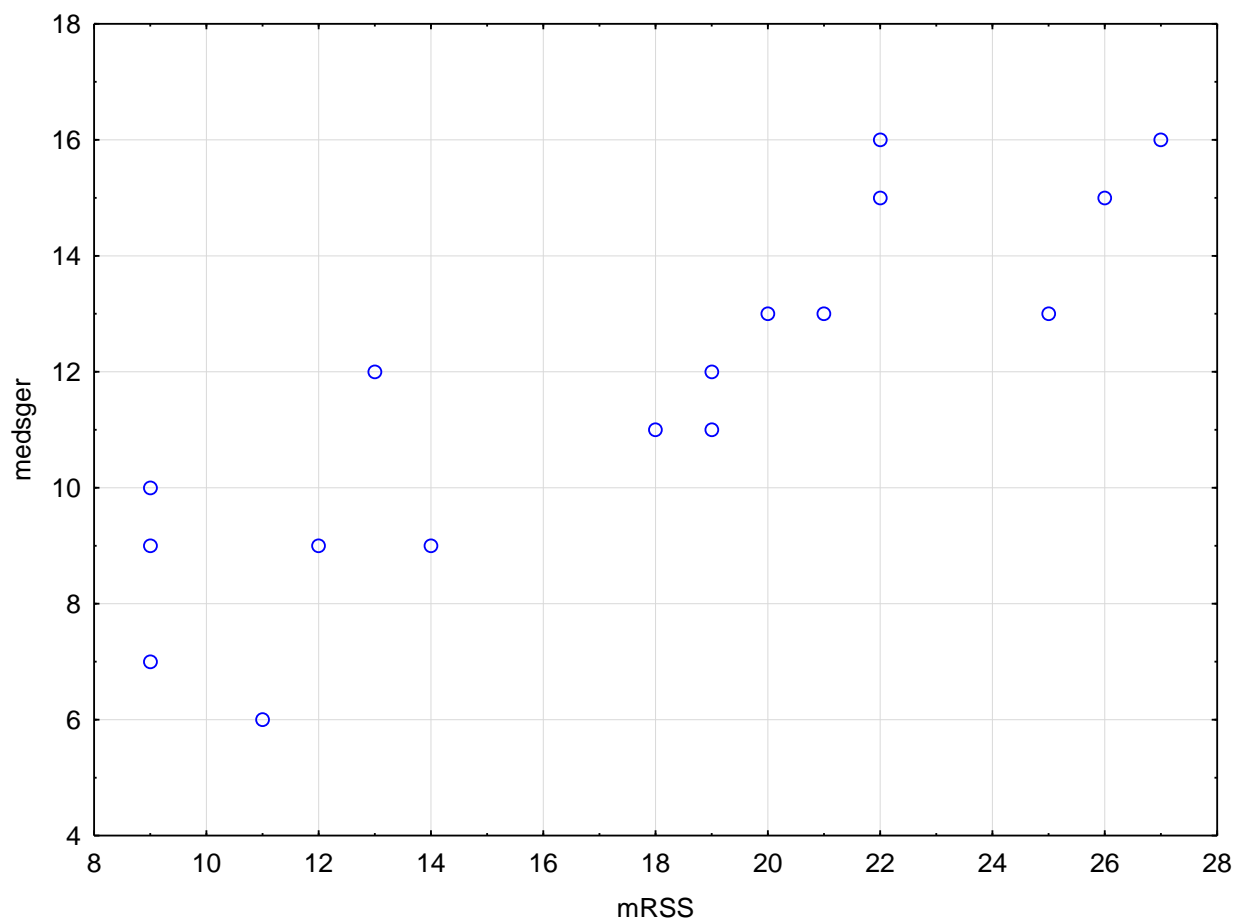
U Tablici 8. prikazani su koeficijenti korelacije između kvantitativnih varijabli.

