

REUMATIZAM

An aerial photograph of a coastal town built on a peninsula. The town features numerous buildings with red-tiled roofs, interspersed with lush green trees. A harbor with several boats is visible in the foreground. The surrounding water is a deep blue, and distant mountains are visible on the horizon.

Volumen 56

Broj 2

Godina 2009.

UDK 616-002.77:061.2(497.13-25)(0)"540.2"

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürriegl (1963.-1990.) ♦ Ivo Jajić (1991.-1998.)

Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

Urednički odbor - Editorial Board

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Goran Ivanišević, Zrinka Jajić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Želimir Maštrović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlák

Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Miljenko Grgić, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

UPUTE AUTORIMA

REUMATIZAM, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrte, vijesti i druge priloge, napisane hrvatskim ili engleskim jezikom, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje. Radovi i prilozi šalju se na adresu:

dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

g_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima usklađene su s tekstom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Eng J Med* 1997;336:309-15.

Cijeli tekst u Word formatu s priložima treba poslati na CD-u ili elektroničkom poštom s tri računalna ispisa (veličina slova 12 točaka) na papiru veličine A4, najviše 30 redaka po stranici s lijevim bijelim rubom veličine 4 cm. Treba izbjegavati kratice, osim onih mjernih jedinica. Nije dopušteno koristiti sjenčanje, okvire, podcrtavanja i slično.

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto.

Prva stranica sadrži kratak i jasan **NASLOV RADA** na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i adresu ustanove autora, a na dnu stranice adresu autora s kojim će komunicirati Uredništvo i gdje se mogu tražiti posebni otisci.

Druga stranica sadrži naslov rada, **SAŽETAK** na hrvatskom i engleskom jeziku opsega do 150 riječi (13 redaka) te 3-5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Sažetak sadrži prikaz problema - svrhe rada, metodu, bitne rezultate (po mogućnosti brojčano izražene) i osnovne zaključke.

Treća stranica sadrži naslov rada i **UVOD** koji prikazuje bit problema, svrhu istraživanja i što je do sada učinjeno na tom području.

MATERIJAL I METODA RADA sadrži raspodjelu materijala i sažet opis primijenjene metode koji omogućuje ponavljanje istraživanja. Metoda iz literature se ne opisuje nego se na nju upućuje.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA su zorno prikazani i statistički obrađeni. Pri izražavanju kvantitativnih veličina treba rabiti jedinice SI sustava i decimalni zarez.

RASPRAVA sadrži opis problema dotičnog istraživanja, tumačenje rezultata i njihovu usporedbu s onima iz literature.

ZAKLJUČCI se izvode na temelju vlastitih rezultata, odvojen od rasprave.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Svaka **TABLICA**, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna i jednostavna.

SLIKE se prilažu u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilažu se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redosljed slike i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora. Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje širine 85 mm i najmanje razlučivosti 300 dpi.

LITERATURA se piše na posebnom listu papira i navodi rednim brojem pojave u tekstu rada. Ako rad ima do šest autora navode se sva imena, a kod sedam i više autora imena prva tri, dok se za ostale napiše *i sur.* Časopise treba prikazati skraćenicom koja se rabi u *Index Medicus*.

Članak u časopisu: Kranjc I. Autoantitijela i autoimune reumatološke bolesti. *Reumatizam* 1997;45(1):5-12.

Članak u zborniku/poglavlje u knjizi: Dürriegl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. *Povijest internističkih struka u Hrvatskoj*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a. 2005:1-222.

Urednik: Malčić I, ur. *Reumatske bolesti dječje dobi*. Zagreb: Školska knjiga.

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. *Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj*. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

Uz rad treba priložiti pismenu izjavu da nije objavljen ili prihvaćen za tisak drugdje te da su svi autori upoznati s cjelokupnim sadržajem rada.

Svaki rad šalje se anonimno dvojici recenzenata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autor je obavezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim priložima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj iz časopisa **REUMATIZAM** može se preuzeti uz navod *Preuzeto iz Reumatizma*.

Časopis **REUMATIZAM** se indeksira u *Index Medicus*.

REUMATIZAM

Volumen 56

Broj 2

Godina 2009.

JEDANAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Cavtat, 21.-22. studenoga 2009.

Organizator: *Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a*

Mjesto održavanja: *Hotel Croatia, Cavtat*

Organizacijski odbor

Predsjednica: *Đurđica Babić-Naglić*

Tajnik: *Goran Ivanišević*

Blagajnik: *Porin Perić*

Članovi: *Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio*

Mjesni organizacijski odbor

Predsjednik: *Goran Ivanišević*

Tajnik: *Ivor Ivanišević*

Članice: *Kristina Kovač Durmiš, Iva Popović, Iva Žagar*

SADRŽAJ

CONTENTS

PROGRAM	5	PROGRAMME
PREDAVANJE U SPOMEN DRAGE ČOPA <i>Dubravka Bosnić</i>		DRAGO ČOP MEMORIAL LECTURE <i>Dubravka Bosnić</i>
Povijest sistemskog eritemskog lupusa	9	The history of systemic lupus erythematosus
UVODNA PREDAVANJA <i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić, Ilza Salamunić</i>		INTRODUCTORY LECTURES <i>Dušanka Martinović Kaliterna, Mislav Radić, Ilza Salamunić</i>
Sistemski eritemski lupus <i>Srđan Novak</i>	16	Systemic lupus erythematosus <i>Srđan Novak</i>
Kliničko značenje antinuklearnih protutijela i drugih seroloških abnormalnosti u sistemskom eritemskom lupusu <i>Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović Vergles, Mislav Radić</i>	22	Clinical significance of antinuclear antibodies and other serological abnormalities in systemic lupus erythematosus (SLE) <i>Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović Vergles, Mislav Radić</i>
Sistemski eritemski lupus i sustav komplementa <i>Nada Čikeš</i>	26	Systemic lupus erythematosus and the complement system <i>Nada Čikeš</i>
Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa <i>Jadranka Morović-Vergles, Lea Šalamon</i>	29	Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus <i>Jadranka Morović-Vergles, Lea Šalamon</i>
Lupusni nefritis	34	Lupus nephritis

<i>Dužanka Martinović Kaliterna, Danijela Marasović Krstulović, Mislav Radić</i>		<i>Dužanka Martinović Kaliterna, Danijela Marasović Krstulović, Mislav Radić</i>	
Primjena hormonalne terapije u sistemskom eritemskom lupusu	41	Hormonal therapy in systemic lupus erythematosus	
<i>Miroslav Mayer</i>		<i>Miroslav Mayer</i>	
Obilježja smrtnosti oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa	44	Mortality characteristics in people with systemic lupus erythematosus	
POSTERI	50	POSTERS	
SPONZORIRANI SAŽECI	61	SPONSORED ABSTRACTS	
***		***	
IZVORNI ZNANSTVENI RAD		ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER	
<i>Simeon Grazio, Frane Grubišić, Tomislav Nemčić, Valentina Matijević, Hana Skala</i>		<i>Simeon Grazio, Frane Grubišić, Tomislav Nemčić, Valentina Matijević, Hana Skala</i>	
Pouzdanost i valjanost hrvatske inačice Bath funkcijskog indeksa za ankilozantni spondilitis (BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom	63	The reliability and validity of a Croatian version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with ankylosing spondylitis	
ZNANSTVENO PRIOPĆENJE		SCIENTIFIC REPORT	
<i>Sylejman Rexhepi, Mjellma Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka, Ejup Pllana, Gani Dragusha, Masar Gashi, Blerta Rexhepi</i>		<i>Sylejman Rexhepi, Mjellma Rexhepi, Vjollca Sahatçiu-Meka, Ejup Pllana, Gani Dragusha, Masar Gashi, Blerta Rexhepi</i>	
The effects of combined therapy of rheumatoid arthritis on the acute phase reactants	77	Učinci kombinirane terapije reumatoidnog artritisa na reaktante akutne faze	
PREGLEDNI RAD		REVIEW PAPER	
<i>Igor Borić, Matej Mustapić, Dijana Podoreški, Jakša Škugor</i>		<i>Igor Borić, Matej Mustapić, Dijana Podoreški, Jakša Škugor</i>	
Radiološke metode u oslikavanju reumatskih bolesnika	81	Diagnostic imaging in assessment of rheumatic diseases	
OSVRT	89	REVIEW	
PRIKAZ KNJIGE	91	BOOK REVIEW	

JEDANAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Cavtat, 21.-22. studenoga 2009.

Subota, 21. studenoga 2009.