**Tablica 8.** Prikaz Spearman koeficijenta korelacije rho s odgovarajućim *P* vrijednostima između parova kvantitativnih varijabli

	Rho (p)			
	Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	mRSS	Medsker	SHAQ
Aktivnost	-0,202 (0,438)	0,883 (<0,001)	0,830 (<0,001)	0,440 (0,077)
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)		-0,102 (0,697)	-0,129 (0,622)	-0,450 (0,070)
mRSS			0,871 (<0,001)	0,379 (0,133)
Medsker				0,467 (0,059)

Iz dobivenih rezultata statističke obrade, može se zaključiti da aktivnost bolesti po Valentiniju statistički značajno i visoko pozitivno korelira sa mRSS-om ( $\rho=0,883$ ,  $P<0,001$ ), kao i s Medsker-ovim zbrojem ( $\rho=0,830$ ). Medsker i mRSS između sebe visoko i pozitivno koreliraju ( $\rho=0,871$ ,  $P<0,001$ ) (Slika 3.).





**Slika 3.** Visoko pozitivne korelacije vrijednosti mRSS-a i Medsger-ovog zbroja

Osim navedenih varijabli analizirana su i protutijela: ANA, ACA, te anti-RNP.

Svi ispitanici su imali pozitivnu vrijednost protutijela ANA.

Od 17 ispitanika njih 6 je imalo pozitivnu vrijednost protutijela RNP, a 4 je imalo pozitivnu vrijednost ACA.

Od 17 ispitanika:

- 7 ispitanika je imalo negativnu vrijednost RNP i ACA,
- 1 ispitanik je imao pozitivnu vrijednost RNP i ACA,
- 5 ispitanika je imalo pozitivnu vrijednost RNP i negativnu ACA,
- 4 ispitanika je imalo negativnu vrijednost RNP i pozitivnu ACA.

U Tablici 9. prikazane su ispitivane varijable u odnosu na protutijelo RNP.

**Tablica 9.** Prikaz medijana (q1-q3; min.-maks.) ispitivanih varijabli u odnosu na RNP

	RNP		<i>P</i> *
	Negativno	Pozitivno	
Aktivnost	4 (3-5; 3-6)	5,5 (4-6; 3-6)	0,159
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	19 (16-30; 12-40)	19,5 (15-26; 12-45)	0,959
mRSS	14 (9-19; 9-27)	22 (21-25; 11-26)	0,050
Medsker	11 (9-12; 7-16)	14 (13-15;6-16)	0,108
SHAQ	0,625 (0,375-1,25;0-2,12)	0,812 (0,5-1,5;0,5-2,875)	0,451

\*Mann-Whitney U test

Nismo dokazali statistički značajnu razliku aktivnosti po Valentiniju ( $z=1,41$ ;  $P=0,159$ ), duljine trajanja bolesti ( $z=0,050$ ;  $P=0,959$ ), mRSS ( $z=1,96$ ;  $P=0,050$ ), Medsker-ovog zbroja ( $z=1,61$ ;  $P=0,108$ ) i SHAQ ( $z=0,754$ ;  $P=0,451$ ) između ispitanika s pozitivnim i ispitanika s negativnim vrijednostima anti-RNP protutijela.

U Tablici 10. prikazane su ispitivane varijable u odnosu na protutijelo ACA.

**Tablica 10.** Prikaz medijana (q1-q3; min.-maks.) ispitivanih varijabli u odnosu na ACA

	ACA		<i>P</i> *
	negativno	pozitivno	
Aktivnost	5 (3-5; 3-6)	3 (3-4; 3-4)	0,032
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	18,5 (13,5-27; 12-45)	22 (18-26; 16-40)	0,493
mRSS	20,5 (18,5-23,5; 9-27)	12 (11-13; 9-14)	0,031
Medsger	18,5 (13,5-27; 12-45)	9 (7-9;6-12)	0,011
SHAQ	1 (0,6255-1,44;0125-2,87)	0,5(0,375-0,5;0-0,625)	0,020

\*Mann-Whitney U test

Nismo dokazali statistički značajnu razliku duljine trajanja bolesti ( $z=0,685$ ;  $P=0,493$ ) između ispitanika s pozitivnim i ispitanika s negativnim vrijednostima ACA.

Medijan aktivnosti bolesti za 2 je veći u skupini ispitanika s pozitivnim ACA ( $z=2,17$ ;  $P=0,032$ ) nego u skupini ispitanika s negativnim ACA.

Medijan mRSS-a za 8,5 je manji u skupini ispitanika s pozitivnim ACA ( $z=2,16$ ;  $P=0,031$ ) nego u skupini ispitanika s negativnim ACA.

Medijan Medsgera za 9,5 je manji u skupini ispitanika s pozitivnim ACA ( $z=2,53$ ;  $P=0,011$ ) nego u skupini ispitanika s negativnim ACA.