11:00-14:30 *Prijava sudionika*

14:30-15:10 *MSD simpozij*

Sponzorirano priopćenje do 40 minuta

Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić

OPTIMIZACIJA UČINKA ALENDRONATA INTEGRIRANJEM

KOLEKALCIFEROLA U TJEDNU FORMULACIJU LIJEKA (FOSAVANCE 5600)

OPTIMISATION OF ALENDRONATE EFFICACY BY INTEGRATION

OF CHOLECALCIFEROLE INTO WEEKLY DRUG FORMULATION (FOSAVANCE 5600)

15:10-15:50 *Roche simpozij*

Sponzorirana priopćenja do 20 minuta

Tonko Vlasković

BONVIVA/IBANDRONAT - PREGLED DOKAZA

BONVIVA/IBANDRONATE - EVIDENCE REVIEW

Darko Kaštelan

BONVIVA/IBANDRONAT

- DOKAZANA UČINKOVITOST NA PRIJELOME UZ BOLJU KVALITETU ŽIVOTA

BONVIVA/IBANDRONATE

- PROVEN EFFICACY ON FRACTURES WITH BETTER QUALITY OF LIFE

15:50-16:00 *Stanka*

SUSTAVNI ERITEMSKI LUPUS

16:00-18:00 *Moderatori: Branimir Anić, Dubravka Bosnić*

Pregledna predavanja do 20 minuta

Nada Čikeš

NEUROPSIHIJATRIJSKA OČITOVANJA

SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Jadranka Morović-Vergles

LUPUSNI NEFRITIS - NOVOSTI U KLASIFIKACIJI I TERAPIJI

LUPUS NEPHRITIS - NEWS IN CLASSIFICATION AND TREATMENT

Dušanka Martinović Kaliterna

PRIMJENA HORMONALNE TERAPIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

HORMONAL THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Srđan Novak

VAŽNOST SEROLOŠKIH NALAZA U DIJAGNOSTIČKOJ OBRADI

THE SIGNIFICANCE OF SEROLOGICAL FINDINGS IN DIAGNOSTIC TREATMENT

Miroslav Mayer

MORTALITET I SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

MORTALITY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Rasprava

- 18:00-19:00 *Sanofi Aventis simpozij*
 “Nove spoznaje i mogućnosti u liječenju reumatoidnog/psorijatičnog artritisa i osteoporoze”
 Moderator: Božidar Ćurković
 Sponzorirana priopćenja do 20 minuta
 Božidar Ćurković
 UVOD
 INTRODUCTION
 Đurđica Babić Naglić
 JESU LI ISCRPLJENE MOGUĆNOSTI KLASIČNIH DMARD?
 HAVE THE POSSIBILITIES OF CLASSIC DMARDs BEEN EXHAUSTED?
 Branimir Anić
 BISFOSFONATI - SPECIFIČNOSTI RISEDRONATA
 BISPHOSPHONATES - SPECIFICS OF RISEDRONATE
 Zlatko Giljević
 NOVE SPOZNAJE O MOGUĆNOSTI KOMBINIRANJA
 OSNOVNOG I SPECIFIČNOG LIJEČENJA OSTEOPOROZE
 NEWLY DISCOVERED POSSIBILITIES OF COMBINING
 BASIC AND SPECIFIC TREATMENT OF OSTEOPOROSIS
Rasprava i zaključak
- 19:15-19:30 *Otvorenje Kongresa*
- 19:30-20:30 *Predavanje u spomen Drage Čopa*
 Dubravka Bosnić
 POVIJEST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA
 THE HISTORY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
- 21:00-24:00 *Večera*

Nedjelja, 22. studenoga 2009.

SLOBODNA PRIOPĆENJA

- 10:00-11:30 *Moderator: Porin Perić*
Usmena priopćenja i rasprava do 7 minuta
- P1 Vjollca Sahatçiu-Meka,
 Remzi Izairi, Sylejman Rexhepi,
 Suzana Manxhuka-Kerliu, Anton Kukeli
 EKSTRA-ARTIKULARNE MANIFESTACIJE U SERONEGATIVNOM
 I SEROPOZITIVNOM REUMATOIDNOM ARTRITISU
 EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS IN SERONEGATIVE
 AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS
- P2 Rajko Pavlović, Stanko Belina, Darija Granec
 USPOREDBA UZV I MR NALAZA ŠAKA
 U POLIARTRITISA KOJI NE ZADOVOLJAVAJU
 ARA KRITERIJE ZA DIJAGNOZU REUMATODINOG ARTRITISA (RA)
 COMPARISON OF ULTRASOUND AND MRI FINDINGS OF HANDS
 IN POLYARTHRITISES THAT DO NOT FULFILL ARA CRITEIA
 FOR DIAGNOSIS OF RHEUMATOD ARTHRITIS (RA)
- P3 Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić, Ivo Jajić
 KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA
 U 50 BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM SPONDILITISOM
 QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphics
 IN 50 MALE PATIENTS WITH PSORIATIC SPONDYLITIS

- P4 Muho Muratović, Ljiljana Smilić, Svetlana Aligrudić, Nataša Miketić
 PROCJENA FUNKCIJSKOG STANJA
 BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KUKA
 THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CONDITION
 OF PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS
- P5 Senka Rendulić Slivar, Dušan Perić
 ZNAČAJ JAKOSTI MIŠIĆA EKSTENZORA KOLJENA
 NA SMANJENJE BOLI U STARIJH OSOBA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA
 THE SIGNIFICANCE OF KNEE EXTENSORS STRENGTH
 ON PAIN RELIEF IN ELDERLY WITH KNEE OSTEOARTHRITIS
- P6 Tomislav Badel, Ivan Krolo, Dijana Podoreški, Ladislav Krapac, Sonja Kraljević Šimunković
 USPOREDBA ULTRAZVUKA S MAGNETSKOM REZONANCIJOM
 U DIJAGNOSTICI EFUZIJE TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA
 - PREGLED LITERATURE S PRIKAZOM BOLESNIKA
 COMPARISON OF ULTRASONOGRAPHY WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING
 IN THE DIAGNOSIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT EFFUSION
 - LITERATURE REVIEW WITH A CLINICAL REPORT
- P7 Ladislav Krapac
 HIPERURICEMIJA I ULOZI U STARIJEM PUČANSTVU
 HYPERURICAEMIA AND GOUT IN ELDERLY
- P8 Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Vilma Kosović
 TERAPIJA OSTEOARTITISA TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA
 TIJEKOM 8 MJESECI - PRIKAZ DVA BOLESNIKA
 THERAPY OF OSTEOARTHRITIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT
 DURING 8 MONTHS - TWO CASE REPORTS
- P9 Mira Kadojić, Suzana Čalošević, Tatjana Prološćić Polovina
 Tatjana Glas Puškadija, Ankica Firi, Ivica Jurčević
 KONZERAVATIVNO LIJEČENJE DISKOGENE KRIŽOBOLJE
 CONSERVATIVE TREATMENT OF LOW BACK PAIN CAUSED BY DISC HERNIA
- P10 Ivica Fotez
 LIJEČENJE OSTEOPOROZE U GASTREKTOMIRANOG BOLESNIKA
 THE OSTEOPOROSIS TREATMENT IN GASTRECTOMISED PATIENT
- P11 Alboran Delija, Jozo Jelčić, Olga Badovinac, Suzana Maltar-Delija
 UTJECAJ PRETILOSTI NA RIZIK KOMPRESIVNIH PRIJELOMA
 TRUPOVA KRALJEŽAKA U BOLESNICA S POSTMENOPAUSALNOM OSTEOPOROZOM
 THE EFFECT OF OBESITY ON THE RISK OF COMPRESSION
 VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
- 11:30 *Zatvaranje kongresa*



Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

POVIJEST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA THE HISTORY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dubravka Bosnić

Sažetak

U ovom radu prezentirana je povijest sistemskog eritemskog lupusa. Povijest SLE sažeta je u tri razdoblja: klasični period otkrivanja vidljivih manifestacija bolesti,

neoklasično razdoblje spoznavanja sustavne bolesti te moderno vrijeme koje je pružilo uvid u mehanizme nastanka bolesti i omogućilo objektivniji pristup dijagnostici.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, povijest

Summary

In this review paper the history of systemic lupus erythematosus is presented. History of systemic lupus is summarized in three periods, the classical period of discovering the visible manifestations of the disease, the

neoclassical period discovering the concept of systemic disease, and modern times, which provided insight into disease mechanisms and facilitated the formation of objective diagnostic approach.

Keywords

systemic lupus erythematosus, history

Uvod

Sistemski eritemski lupus je autoimuna multisistemska bolest nepoznate etiologije karakterizirana heterogenom kliničkom slikom i laboratorijskim pokazateljima različitog tijeka i prognoze. Imunološki poremećaji primarno su posljedica B stanične hiperreaktivnosti i stvaranjem protutijela i imunih kompleksa koji se deponiraju i izazivaju oštećenje vitalnih organa.

Klinička obilježja su kombinacija općih simptoma i različitih lezija organskih sustava kao što su oštećenja kože, sluznica, zglobova, bubrega, mozga, seroznih membrana, pluća, srca i gastrointestinalnog trakta. Smrtni ishod najčešće je vezan uz aktivnost bolesti i

zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, posljedica su infekcija i ubrzane ateroskleroze (1).

Povijest sistemskog lupusa može se podijeliti u tri razdoblja: *klasični period* karakteriziran opisima kožnih promjena (lupus vulgaris, lupus profundus, diskoidni lupus, fotosenzitivnost, leptirasti osip), *neoklasično vrijeme* karakterizirano opisima sistemskih promjena i zahvaćenošću unutarnjih organa i *moderno vrijeme* obilježeno otkrićem LE stanica 1948. godine i znanstvenim napretkom vezanim uz otkrivanje patofizioloških procesa, laboratorijskih tehnika i novim spoznajama u liječenju (2,3,5).

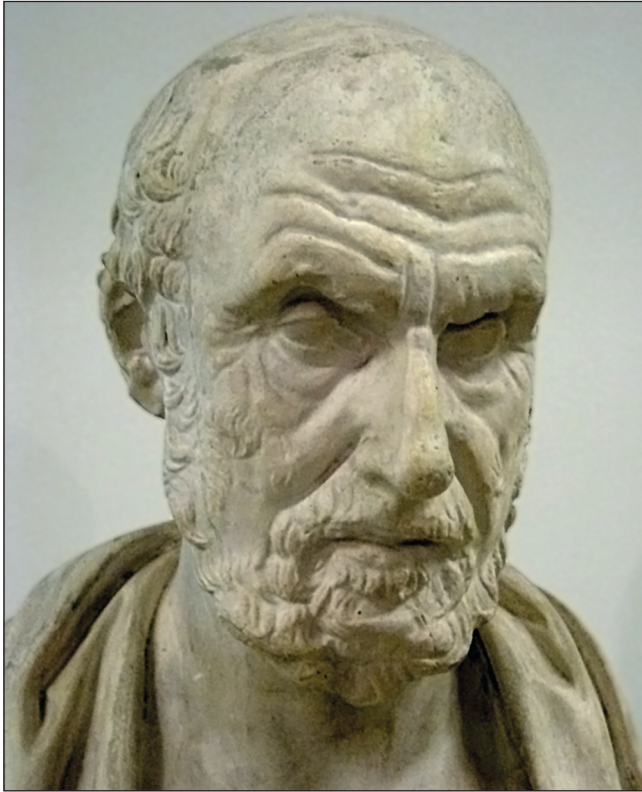
Klasični period

Godine 400. pr.Kr. Hipokrat (slika 1) prvi opisuje crvene kožne promjene koje povremeno imaju i ulceriformni izgled. Oko 1200. svećenik i liječnik Rogerius, autor prve knjige kirurgije (slika 2), prvi upotrebljava naziv lupus za kožne ulcerozne promjene na licu i rukama. Po jednoj interpretaciji naziv se izvodi iz riječi koja se odnosi na vuka (lice poput ugriza vuka - slika 3) a prema drugoj naziv bi se trebao odnositi na ljude koji izgledom podsjećaju na "vukodlake" (srednjovjekovne teorije).