Medijan SHAQ za 0,5 je manji u skupini ispitanika s pozitivnim ACA ( $z=2,32$ ;  $P=0,020$ ) nego u skupini ispitanika s negativnim ACA.

U Tablici 11. prikazane su ispitivane varijable u odnosu na stadij kapilaroskopije.

**Tablica 11.** Prikaz medijana (min.-maks.) ispitivanih varijabli u odnosu na stadij kapilaroskopije

	Kapilaroskopija (stadij)			P*
	Rani (n=6)	Aktivni (n=7)	Kasni (n=4)	
Aktivnost	4 (3-5)	6 (4-6)	3 (3-3)	0,007
Duljina trajanja bolesti (mjeseci)	18 (12-40)	18 (12-45)	24 (19-30)	0,457
mRSS	14 (12-19)	22 (20-27)	9 (9-11)	<0,001
Medsker	11 (9-12)	15 (13-16)	8 (6-10)	0,0014
SHAQ	0,5 (0-2,1)	1 (0,5-2,9)	0,56 (0,12-1,25)	0,265

\*Kruskal-Wallis test

Nismo dokazali statistički značajnu razliku SHAQ-a ( $\chi^2=2,65$ ;  $P=0,265$ ), kao ni duljine trajanja ( $\chi^2=1,6$ ;  $P=0,457$ ) u odnosu na stadij kapilaroskopije.

Postoji statistički značajna povezanost mRSS-a sa stupnjevima kapilaroskopije ( $\chi^2=14,1$ ;  $P<0,001$ ). Medijan mRSS-a za 8 je veći u skupini bolesnika s aktivnim nego sa ranim stadijem ( $P=0,003$ ). Medijan mRSS-a za 13 je manji u bolesnika sa kasnim stadijem u odnosu na bolesnike aktivnim stadijem kapilaroskopije ( $P=0,007$ ). Medijan vrijednosti mRSS-a u ranoj fazi veći je za 5 ranoj nego u kasnoj fazi kapilaroskopije ( $P=0,009$ ).

Postoji statistički značajna povezanost aktivnosti bolesti po Valentiniju sa kapilaroskopijom ( $\chi^2=9,9$ ;  $P=0,007$ ). Nismo dokazali statistički značajnu razliku između aktivnosti ranog i aktivnog stadija kapilaroskopije ( $P=0,086$ ). Medijan aktivnosti je za 3 manji u kasnom stadiju u odnosu na aktivni stadij kapilaroskopije ( $P=0,005$ ). Medijan aktivnosti za 1 je veći u ranom nego u kasnom stadiju ( $P=0,002$ ).

Postoji statistički značajna povezanost zahvaćenosti organa po Medsgeru i kapilaroskopije ( $\chi^2=13,2$ ;  $P=0,001$ ). U aktivnom stadiju kapilaroskopije zbroj zahvaćenosti organa po Medsger-u je za 4 veći nego u ranom ( $P=0,002$ ). Medijan Medsger-a za 7 je manji u kasnom stadiju u odnosu na aktivni stadij ( $P=0,007$ ). Medijan Medsgera je za 3 veći u ranom nego u kasnom stadiju ( $P=0,05$ ).

U Tablici 12. prikazan je broj pozitivnih i negativnih bolesnika na protutijela ACA i anti-RNP u odnosu na stadij kapilaroskopije.

**Tablica 12.** Prikaz broja ACA i RNP (pozitivni/negativni) u odnosu na stadij kapilaroskopije

	Kapilaroskopija (stadij)		
	Rani (n=6)	Aktivni (n=7)	Kasni (n=4)
<b>ACA</b>			
Negativan	3	7	2
Pozitivan	3	0	2
<b>RNP</b>			
Negativan	6	2	3
Pozitivan	0	5	1

## **5. RASPRAVA**

S obzirom na činjenicu da je sustavna skleroza izrazito heterogena bolest sa često individualnim tijekom, postoji potreba za definiranjem što točnijeg stadija bolesti, kao i same prognoze. Kapilaroskopija je brza, jednostavna i neinvazivna metoda koja se koristi kao pokazatelj aktivnosti bolesti i oštećenja tkiva (44). Kapilaroskopija također pomaže u definiranju rizika za nastanak novih digitalnih ulceracija i kardiovaskularnih manifestacija, te predviđanja preživljenja, progresije bolesti, kalcinoze i nastanka plućne arterijske hipertenzije (55).