Oko 1800. klasične dermatološke opise daje Thomas Bateman, učenik dr. R. Williama, britanskog liječnika koji uključuje lupus u svoju klasifikaciju bolesti. Moguće da se radilo o opisu tuberkuloze kože "lupus vulgaris", a ne eritemskom lupusu.

U 19. stoljeću Cazenave, student francuskog dermatologa Laurenta Bietta uvodi pojam "erythema centrifugum" i razlikuje ga od drugih ulceriformnih oblika kožnih promjena.

Slika 1. Hipokrat
Figure 1. Hippocrates



Slika 3. Diskoidni lupus - "ugriz vuka"
Figure 3. Discoid lupus - "wolf's bite"



Slika 4. Ferdinand Ritter von Hebra
Figure 4. Ferdinand Ritter von Hebra



Slika 2. Rogerius "The book of surgery"
Figure 2. Rogerius "The book of surgery"



Slika 5. Leptirasti eritem
Figure 5. Butterfly rash



1846. austrijski dermatolog F. von Hebra (slika 4) upotrebljava metaforu leptirastog osipa lica (slika 5) te ga povezuje s lupusom. 1856. izdaje "Atlas kožnih bolesti"

Neoklasični period

Godine 1872. započinje novo razdoblje u spoznaji o sistemskom lupusu. Te godine Kaposi izdaje prvi opis

Slika 6. Moritz Kaposi
Figure 6. Moritz Kaposi



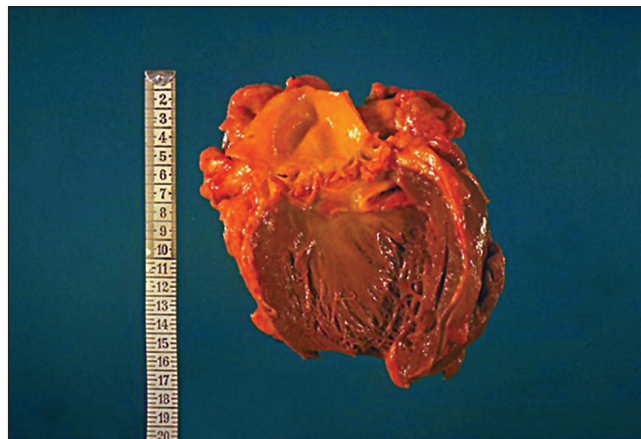
Slika 7. William Osler
Figure 7. William Osler



s prvim ilustracijama lupus eritematosusa. Učenik F. von Hebre, M. Kaposi (slika 6), bečki liječnik mađarskog porijekla, 1875. godine uvodi pojam diskoidnog lupusa.

sistemske prirode poremećaja i povezuje kožne promjene sa simptomima u tijelu koji mogu biti "opasni po ži-

Slika 8. Verukozni endokarditis Libman-Sacks
Figure 8. Verrucous Libman-Sacks endocarditis

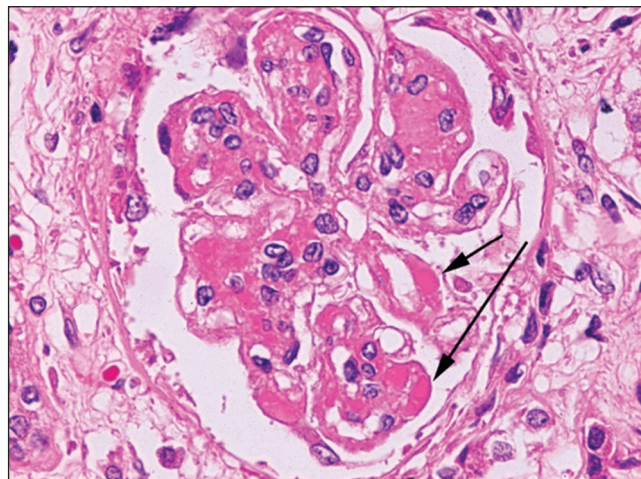


vot". Predložio je podjelu na diskoidni lupus i diseminiranu formu koju karakteriziraju potkožni čvorovi, artritis velikih i malih zglobova sa zadebljanjem sinovije, limfadenopatija, febrilitet, gubitak u tj. težini, anemija i zahvaćenost središnjeg živčanog sustava.

Godine 1885. sir William Osler (slika 7) u Baltimoru i Jadassohn u Beču 1904. godine proširuju koncept sistemskog lupusa te opisuju promjene na srcu, plućima, mozgu, bubrezima i želucu, a ujedno ostavljaju mogućnost da se radi i o lupusu bez kožnih promjena (4).

U intervalu od 1920. do 1930. patolozi u Mt. Sinai Hospital u New Yorku opisuju promjene na srčanim

Slika 9. Lupus nefritis, bubrežni glomerul obojen hemalaun eozinom - "žičana petlja"
Figure 9. Lupus nephritis, renal glomerule stained with hemalaun eozine - "wire-loop"



zaliscima kao nebakterijski verukozni endokarditis (slika 8) kojeg imenuju Libman-Sacksov endokarditis, “žičanu petlju” na histološkim preparatima bubrega (slika 9) i hematoksilinsko tijelo.

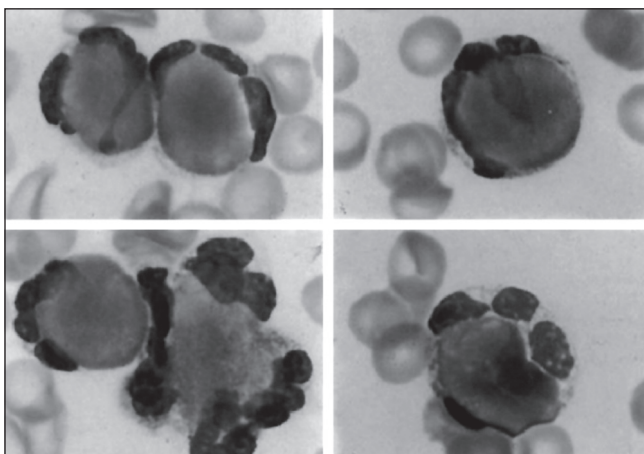
1936. Friedberg, Gross i Wallach opisuju obdukcijske nalaze u 4 bolesnika umrlih od SLE bez kožnih promjena. U to vrijeme i dalje je prisutna ideja tuberkuloze kao pokretača bolesti iako se obdukcijski prethodna TBC dijagnosticirala u 20% umrlih od SLE što je pokazao Keil 1933. Njemački patolog Fritz Linge prvi opisuje promjene vezivnog tkiva u bolesnika s kliničkom slikom reumatske vrućice, a 1941. godine dr. Klemperer prvi put uvodi pojam kolagene bolesti koja kao “kolagena vaskularna bolest” od tada perzistira 60 godina.

Moderno vrijeme

Godine 1948. dr. Hargraves u Mayo klinici opisao je LE fenomen (granulociti u koštanoj srži bolesnika sa SLE imaju fagocitirani materijal drugih stanica npr. dijelove jezgre koje se vide kao vakuola). Tim otkrićem uvedena je “imunologija” u razjašnjenje nastanka sistemskog lupusa tj. otvorilo se i pitanje autoimunosti. Uskoro je to postao bitan test za brzu dijagnostiku SLE (slika 10) (9,10).

Godine 1950. prepoznata su i uvedena još dva testa vezana uz dijagnostiku i prepoznavanje SLE: test na sifilis koji je u nekih bolesnika sa SLE lažno poziti-

Slika 10. LE stanice
Figure 10. LE cells

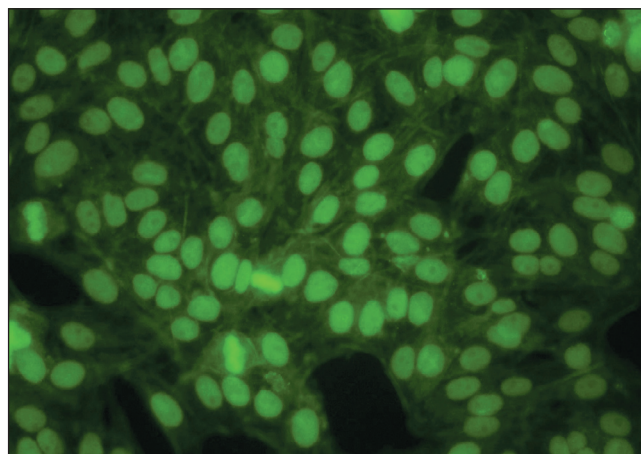


van i antinuklearni faktor (ANF). Moore iz Baltimorea analizirajući bolesnike sa SLE (grupa od 148) našao je da 7% ima lažno pozitivan test na sifilis, a da je on pozitivan u 30% bolesnika s drugim kolagenozama. 1950. godine Friou je razvio tehniku indirektno fluorescencije (slika 11) za otkrivanje antitijela protiv jezgre stanica (ANA protutijela) u krvi bolesnika sa SLE. Prepoznalo se da 95% bolesnika sa SLE imaju ta protutijela. Postupno su se prepoznala i protutijela na DNA i ekstraktabilnu nukleinsku kiselinu (nRNP, Sm, Ro, La), kardiolipinska protutijela (1983) (12).

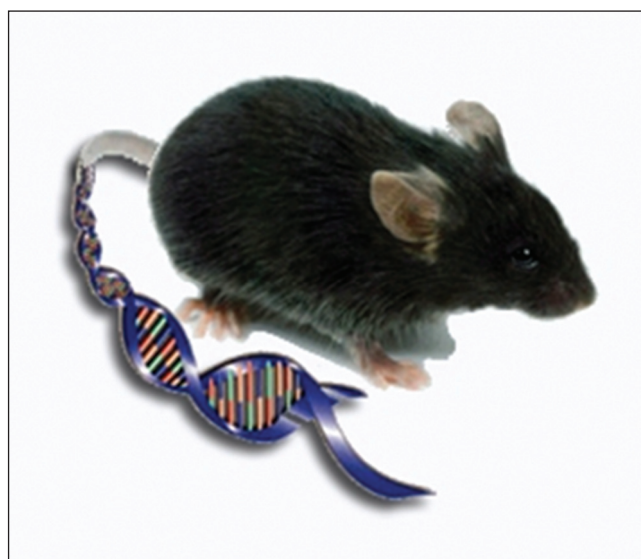
Druga dva velika napretka obilježila su moderno doba, a to su razvoj eksperimentalnih modela i prepoznavanje genetske predispozicije u razvoju lupusa. Godine 1959. u Otago Medical School nađen je F1 hibridni miš NZ Black/NZ White (slika 12) sa slikom bubrežne bolesti koja podsjeća na lupus nefritis čovjeka. Na taj se način ušlo u imunopatogenezu stvaranja autoantitijela, mehanizme imunološke tolerancije, uloge spolnih hormona u moduliranju tijeka bolesti, uvođenje nove terapije prepoznajući molekularne mehanizme. Drugi životinjski modeli su BXSB i MRL/lpr miševi i spontano pojavljivanje lupusa u pasa (13).

Godine 1954. Leonhardt je prvi opisao obiteljsko pojavljivanje SLE, a kasnije je to potvrđeno u studijama Arnetta i Shulmanana iz Johns Hopkins bolnice u Baltimoreu. Unazad 20 godina molekularne biološke tehnike omogućile su analizu genoma (tablica), recep-

Slika 11. Imunofluorescencija - antinuklearna protutijela
Figure 11. Immunofluorescence - antinuclear antibodies



Slika 12. Hibridni miš NZ Black
Figure 12. Hybrid mouse NZ Black



Tablica. Genetski lokusi koji se povezuju sa sklonošću za SLE (8)
 Tablica. Genetic loci linked to SLE affinity (8)

Citogenetska lokacija	Geni kandidati s lokusima	Imuni odgovor
1q23	CRP FCGR2A FCGR2B FCGR3A FCGR3B	urođeni urođeni adaptivni adaptivni adaptivni
1q25-31		
1q41-42	PARP TLR5	apoptoza urođeni
2q35-37	PDCD1	adaptivni
4p16-15.2		
6p11-21	MHC razred II: DRB1 MHC razred III: TNF α C2, C4	adaptivni adaptivni urođeni
12q24		
16q12-13	OAZ	adaptivni

torskih mjesta na površini stanica imunološke prezentacije (slika 13), spoznaje o genetičko-serološkim subgroupama, funkciji komplementa i istraživanju etiologije lupusa (virusni antigeni/proteini) (8).

Postavljanje dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa je složeno zbog "šarene" kliničke slike, mogućnosti mimikrije (npr. porphiria cutanea tarda) i preklapanja s infekcijama i tumorima (slika 14). 1971., 1982. i konačno 1997. godine Američko reumatološko društvo (ARA-ACR) (slika 15), definiralo je kriterije za postavljanje dijagnoze SLE (potrebno minimalno 4 kriterija) (slika 16): 1. leptirasti osip; 2. diskoidni osip; 3. fotosenzitivnost; 4. oralne ulceracije; 5. neerozivni artritis; 6. serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis); 7. bubrežni poremećaj (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina ili stanični cilindri); 8. neurološki/psihijatrijski poremećaj (epilepsija, psihoza); 9. hematološki poremećaj (hemolitička anemija, leukopenija,

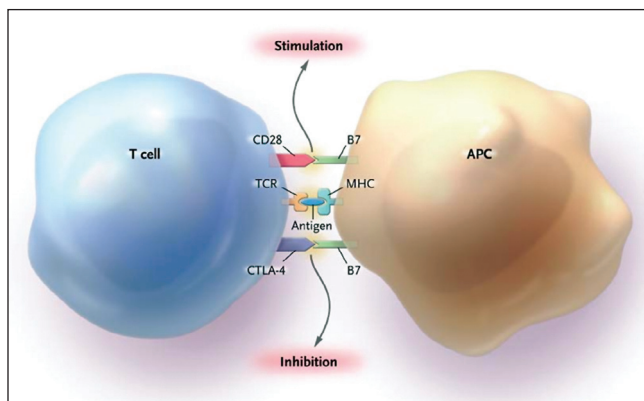
Slika 14. Giorgio de Chirico "Melankolija" - nedefinirana bolest
 Figure 14. Giorgio de Chirico "Melancholy" - undefined illness



trombocitopenija); 10. imunosni poremećaj (anti dsDNA, anti-Sm, aCl, LAC); 11. antinuklearna protutijela. (7,11)

Teško je diskutirati o povijesti SLE bez da se spomene terapija. Godine 1894. Payne je prvi uočio korist kinina u liječenju lupusa. Godine 1898. upotreba salicilata s kininom također se pokazala korisnom. Revolucionarni zahvat u liječenju počinje 1950. godine kada Hench uvodi adrenokortikotropne hormone i kortizon (slike 17 i 18) za kontrolu i liječenje SLE. Antimalari-

Slika 13. Receptorsko mjesto na stanici imunološkog prepoznavanja (8)
 Figure 13. Receptor site on immunological recognition cell (8)



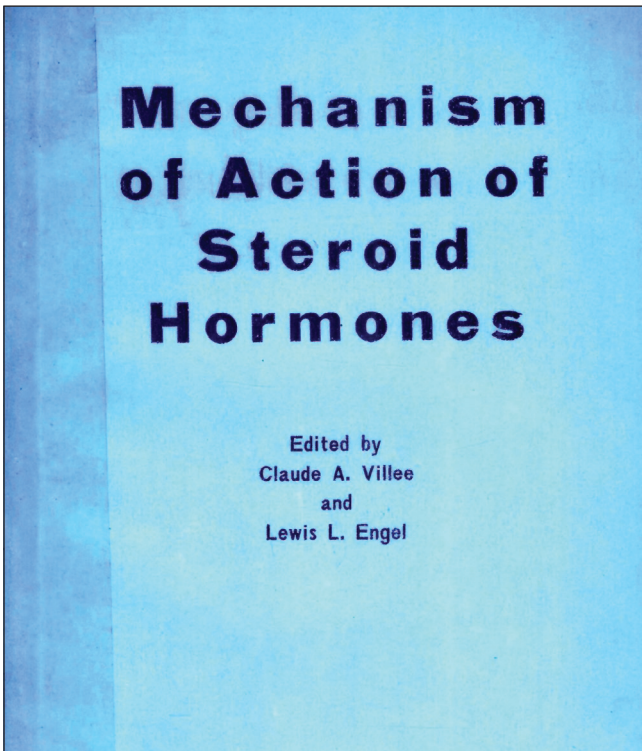
Slika 15. Albrecht Dürer "Isus među doktorima"
 - postavljanje kriterija
 Figure 15. Albrecht Dürer "Jesus among the Doctors"
 - setting the criteria



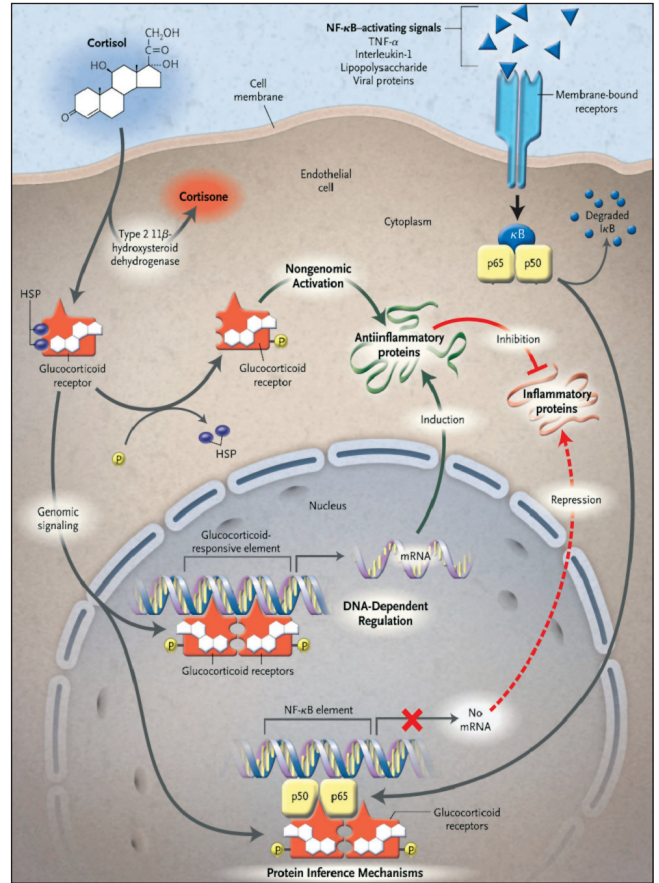
Slika 16. Naum Gabo "Ženski lik" - definirani kriteriji
 Figure 16. Naum Gabo "Female image" - defined criteria



Slika 17. Prvi tiskani opis djelovanja steroidnih hormona
 Figure 17. Prvi tiskani opis djelovanja steroidnih hormona



Slika 18. Shema djelovanja glukokortikoida na staničnoj razini
 Figure 18. Shema djelovanja glukokortikoida na staničnoj razini



Slika 19. Joan Miró "Žena" - dekonstrukcija
 Figure 19. Joan Miró "Woman" - deconstruction



ci su ostali temeljna terapija u liječenju kožnog oblika lupusa i artritisa. Od 1960. godine upotrebljavaju se citostatici/immunosupresivi u liječenju rezistentnih oblika bolesti, teških oblika sa zahvaćanjem mozga i bubrega, vaskulitisa. Novi biološki lijekovi uvode se u liječenje od 80-ih godina 20. stoljeća (6,8,14,15).