Kao i kod mnogih drugih kroničnih bolesti, jako je teško kliničkom dijagnostikom razlučiti aktivnu fazu bolesti od trajne disfunkcije i oštećenja organa (43). Kapilaroskopijom je moguće razlučiti ranu (povratnu), aktivnu, te kasnu (trajno oštećenje) fazu bolesti (44).

Jedna od prednosti kapilaroskopije je i mogućnost razlikovanja primarnog Raynaudovog fenomena od pretkliničkog stadija SSc, čak nekoliko godina prije prvih manifestacija (49).

Kapilaroskopijom nokatne ploče dobivamo uvid u stanje kapilarne petlje, koje korelira sa zahvaćenošću kapilara unutarnjih organa, difuznom fibrozom i oštećenjem njihove funkcije (48).

Zbog činjenice da je kapilaroskopija izrazito brza i jednostavna metoda koja odražava i stanje mikrovaskularnih struktura unutarnjih organa, ona pomaže odrediti i točan stadij same bolesti, te olakšava praćenje napredovanja mikroangiopatije (56).

Prema dosadašnjim istraživanjima kapilaroskopije nokatne ploče (NVC) u pacijenata sa SSc, uočena je povezanost težine kliničke slike i aktivnosti same bolesti sa kapilaroskopskim nalazom te je utvrđena uloga same pretrage kako u potvrđivanju dijagnoze SSc, tako i u predviđanju preživljenja bolesnika sa SSc. Stoga se kapilaroskopiju preporuča učiniti svim pacijentima sa dokazanom SSc ili sa sumnjom na SSc (48,55,56).

U skladu s ciljem istraživanja određivali smo kapilaroskopski stadij kod 17 bolesnika sa SSc te dobili podatke prema kojima je kod 6 pacijenata utvrđen rani stadij, kod 7 aktivni stadij, a kod 4 kasni stadij mikrovaskularnih promjena nokatne ploče.

Nadalje, tražili smo povezanost između stadija kapilaroskopije i aktivnosti bolesti po Valentiniju, zbroja zahvaćenosti organa po Medsger-u, modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja, duljine trajanja bolesti u mjesecima, te samoprocjene zdrastvenog statusa određenog SHAQ upitnikom. Pri ispunjavanju SHAQ upitnika, pacijenti procijenjuju njihovu mogućnost

obavljanja određenih dnevnih aktivnosti te ukazuju na njihovu potrebu za pomagalima ili pomoći.

Statistički značajnu povezanost uočili smo između stadija kapilaroskopije i aktivnosti bolesti, mRSS-a te zahvaćenosti organa po Medsger-u. U istraživanju koje je proveo Andracco sa suradnicima potvrđena je teza da u aktivnom stadiju NCV-a nalazimo najveće vrijednosti aktivnosti bolesti, što upućuje na vrijednost metode u praćenju progresije bolesti i promjena u patofiziološkim zbivanjima u SSc (57).

Dokazom statistički značajne povezanosti u našem istraživanju između stadija kapilaroskopije i zahvaćenosti organa po Medsger-u samo su potvrđena su slična istraživanja (48,58,59), što vrijedi i za korelaciju NVC-a i mRSS-a (60).

Vrijednosti samoprocjene zdravstvenog statusa prema SHAQ upitniku i duljina trajanja bolesti nisu bili statistički značajno povezani sa stadijem kapilaroskopije nokatne ploče. Slična istraživanja povezanosti kapilaroskopije i vrijednosti SHAQ upitnika još uvijek nema, a što se tiče duljine trajanja SSc, statistički značajna povezanost pronađena je samo između ranog stadija SSc (manje od 3 godine) i ranog stadija kapilaroskopije (60).

Također smo analizirali statističku povezanost između ANA, ACA i anti-RNP pozitivnih i negativnih bolesnika sa SSc prema aktivnosti bolesti, zahvaćenosti unutarnjih organa po Medsger-u, vrijednostima mRSS-a i SHAQ upitnika te duljine trajanja bolesti.