U posljednja dva desetljeća nekoliko važnih točki interesa vezano je uz sistemski eritemski lupus: istraživanja multigeničnosti bolesti, nukleosoma kao pokretača

stvaranja svih ostalih protutijela, biologija T i B receptora, uloga citokina i kemokina, antifosfolipidnog sindroma, neonatalnog lupusa, SLE dječje dobi, uvođenja novih terapijskih protokola i rehabilitacije lupusnih bolesnika primarno onih s kognitivnim poremećajima (16-21). Otkrićem retrovirusa i njihovih mehanizma patogenosti spoznalo se analogiju imunodeficijencije, infekcije i autoimunosti čime se otvorilo nova poglavlja u istraživanju SLE i paradigme autoimunosti (slika 19) (22).

Literatura

1. Lahita RG. Introduction. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: John Wiley and Sons. 2004.
2. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg et al. *Rheumatology*. 2008;1207-10.
3. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger. 2002.
4. Benedek TG. W. Osler and Development of the Concept of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1997;27(1):48-56.
5. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1.
6. Lockshin MD. Therapy for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:189.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
8. Rahman A, Isenberg D.A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
9. Hepburn A.L. Heberden historical series, The LE cell. *Rheumatology* 2001;40:826-827.
10. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "LE" cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25-8.
11. Tan EM, Cohen AS JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
12. Harris EN, Gharavi AE, Boey Mlet al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus, *Lancet* 1983;2:1211-1214.
13. Arnett FC, Shulman LE. Studies in familial systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 1976;55:313-322.
14. Pillsbury DM, Jacobson C Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine (Aralen). *JAMA* 1954;154:1330-1333.
15. Gladman DD, Urowitz MB. *Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:1333-53.
16. Namjou B, Kelly JA, Harley JB: The genetics in lupus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, eds. *Systemic lupus erythematosus*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007:74-80.
17. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology* (Oxford) 2007;46:1052-6.
18. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney Int* 2007;71:664-72.
19. Quismorio FP. Other serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:527-50.
20. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25(high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2007;178:2579-88.
21. Diamond B. et al. Systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2007;19:405-26.
22. Maganti RM, Reveille DR, Williams FM. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 Aug;4(8):428-38. Epub 2008 Jun 24.

¹Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
 Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split
²Odjel za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku
 Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dušanka Martinović Kaliterna¹ ♦ Mislav Radić¹ ♦ Ilza Salamunić²

Sažetak

Sistemska eritemski lupus je kronična upalna bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije koja može zahvatiti zglobove, bubreg, serozne membrane i zidove krvnih žila. Pretežno se javlja kod mladih žena. Ispunja-

vanje određenih seroloških i kliničkih parametara potrebno je za postavljanje konačne dijagnoze. Teška, aktivna bolest zahtijeva liječenje glukokortikoidima, antimalaricima i u nekim slučajevima imunosupresivima.

Ključne riječi

sistemska eritemski lupus, patogeneza, klinička slika, liječenje

Summary

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory connective tissue disorder of unknown cause that can involve joints, kidneys, serous surfaces and vessel walls. It occurs predominantly in young women. Diag-

nosis requires clinical and serological criteria. Treatment of severe ongoing active disease requires corticosteroids, often hydroxychloroquine and sometimes immunosuppressants.

Keywords

systemic lupus erythematosus, pathogenesis, clinical features, treatment

Uvod

Sistemska eritemski lupus (SLE) je složena autoimuna bolest koja može zahvatiti gotovo sve organske sustave. Oštećenje tkiva nastaje kao posljedica direktnog citotoksičnog učinka ili u sklopu upalne tkivne reakcije.

U osnovi proširene tkivne i stanične destrukcije je sklonost razvoju autoimune reaktivnosti usmjerene na različite sastojke stanične jezgre i membrane jednako kao i na cirkulirajuće proteine, što se klinički manifestira kroz pojavu autoprotutijela i posljedično stvaranje imunih kompleksa (1).

Čitava paleta autoimunih zbivanja obilježava SLE, što se u prvom redu odnosi na nastanak protutijela na staničnu jezgru i citoplazmu uz ostala brojna autoprotutijela na vlastita tkiva i stanice (2). Upravo su autoprotutijela uz novonastale imune komplekse osnovni patofiziološki supstrat odgovoran za aktivaciju komplemnog sustava i nastanak upale.

Komplement se aktivira vezivanjem za Fc-receptore autoprotutijela i posreduje u upali kroz oslobađanje brojnih proupalnih citokina (3). Zanimljivo je da se autoprotutijela karakteristična za SLE mogu pojaviti u cirkulaciji više godina prije kliničkog ispoljavanja bolesti (4).

SLE je uglavnom bolest mladih žena i to najčešće u njihovom plodnom periodu između 15. i 40. godine života. U muškaraca se rijetko javlja, veća pojavnost SLE-a u muškom spolu zamijećena je jedino u Klinefelterovom sindromu (5). Uloga genskih čimbenika bitna je za nastanak SLE-a kao i za tijek bolesti, a neosporan je i utjecaj virusnih infekcija (2). Obiteljska sklonost je izražena u SLE-e stoga se nalazi značajno veća učestalost u prvom koljenu srodstva. U pojedinim obiteljima bolest se javlja u sklopu drugih autoimunih zbivanja kao što je autoimuna hemolitička anemija, tiroiditis te idiopatska trombocitopenička purpura (4).

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.
 Šižgoričeva 20/II ♦ 21000 Split
 e-mail: mislavradic@gmail.com

Etiopatogeneza SLE-a

Etiopatogeneza SLE-a još nije dovoljno poznata. Kao mogući uzrok razmatraju se: virusi, bakterije, hormoni, ultraljubičasta zračenja uz različite kemijske čimbenike. Uz to nije zanemariv i utjecaj stresa, te okoliša (6).

SLE je posebice zanimljiv s patofiziološkog stajališta budući da su u zbivanja pored imunog uključeni i brojni drugi sustavi. Bolest se ispoljava upalom različitih organa, ranim infarktima, vaskulitisom te odlaganjem imunih kompleksa u brojna tkiva (7).

Najbolje proučena zbivanja u bolesnika sa SLE-om su ona na bubrezima. Mikroskopskim pretragama nađene su različite promjene kao što je povećanje mezangijskih stanica i matriksa, nakupljanje upalnih stanica i različite promjene bazalne membrane uz odlaganje imunih kompleksa. U odloženim imunim kompleksima u bubregu pored imunoglobulina G, M i A nalaze se i komponente komplementa (8).

Zanimljivo je da se u kožnim lezijama nalaze slične promjene kao u bubrezima, naime na dermo-epidermalnom spoju nalaze se upalne stanice i depoziti imunoglobulina i komplementa (9).

Kako su i drugi brojni organi zahvaćeni u SLE-u, u njima je također potvrđena nespecifična upala u podlozi koje su depoziti imunih kompleksa. Povremeno može doći do stvaranja tromba koji zatvaraju krvne žile važne za opskrbu organa uslijed čega nastaju mikro ili makroinfarkti s posljedičnim propadanjem tkiva (10).

U podlozi trombotskih zbivanja su vjerojatno antifosfolipidna protutijela koja uzrokuju prokoagulantno stanje ali se ovdje ne smije zanemariti ni doprinosi endotelnih protutijela u nastanku tromba (11).

Pojedina stanja su etiološki posebno zanimljiva, primjerice ubrzana ateroskleroza, povećan rizik kardiovaskularnih događanja te ozbiljna osteonekroza. Ovdje nije jasno što spada u samo patološko zbivanje a što je posljedica terapije, naročito glukokortikoidima (12).

SLE obilježava aberantna stanična populacija usmjerena na vlastite antigene: u naravi čitava paleta autoprotutijela usmjerena na vlastita tkiva odnosno molekule koje se nalaze u staničnoj jezgri, citoplazmi ili na staničnoj površini (2).

Serum lupusnih bolesnika sadrži i protutijela na markere tkivne histokompatibilnosti kao i na koagulacijske čimbenike. Analiza autoprotutijela upućuje da mnoga od njih nisu značajna u praćenju progresije i aktivnosti bolesti (13).

Pojedini autori smatraju da su samo anti-Smith protutijela i antinativna DNA protutijela specifična za SLE, iako se ona razlikuju u ekspresiji i kliničkoj povezanosti. Anti-Smith protutijela imaju trajnu razinu za

vrijeme trajanja bolesti, dok vrijednosti anti-DNA variraju, povišene vrijednosti su većinom povezane s bubrežnim manifestacijama bolesti (14).

Jasno je da je glavna imunopatološka značajka SLE-a poliklonska aktivacija B limfocita što vodi ka hiperoglobulinemiji, povećanoj proizvodnji autoprotutijela i stvaranju imunih kompleksa. Pretpostavlja se da je u osnovi poremećaja nemogućnost T limfocita da potisnu zabranjene klonove B limfocita, što ima za posljedicu bujanje ovih klonova (15).