Antinukleolarno protutijelo (ANA) najčešće je pozitivno protutijelo u bolesnika sa SSc, pozitivno kod čak 90-95% oboljelih (33,51). U našem slučaju, svi ispitanici bili su ANA pozitivni. Prilikom analize anti-RNP pozitivnih i negativnih pacijenata, nismo našli statistički značajne razlike.

Prilikom analize ACA pozitivnih bolesnika sa SSc, utvrđena je statistički značajna povezanost aktivnog stadija kapilaroskopije sa povećanom aktivnosti bolesti u oboljelih od SSc. Nasuprot tome, u istih, ACA pozitivnih bolesnika, utvrđene su manje vrijednosti Medsger-ovog zbroja, modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja i SHAQ upitnika. Provedeno istraživanje Coelho-a i da Costa-e (62) ACA i navedenih varijabli ukazuju na nepostojanje korelacije između ACA pozitivnih bolesnika i vrijednosti Medsger-ovog zbroja, mRSS-a i SHAQ upitnika.

Također smo dokazali korelaciju između mRSS-a i zahvaćenosti organa po Medsger-u. Kumanovics i suradnici su također dokazali visoko pozitivne korelacije ispitivanih varijabli



(63).

Daljnje statistički značajne povezanosti su bile one između aktivnosti bolesti i mRSS-a, te između aktivnosti bolesti i Medsger-ovog zbroja, i to visoko pozitivne, što je dokazano i drugim nezavisnim istraživanjima (64,65,66).

Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da postoji povezanost stadija kapilaroskopije sa aktivnošću bolesti, Medsger-ovim zbrojem zahvaćenosti organa i mRSS-om kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja kapilaroskopije nokatne ploče u pacijenata sa SSc (57-60). Međutim, s obzirom na mali broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu zaključaka ovog ispitivanja potrebna su dodatna istraživanja na većem broju pacijenata.

## **6. ZAKLJUČAK**

Kapilaroskopija nokatne ploče izrazito je korisna metoda pri ranoj dijagnozi SSc, definiranju stadija bolesti, praćenju aktivnosti i progresije, te indirektnom uvidu u mikrovaskularne promjene unutarnjih organa.

Istraživanje provedeno u ovom diplomskom radu upućuje na povezanost stadija kapilaroskopije s težinom kliničke slike, aktivnošću osnovne bolesti, te kožnim promjenama utvrđenim mRSS-om, kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja stadija kapilaroskopije pacijenata sa SSc (57-60).

S obzirom da su dosadašnja klinička istraživanja također pokazala kako rana dijagnoza SSc ima ulogu u sprječavanju ireverzibilnih promjena na rukama pravovremenim započinjanjem liječenja, potrebno je svim pacijentima sa sumnjom na SSc napraviti procjenu kapilaroskopskog stadija (45).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Hachulla E, Czirják L. EULAR textbook on systemic sclerosis. London: BMJ Publishing Group Limited; 2013.
2. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
3. Medsger TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994;12(2):207-16.
4. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, i sur. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):961-5.
5. Silman AJ. Scleroderma - demographics and survival. *J Rheumatol.* 1997;48:58-61.
6. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):592-7.
7. Steen V, Oddis C, Conte C, Janoski J, Casterline G, Medsger T. Incidence of systemic sclerosis in allegheny county, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963–1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):441-5.
8. Derk C, Artlett C, Jimenez S. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. *Clin Rheumatol.* 2006;25(6):831-4.
9. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, i sur. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2010;35(1):52-7.
10. Frech TM, Pimentel R, Mineau G, Sawitzke A, Penmetsa G, Wong J. Parental influence on systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(2):310-2.
11. Agarwal S, Reveille J. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):133-8.
12. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol.* 1995;12:107-28.
13. Mora GF. Systemic Sclerosis: Environmental Factors. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2383-96.
14. Miller F, Alfredsson L, Costenbader K, Kamen D, Nelson L, Norris J, i sur. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J*

- Autoimmun. 2012;39(4):259-71.
15. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:751-64.
  16. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:509-37.
  17. Radić M. Uloga *Helicobacter pylori* infekcije u aktivnosti i težini kliničke slike u bolesnika sa sistemskom sklerozom (disertacija). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2012.
  18. Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:359-71.
  19. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.
  20. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:682-6.
  21. Bassel M, Hudson M, Taillefer S, Schieir O, Baron M, Thombs B. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *J Rheumatol.* 2011;50(4):762-7.
  22. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1281-5.
  23. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60-5.
  24. Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol.* 1985;12:472-7.
  25. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:797-823.
  26. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:5-12.
  27. Martinović-Kaliterna D. Sistemska skleroza: Pregled. *Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za sustavnu sklerozu, Klinički bolnički centar Split, Hrvatska. Reumatizam.* 2017;64(1):1-7.
  28. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9.
  29. Peroš-Golubičić T, ur. Lung in non-pulmonary and systemic disease. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