U etiopatogenezi SLE-a sve se više razmatraju "superantigeni" koji predstavljaju proizvode bakterija i virusa, a naročito retrovirusa. Ovi antigeni mogu modulirati T stanični odgovor uz posljedičnu hiperaktivaciju B limfocita. Mehanizam djelovanja nije poznat, ali se zna da imaju sposobnost direktnog vezanja za klasu II gena glavne tkivne podudarnosti kao i za određene proteinske dijelove (16).

Zna se da je koštana srž primarni limfoidni organ odgovoran za razvoj B stanica dok su sekundarni limfoidni organi slezena i limfni čvorovi usavršeni u generiranju imunog odgovora B limfocita, te u prepoznavanju antigena.

Limfni čvorovi dreniraju veći dio međustaničnog prostora putem aferentnog limfatičnog toka, dok Peyeroeve ploče, apendiks i mezenterički čvorovi dreniraju crijeva. Strani antigeni koji ulaze u cirkulaciju odstranjuju se preko slezene (17). Upravo povećani limfni čvorovi pojedinih SLE bolesnika uz histološku dijagnozu nekrotizirajućeg vaskulitisa sugeriraju moguću vezu genskih proizvoda retrovirusa i SLE-a (18).

Pored infekcija na aktivnost B limfocita mogu djelovati različiti čimbenici okoliša, jednako tako hormoni i geni. Pitanje je samo kolika je uloga pojedinih čimbenika u nastanku i ponavljanju bolesti (9).

SLE je skup različitih patofizioloških i kliničkih sindroma kojima je zajednički imuni odgovor na vlastito. Što je razlog ovom događanju još je dvojbeno. Svaki organizam nastoji zadržati ravnotežu između tolerancije na vlastito i imunog odgovora na strano. U organizmu postoje brojni mehanizmi koji kontroliraju toleranciju na vlastite stanice i DNK. Gubitak tolerancije na vlastiti DNK nastaje kada genski ili vanjski čimbenici dovedu do blokade ovih mehanizama. Smatra se da je autoimuna ozljeda tkiva u lupusu posredovana imunim kompleksima koji sadrže nukleosom (nukleosom je osnovna jedinica kromatina: sastoji se od histonske srži omotane s DNK) ili druge kromatinske čestice. Ovi se imuni kompleksi prepoznaju preko Fc receptora i posljedične komplementne aktivacije (10).

viran, popraćen često bolnim lezijama i ulceracijama. Mogu se javiti i bulozne lezije te fotosenzitivni osip. Alopecija je također česta i može biti difuzna ili ograničena, važno je što

Kliničke manifestacije SLE-a

Koža

Prve kliničke manifestacije SLE-a uočavaju se na koži; karakterističan je "leptirast" osip koji je eritematozan, ele-

je usko povezana s pogoršanjem bolesti. Lezije se javljaju i na mukoznim membranama; prisutne su ranice usne šupljine, vagine, pa čak i erozije nazalnog septuma. Na noktima se javljaju purpure uz ulceracije noktiju i vršaka prstiju, splinter hemoragije te Oslerovi i Janewayovi čvorići (19).

Zglobovi

Artralgije i artritis javljaju se kao prve manifestacije bolesti u oko 90% bolesnika. Promjene se mogu javiti na bilo kojem zglobo, ali je za SLE karakterističan simetričan otok i bolnost malih zglobova ručja i koljena (20).

Artritis može biti migratoran, prolazan ili stalan, mikroskopski sinovijum pokazuje upalu, dok se iznimno rijetko javlja erozija kosti. Karakterističan neerozivni deformirajući artritis u lupusu naziva se Jaccoudova artropatija (21).

Bubrezi

U bubrežima gotovo svih bolesnika sa SLE-om mogu se naći depoziti imunoglobulina. Bolest bubrega može biti i prva manifestacija SLE-a. Stupanj bubrežnih promjena ovisan je količini odloženih imunih kompleksa. Zahvaćenost bubrega procjenjuje se histološkom analizom tkiva bubrega na osnovu čega se donosi terapijska odluka. Najčešći oblici nefritisa u SLE-u su membranoproliferativni i membranozni glomerulonefritis. Prognoza lupusnog nefritisa ovisi o serioznosti histopatoloških lezija, njihovom trajanju te arterijskoj hipertenziji (22). Distalna tubularna disfunkcija je rijetka u lupusu, praćena je distalnom tubularnom acidozom te oštećenjem lučenja kalija i hiporeninemičnim hipoaldosteronizmom (23).

Pluća

Zbivanja na plućima u SLE-u imaju širok spektar manifestacija: čest je obostrani pleuritis, zatim akutni pneumonitis, nije rijetka ni intersticijska bolest pluća. Može se javiti plućna fibroza, mikroembolije uz posljedičnu plućnu hipertenziju, alveolarna hemoragija, te respiratorna i dijafragmalna miopatija (24). Najčešći simptomi su kašalj, povišena temperatura i gubitak daha, povremeno se mogu javiti hemoptize.

Pneumonitis se u lupusu valja razlikovati od klasične infekcije, što zahtijeva bronhoalveolarnu lavažu, mikrobiološku analizu sputuma te ponekad i biopsiju pluća. Pleuralne efuzije su česte, dok je plućna hemoragija prezentirana hemoptizom i infiltratima pluća izrazito rijetka. Plućna hipertenzija u podlozi koje je vjerojatno antifosfolipidni sindrom teško se razlikuje od idiopatske plućne hipertenzije. Ovi bolesnici gotovo redovito imaju prisutan Raynaudov fenomen, izražena je dispneja, dok se na funkcionalnim testovima pluća bilježe restriktivne promjene (25).

Srce i krvne žile

Kardiovaskularne bolesti se pored infekcije spominju kao najčešći uzrok smrti u SLE-u. U akutne srčane manifestacije SLE-a spadaju: miokarditis, perikardijalne efuzije, tamponada srca, te sterilne vegetacije valvula (Libman Sacks) (26).

U kroničnim srčanim manifestacijama ubrzana ateroskleroza je danas prepoznata kao važan čimbenik morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa SLE-om.

U patogenezu lupusne ateroskleroze uključena je vaskularna ozljeda povezana s upalnim zbivanjem poput vaskulitisa ili oštećenja stjenke depozitima imunih kompleksa i antifosfolipidnih protutijela. Ovdje se naravno ne smije zanemariti učinak terapije steroidima, kao i moguće prekomjerne tjelesne težine (27).

Očito da upala ima važnu ulogu u inicijaciji i progresiji ateroskleroze kako u reumatskih tako i u ostalih bolesnika. U općoj populaciji je dokazano da važnu ulogu u razvoju ateroskleroze imaju reaktanti akutne faze upale, te celularni medijatori (28). C-reaktivni protein (CRP) se pokazao kao značajan predskazatelj srčanog infarkta i cerebralnog inzulta neovisno o standardnim čimbenicima rizika kao što su dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, te povišena razina homocisteina (29).

Histopatološke studije pokazuju da aktivacija endotelne stanice potiče ateroskleroze. Pojačana ekspresija adhezijskih molekula i produkcija kemoatraktanta, citokina i tkivnih faktora od strane endotelne stanice u osnovi predstavlja upalu (30,31).

Dosadašnja istraživanja su nedvojbeno pokazala da su protutijela kao što su anti oksidirajući lipoprotein niske gustoće, anti HSP 65 i anti beta 2 glikoprotein 1, te antifosfolipidna protutijela važan čimbenik nastanka rane ateroskleroze u bolesnika sa SLE-om (28).

Povišene razine antifosfolipidnih protutijela i anti beta GP1 značajniji su predskazatelji koronarne ateroskleroze u SLE-u od klasičnih čimbenika rizika kao što su hipertenzija i hiperlipidemija (32). Zanimljivo je da je već u djece sa SLE-om, ultrazvučno potvrđeno značajnije zadebljanje intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu. Upravo je ultrazvuk karotida prikladan za otkrivanje predkliničkih neopstruktivnih aterosklerotskih plakova, kao i za mjerenje zadebljanja intime medije krvnih žila. Prisustvo karotidne ateroskleroze snažno korelira s koronarnom aterosklerozom. Zadebljanje intime karotida u SLE-u u korelaciji je s proteinurijom, aktivnosti bolesti, uzimanjem većih doza glukokortikoida, te višim razinama kolesterola, lipoproteina niskog densiteta, apolipoproteina B i fibrinogena (33).

Poznato je da kortikosteroidi potiču ateroskleroze kroz inicijaciju hipertenzije, hiperkolesterolemije i debljine (34). U SLE bolesnika u kojih su steroidi sniženi ili nadomješteni drugim citotoksičnim lijekovima nađena je značajno manja učestalost ateroskleroze i plakova. U mladih žena sa SLE-om se gotovo redovito zaboravlja na prevenciju ateroskleroze, stoga je neophodno pored kontrole hipertenzije voditi računa i o razini LDL kolesterola kao i CRP-a (33).

Neuropsihijatrijski poremećaji

Pored promjena ponašanja, glavobolja i neuropatija u SLE-u mogu nastati ozbiljni poremećaji CNS-

a. Valja razlikovati vaskulitis (lupusni cerebritis) od vaskulopatija (ishemije, infarkti) u sklopu pridruženog antifosfolipidnog sindroma (34).

Prva manifestacija SLE-a može biti psihoza, korea, pseudotumor mozga ili encefalopatija. Najčešći simptomi su konvulzije a zatim glavobolje. Pojedine studije upućuju na učestalost poremećaja ponašanja koji u konačnici vode ka psihozi ili depresiji (35).