30. Teasdall RD, Frayha RA, Shulman LE. Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma): a report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(2):149-59.
31. Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HK. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):1747-55.
32. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:861-76.
33. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008.
34. Homburger H, Larsen S. Principles and Practice. U: Rich R, Fleisher T, Schwartz B. *Detection of specific antibodies in Clinical Immunology*. 1. izdanje. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996. str. 2096.-109.
35. Tyndall A, Fistarol S. The differential diagnosis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(6):692-9.
36. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, i sur. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
37. Baron M, Bernier P, Côté LF. Screening and therapy for malnutrition and related gastrointestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S42-6.
38. Anić B. Zahvaćanje probavnog sustava u bolesnika sa sustavnom sklerozom. *Reumatizam*. 2010;57(2):112-4.
39. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93.
40. Seibold JR, Denton CP, Furst DE. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum*. 2005;52:4057.
41. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, i sur. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118:2-10.
42. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis on behalf of the Scleroderma Clinical Trials Consortium and the World Scleroderma Foundation.

- J Scleroderma Relat Disord. 2017;2(1):11–8.
43. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(29):S42-S6.
  44. Marek M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67-72.
  45. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2595-604.
  46. Elhai M, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine*. 2015;82:148-53.
  47. Cutolo M. Capillaroscopy links to clinical pathological issues in systemic sclerosis. U: Cutolo M. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. Milan: Elsevier. 2010;173-9.
  48. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(39):S14-S8.
  49. Steen VD, Medgers TA Jr. The Value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1984-91.
  50. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592-8.
  51. Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):904-5.
  52. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun*. 2017;50(7):414-21.
  53. Hamaguch Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):42-53.
  54. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic-sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.



55. Paxton D, Pauling JD. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review. *Arthritis Rheum.* 2018;5:227-36.
56. Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, Giuggioli D, Ghizzoni C, Ferri C. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: the role of capillaroscopy-based scoring models. *Am J Med Sci.* 2014;348(4):331-6.
57. Andracco R, Irace R, Zaccara E, Vettori S, Maglione W. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):133.
58. Yalcinkaya Y, Pehlivan O, Omma A, Alpay N. The relationship between nailfold capillaroscopic assessment and telangiectasia score with severity of peripheral vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(91):S92-7.
59. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2087-93.
60. Sulli A, Ruaro B, Alessandri E, Pizzorni C. Correlations between nailfold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):247-51.
61. Shenavandeh S, Haghighi MY, Nazarinia MA. Nailfold digital capillaroscopic findings in patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis. *Reumatology.* 2017;55(1):15-23.
62. Coelho Horimoto AM, da Costa IP. Autoantibodies in systemic sclerosis and their clinical correlation in patients from a Midwestern region of Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):229-33.
63. Kumánovics G, Péntek M, Bae S, Opris D, Khanna D, Furst DE. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):53-66.
64. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2422-31.
65. Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1743-8 .

66. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828-35.

## **8. SAŽETAK**

**Uvod:** Sustavna skleroza (SSc) je rijetka bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena poremećajima u vaskularnim, imunološkim i fibroznim putevima. Određivanje stadija kapilaroskopije nokatne ploče danas se koristi kao marker za aktivnost i težinu bolesti, te za rano dijagnosticiranje SSc prije kliničkih manifestacija bolesti.

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je odrediti stadij kapilaroskopije nokatne ploče u bolesnika sa SSc, te odrediti moguću povezanost stadija kapilaroskopije s aktivnosti bolesti, zbrojem zahvaćenosti organa po Medsger-u, modificiranim Rodnanovim kožnim zbrojem, samoprocjenom zdravstvenog statusa određenom SHAQ upitnikom, te duljinom trajanja bolesti.

**Metode:** U istraživanju smo određivali stadij kapilaroskopije u 17 bolesnika sa SSc uz pomoć videokapilaroskopije nokatne ploče (engl. NVC – *nailfold videocapillaroscopy*). Iz dobivenih podataka o stadiju kapilaroskopije tražili smo povezanost stadija kapilaroskopije s aktivnosti bolesti određene Valentinijevim indeksom aktivnosti, zahvaćenosti kože kvantificirane modificiranim Rodnanovim kožnim zbrojem, težinom kliničke slike određenom uz pomoć Medsger-ovog zbroja, samoprocjenom zdravstvenog statusa uz pomoć SHAQ upitnika, te duljinom trajanja bolesti.

**Rezultati:** Od ukupno 17 pacijenata, kod 6 pacijenata utvrđen je rani stadij, kod 7 aktivni stadij, a kod 4 kasni stadij mikrovaskularnih promjena nokatne ploče. Statistički značajne razlike ( $P < 0,05$ ) bile su u vrijednostima indeksa aktivnosti bolesti po Valentiniju, Medsger-ovog zbroja zahvaćenosti organa te modificiranog Rodnanovog kožnog zbroja. Ispitanici s utvrđenim aktivnim stadijem kapilaroskopije imali su najveće vrijednosti navedenih varijabli. Nadalje, kod ACA pozitivnih bolesnika sa SSc, utvrđena je statistički značajna povezanost aktivnog stadija kapilaroskopije sa povećanom aktivnosti bolesti u oboljelih od SSc

**Zaključak:** Istraživanje provedeno u ovom diplomskom radu upućuje na povezanost stadija kapilaroskopije s aktivnosti osnovne bolesti, težinom kliničke slike određene Medsger-ovim zbrojem te modificiranim Rodnanovim kožnim zbrojem. S obzirom na mali broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu zaključaka ovog ispitivanja potrebna su dodatna istraživanja na većem broju pacijenata.

## **9. SUMMARY**

## **Title: Capillaroscopy in patients with systemic sclerosis**

**Background:** Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease, clinically characterized by disorders in vascular, immunological, and fibrotic pathways. Nailfold videocapillaroscopy score is used as a marker for disease activity and severity, also for early diagnose of SSc, even before clinical manifestations of the disease.

**Objectives:** The aim of this study was to determine the capillaroscopy score (the degree of microvascular damage) of SSc patients and to determine the possible association of capillaroscopy stage with the activity index, disease severity, modified Rodnan's Skin Score, Scleroderma Health Assessment Questionnaire score and disease duration.

**Methods:** In this study we determined the capillaroscopy score (the degree of microvascular damage) in 17 patients with SSc using the Nailfold Videocapillaroscopy (NCV). From the obtained data on capillaroscopy score, we searched for the correlation of the capillaroscopy stage and Valentini's disease activity index, disease severity, modified Rodnan's Skin Score, functional disability measured by the SHAQ questionnaire and disease duration.

**Results:** Out of a total 17 patients, an early stage of capillaroscopy was found in 6 patients, active in 7, and late stage in 4 SSc patients. Statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) were obtained by the capillaroscopy stage and Valentini's activity disease index, Medsger severity score and modified Rodnan's Skin Score. Patients in active stage of capillaroscopy had highest scores in activity, severity and skin affection measured by mRSS. Furthermore, there was a correlation between ACA positive patients and disease activity index.

**Conclusion:** The research carried out in this diploma thesis suggests that there is a correlation of capillaroscopy stage (degree of microvascular damage) with disease severity, activity and mRSS. Due to small number of patients involved in this study, additional studies are needed on a larger number of patients to fully confirm the conclusions of this study.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**IME I PREZIME:** Ivana Šitić

**DATUM I MJESTO ROĐENJA:** 10. prosinca 1993. godine, Split, Hrvatska

**DRŽAVLJANSTVO:** Hrvatsko

**ADRESA STANOVANJA:** Kranjčevićeva 30, 21 000 Split, Hrvatska

**E-ADRESA:** ivana.sitic@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2000.-2008. Osnovna škola „Gripe“, Split

2012. završila srednjoškolsko obrazovanje u Prirodoslovnoj tehničkoj školi Split, smjer Prirodoslovna gimnazija

2012. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

aktivno služenje engleskim jezikom

poznavanje njemačkog jezika

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

2017. dobitnica rektorove nagrade za izvrsnost Sveučilišta u Splitu