Novija istraživanja otkrivaju da su neuropsihijatrijski poremećaji češći kod vaskulitičnih kutanih lezija (19). Povišen titar antifosfolipidnih protutijela također je važan predskazatelj neuropsihijatrijskog poremećaja. Nije zamijećena povezanost diskoidnog osipa i zglobnih manifestacija s cerebralnim zbivanjima u SLE-u (21).

U patogenezi cerebralnog lupusa bitno je vaskularno oštećenje za vrijeme aktivne bolesti. Vaskularnoj ozljedi pogoduju prethodne neurološke bolesti, određeni lijekovi, uz posredan i neposredan učinak upalnih medijatora koji osim intratekalno mogu djelovati i sistemski (36).

Standardni laboratorijski parametri nisu dostatni za dijagnozu cerebralnih zbivanja u SLE-u. Novija istraživanja bave se analizom upalnih medijatora seruma i likvora radi procjene cerebralne zahvaćenosti. To se odnosi na: nitritne okside, interleukin 10 (IL 10), interferon gama, IL 6, IL 8, solubilni L selektin, TNF, glasničku RNK, ekpresijske stanice te antineuralna protutijela (37).

Labaratorijski pokazatelji

U laboratorijskim nalazima u SLE-u često je prisutna citopenija: leukopenija, anemija, limfopenija i trombocitopenija (tablica). Leukopenija je najčešća, dok je trombocitopenija povezana s anemijom ili antifosfolipidnim sindromom. Anemiju valja razmatrati u sklopu kronične upalne bolesti ili uzrok anemije može biti hemoliza uslijed prisutnih protutijela na eritrocite (42).

Većina autora smatra da je u praćenju aktivnosti bolesti bitna hemolitička aktivnost komplementa, titar antitijela protiv DNK, te antifosfolipidna protutijela. Budući da se većinom autoprotutijela razmatraju kao organ specifična, pretrage ostalih autoprotutijela bile bi važne za potvrdu dijagnoze odnosno za procjenu zahvaćenosti pojedinih organa (43).

Poremećaje zgrušavanja često nalazimo u SLE-u. Smatra se da su im uzrok cirkulirajući prokoagulansi koji su povezani s antifosfolipidnim sindromom. Produženo parcijalno tromboplastinsko vrijeme kao i pozitivan test na sifilis su posredni pokazatelji prisustva

Liječenje SLE-a

U terapijskom pristupu bolesniku sa SLE-om neophodno je sagledati koji su sustavi zahvaćeni te da li se radi o akutnim ili kroničnim stanjima. Ako se ne radi o akutnim stanjima u izboru terapije valja procijeniti

Gastrointestinalne promjene

Gastrointestinalne manifestacije javljaju se kroz široku paletu trbušne boli, anoreksije, mučnine i nekontroliranog povraćanja. U podlozi ovih simptoma mogu biti: peritonitis, vaskulitis crijeva, pankreatitis ili upalna bolest crijeva.

U većine bolesnika akutna upala trbušne ovojnice izaziva jaku bol koja ne prolazi bez infuzije steroida, kada ova upala pređe u kronični oblik dolazi do pojave ascite. Vaskulitis crijeva manifestira se jakim boli u donjem dijelu trbuha koja traje više mjeseci, kliničku sumnju neophodno je potvrditi angiografijom crijeva (38).

Do porasta jetrenih enzima može doći u sklopu vaskulitisa ili pri uzimanju većih doza nesteroidnih antireumatika i salicilata. U lupusnoj bolesti jetre ili zbog troboembolijskih zbivanja u krvnim žilama jetre, također dolazi do porasta jetrenih enzima (39).

Trudnoća

Iako se po pitanju plodnosti SLE bolesnice ne razlikuju od ostale populacije prisutan je veći broj spontanih pobačaja, prijevremenih poroda te intrauterinih oštećenja (40). Trudnoća u periodu aktivne bolesti jedan je od razloga ovih događanja, kao i prokoagulantno stanje uslijed prisustva antifosfolipidnih protutijela. U trudnica sa SLE-om u kojih nema naznaka aktivnosti bolesti valja ipak voditi računa o mogućim tromboembolijskim zbivanjima, hipertenziji te oštećenju bubrega (41).

lupus antikoagulansa i antikardiolipinskih protutijela.

Tablica. Laboratorijski pokazatelji SLE-a
Table. Laboratory indicators of SLE

Hematološki
Anemija
Leukopenija
Hipokomplementemija
Trombocitopenija
Hiperglobulinemija
Pozitivan direktni Coombs-ov test
Imunološki
anti ds DNA
anti Sm
anti RNP
a CL
ANA
Pozitivan RF
LE stanice

posljedice dugotrajne primjene određenih lijekova. Kod blagih oblika SLE-a, gdje su izražene uglavnom artralgi- je izbor nesteroidnih antireumatika nije primjeren zbog mogućeg oštećenja bubrega, koji su zbog prirode bo-

lesti već dovoljno izloženi. Antimalarici su učinkoviti kod zahvaćenosti zglobova, prikladni su u terapiji kožnih promjena, te se mogu primijeniti kao pridružena terapija u antifosfolipidnog sindromu (36).

Primjena glukokortikoida je neophodna u akutnim stanjima i pri zahvaćenosti pojedinih sustava, naročito kad su prisutni serološki pokazatelji aktivnosti bolesti kao što je snižena razina hemolitičke aktivnosti komplementa, snižena razina C3 i C4, te izrazito povišen titar ds DNK (12).

Ostali immunosupresivni lijekovi kao što su ciklofosfamid, azatioprin i metotreksat daju se ovisno o zahvaćenosti CNS-a, bubrega i zglobova. Ako je neophod-

na duža primjena immunosupresivne terapije valja voditi računa o mogućoj supresiji gonada što može prouzročiti oštećenja plodnosti i razvoj osteoporoze (44).

U slučaju pridruženog antifosfolipidnog sindroma ne treba oklijevati s primjenom antikoagulantne terapije. Mikofenolat mofetil se u prvom redu primjenjuje kod značajnog oštećenja bubrega u kombinaciji s ostalom immunosupresivnom terapijom. U novije vrijeme razmatraju se biološki lijekovi kojima je zadatak inhibirati proupalne citokine. Također se sve više istražuju lijekovi koji moduliraju autoimunu bolest, selektivno blokirajući razne intracelularne receptore ili komponente komplementa (45, 46).

Zaključak

SLE je najbolje proučena autoimuna bolest, povezana je s čitavom palaetom autoprotutijela: oštećen klijrens apoptotičnih stanica omogućava kontakt staničnih dijelova i imunog sustava. Ova autoprotutijela nisu bitna samo za praćenja tijeka bolesti već su i pokazatelji moguće zahvaćenosti pojedinih organskih sustava. Immunosupresivna terapija naročito u težim oblicima bolesti ima često i jatrogene komplikacije, koje dodatno pove-

ćavaju morbiditet i mortalitet. Cilj današnjeg liječenja je poštedna doza glukokortikoida i citostatika uz primjena novih lijekova koji doprinose izlječenju.

SLE može nastupiti akutno ili ima kronični i recidivirajući tijek, često s dugotrajnim razdobljima (godinama) remisije. Od posebne važnosti je rano prepoznavanje bolesti, te promptno liječenje ovisno o zavaćenosti organa, kao i dugotrajno revno praćenje ovih bolesnika.

Literatura

1. Arnett FC, Reveille JD. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:865-92.
2. Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:387-92.
3. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge on the hinge? *Immunol Today* 1995;16:85-90.
4. Clark J, Bourne T, Salaman MR, Seifert MH, Isenberg DA. B lymphocyte hyperactivity in families of patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1996;9:59-65.
5. Stern R, Fishman J, Brushman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
6. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311-8.
7. Lahita RG. Early diagnosis of systemic lupus erythematosus in women. *J Women Health* 1992;1:117.
8. Koffler D, Agnello V, Carr RI, Kunkel HG. Variable patterns of immunoglobulin and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Pathol* 1969;56:305-16.
9. Lahita RG. Gender and age in lupus. In: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 1999:129-144.
10. Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest* 1992;90:2075-83.
11. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-846.
12. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:233-249.
13. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature* 1996;27;381:751-8.
14. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA 3rd. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000;20:32-9.
15. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994;367:425-8.
16. Hartung K et al. Major histocompatibility complex haplotypes and complement C4 alleles in systemic lupus erythematosus. Results of multicenter study. *J Clin Invest* 1992;90:1346-51.
17. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. Etiopathogenesis of murine SLE. *Immunol Rev* 1981;55:179-216.
18. Carroll MC, Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 1998;10:36-40.
19. Sontheimer RD. Systemic lupus erythematosus of the skin. U: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;631-656.
20. Di Cesare PE, Zuckerman JD. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Lahita

- RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;793-812.
21. Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1985; 12:568-70.
 22. Kashgarian M. The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis. *Ren Fail* 1996;18:765-73.
 23. van Why SK, Kim S, Geibel J, Seebach FA, Kashgarian M, Siegel NJ. Thresholds for cellular disruption and activation of the stress response in renal epithelia. *Am J Physiol* 1999;277:227-34.
 24. Blanche P, Krebs S, Renaud B, Dusser D, Sicard D. Systemic lupus erythematosus presenting as iron deficiency anemia due to pulmonary alveolar hemorrhage. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:228.
 25. Lawrence EC. Systemic lupus erythematosus and the lung. U: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;719-732.
 26. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, Blank M, Sandbank Y, Vilardeell-Tarres M, de Torres I, Weinberger A, Asherson RA, Kopolovic Y, Shoenfeld Y. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196-205.
 27. Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, Koike T, Peter JB. Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations - possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity* 2003;36:91-7.
 28. Hazeltine M, Rauch J, Danoff D, Esdaile JM, Tannenbaum H. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus: evidence of an association with positive Coombs' and hypocomplementemia. *J Rheum* 1988;15:80-6.
 29. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, Gilburd B, Corbanese S, Patnaik M, Zampieri S, Peter JB, Favaretto E, Iaccarino L, Sherer Y, Todesco S, Pauletto P. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-7.
 30. Kronberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor activity in monocytes by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;153:1328-32.
 31. Gerard NP, Gerard C. The chemotactic receptor for human C5a anaphylatoxin. *Nature* 1991;349:614-7.
 32. Harris EN, Pierangeli SS, Birch D. Anticardiolipin wet workshop report. Vth International Symposium on antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1994;101:616-24.
 33. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5.
 34. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:166-73.
 35. Kohen M, Asherson RA, Gharavi AE, Lahita RG. Lupus psychosis: differentiation from the steroid-induced state. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:323-6.
 36. Asherson RA, Harris NE, Gharavi AE, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, chorea, and oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1986;29:1535-6.
 37. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-63.
 38. Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, Teofoli P, Girardelli CR, De Pita O, Puddu P. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:535-8.
 39. Baron M, Brisson ML. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1006-9.
 40. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69:187-94.
 41. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535-8.
 42. Delgado Alves J, Radway-Bright EL, Lee S, Grima B, Hothersall J, Ravirajan CT, Isenberg DA. Antiphospholipid antibodies are induced by in vitro fertilization and correlate with paraoxonase activity and total antioxidant capacity of plasma in infertile women. *Lupus* 2005;14:373-80.
 43. Simantov R, Laurence J, nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 1999:765-792.
 44. Siegert C, Daha M, Westedt ML, van der Voort E, Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230-4.
 45. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Mujais S, Baker S, Burt RK. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000 26;356:701-7.
 46. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 2002;115:705-9.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

KLINIČKO ZNAČENJE ANTINUKLEARNIH PROTUTIJELA I DRUGIH SEROLOŠKIH ABNORMALNOSTI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES AND OTHER SEROLOGICAL ABNORMALITIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Srđan Novak

Sažetak

Protutijela na dijelove jezgre su glavno serološko obilježje SLE. Neka od njih smatraju se patognomoničnim dok su druga epifenomen. Kliničko značenje nekih

od protutijela važno je u postavljanju dijagnoze, dok su druga bitna u monitoriranju bolesti. Pojedina protutijela povezuju se s određenim kliničkim obilježjima bolesti.

Ključne riječi

antinuklearna protutijela, kliničko značenje, sistemski eritemski lupus

Summary

Antinuclear antibodies are main serologic hallmark of SLE. Some of them are pathogenic. Others are epiphenomenon. Clinical significance of some antibodies are im-

portant in making diagnosis of the disease, others are more important in monitoring the disease. Some antibodies are in correlation with particular clinical signs of the diseases.

Keywords

antinuclear antibodies, clinical significance, systemic lupus erythematosus

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE, od eng. systemic lupus erythematosus) je multisistemska autoimuna bolest karakterizirana produkcijom protutijela na dijelove jezgre.

Etiologija ove kompleksne bolesti djelomično je poznata: vanjski faktori i genetika imaju značajnu ulogu. Obzirom da je karakteristično obilježje SLE produkcija protutijela, bilo da su ona patogenetska ili epifenomen, čini se logično da različiti genetski i vanjski faktori koji uzrokuju bolest utječu i na njihovu produkciju (1).

Osim prisustva antinuklearnih protutijela, u SLE postoji širok spektar seroloških abnormalnosti uključujući različita druga organ specifična i organ nespecifična protutijela, poliklonalnu hipergamglobulinemiju, prisustvo cirkulirajućih imunokomplekasa te promjene serumskog komplementa. Prisustvo nekih od navedenih abnormalnosti važno je u postavljanju dijagnoze same bolesti dok su druge bitnije u monitoriranju aktivnosti bolesti.

U narednom tekstu dat je pregled najvažnijih seroloških obilježja SLE i njihovog kliničkog značenja.

Antinuklearna protutijela

Antinuklearna protutijela (ANA, od eng. antinuclear antibodies) prisutna su približno u 98% bolesnika sa SLE. Obzirom na to ANA test se smatra najsenzitivnijim testom sa SLE. Međutim, obzirom da su ANA prisutna u raznim drugim autoimunim, reumatskim i infektološkim bolestima, a mogu biti prisutna i u zdravih pojedinaca, naročito starijih, njihova specifičnost je znatno manja. Iako sam po sebi pozitivan, ANA test ima malu dijagnostičku specifičnost, u kombinaciji s drugim kliničkim kriterijima za SLE njegova specifičnost raste (2).

ANA najčešće određujemo upotrebom indirektno imunofluorescencije na kulturi tkivnih stanica. U tu svrhu danas se najčešće koriste HEP-2 stanične linije (HEP - od eng. human esophageal tumor cells) koje imaju velike jezgre i prominentne nukleole. Te linije su znatno senzitivnije za ANA nego ranije upotrebljavano tkivo mišijih bubrega ili jetre štakora pa je stoga danas i broj ANA-negativnih SLE znatno manji (3). Međutim još uvijek ima SLE bolesnika koji su anti-Ro pozitivni a ANA negativni zbog malog broja anti Ro antigena i

gubitka njegove antigeničnosti fiksacijom. ANA se interpretira na temelju izgleda imunofluorescence i titra. Razrjeđenje 1:160 se smatra značajnim. U velikim multicentričnim studijama 5% normalnih pojedinaca je imalo pozitivna ANA 1:160 dok je u razrjeđenju 1:40 pozitivnih ANA imalo čak 31,7% pojedinaca (4). Različiti antigeni vezani za protutijela daju različit izgled imunofluorescence ovisno o lokalizaciji i promjenama koje se dešavaju nakon fiksacije. Anti-histonska protutijela tipično daju homogeni oblik dok anti Smith, anti-RNP te anti-Ro (SS-A) i anti-La (SS-B) daju najčešće mrvičast iako SS-A i SS-B mogu dati i citoplazmatski ili nukleolarni oblik. Rubni ili periferni prikaz antinuklerane fluorescence mogu dati protutijela na dsDNA ali mogu

Protutijelo na dsDNA

Protutijela na dvostruko uzvojitu DNA (anti-dsDNA) spadaju u specifična protutijela koja se mogu naći u bolesnika SLE. U velikoj prospektivnoj studiji Weinstein i suradnici pokazali su da su visok titar anti-dsDNA i niska razina serumskog C3 visoko prediktivni za dijagnozu SLE (6). Njihova senzitivnost je znatno manja obzirom da su povremeno prisutna u samo 50-60% bolesnika sa SLE tijekom njihove bolesti. Anti-ds DNA mogu biti prisutna i kod autoimunih hepatitisa te nekih infekcija uključujući bakterijski endokarditis i infekcije parazitima.

Obzirom da za dokazivanje anti-ds DNA postoje različite tehnike postoje velike razlike u njihovoj specifičnosti i senzitivnosti (7). Izotipovi dsDNA također se razlikuju po svojim patogenetskim osobinama, a time i kliničkoj relevantnosti. Imunofluorescentni test s *Criethidia luciliae* supstratom smatra se najspecifičnijim testom zbog toga što u toj strukturi nema histona ili jedno-uzvojitu DNA. Testovi imunoprecipitacije kao npr. Farr esej imaju također dobru specifičnost i dobru senzitivnost u dokazivanju pojedinih izotipova ds DNA (8). IgA anti-dsDNA protutijela se povezuju s aktivnošću bolesti te pojavom kožnog vaskulitisa, akralne nekroze prstiju i eritemom, za razliku od IgM anti ds DNA koji nisu povezani s aktivnošću bolesti niti određenim kliničkim obilježjima (9). Porast IgG anti ds DNA titra može za

Anti-Ro i anti-La protutijela

Protutijela na Ro (SS-A) antigen prisutna su u 25% do 40% dok su protutijela na La (SS-B) prisutna u 10-15% bolesnika sa SLE (1). I jedna i druga protutijela su značajno češća u Sjogrenovom sindromu. Anti-Ro protutijela u malom titru mogu se naći u do 15% zdravih pojedinaca, naročito onih koji su HLA DR-3 pozitivni (14). Svi anti-Ro pozitivni serumi vežu Ro-60 kDa protein koji predstavlja RNA kompleks. Neki bolesnici s anti Ro-60 kDa vežu i Ro-52 kDa autoantigen. Funkcija Ro partikla za sada nije dovoljno jasna. Recentna istraživanja upućuju da je on uključen u zaštitu staničnih oštećenja od ultra-

biti i artefakt. Nukleolarni oblik ANA najčešće se vidi u drugim autoimunim bolestima kao što je npr. sistemska skleroza, iako ih može imati i mali broj (<5%) bolesnika sa SLE. U prisustvu različitih tipova ANA-e izgled fluorescence može se mijenjati ovisno o razrjeđenju.

Zadnjih godina radovi su pokazali da pozitivna ANA mogu prethoditi pojavi kliničke slike bolesti nekoliko godina (5). Međutim, još uvijek je rizik za razvoj SLE u ANA pozitivnih zdravih individua manji od 5%. Zaključno, može se reći da su ANA vrlo važan test probira onda kad klinički sumnjamo na SLE ili drugu autoimunu reumatsku bolest, dok u kliničkom praćenju bolesnika s etabliranom bolesti nemaju veću ulogu te ih ne bi trebalo rutinski ponavljati.

razliku od IgM anti-dsDNA predskazati klinički relaps bolesti (10). U svakaodnevnoj upotrebi najrašireniji su ELISA testovi koji imaju veliku senzitivnost ali znatno manju specifičnost. Tim testovima može se naći pozitivan anti-ds DNA u čak 30% bolesnika koji su ANA pozitivni a nemaju SLE (11). U ELISA pozitivnih anti-dsDNA pojedinaca idealno bi bilo provjeriti rezultat jednim od specifičnijih testova.

Anti-dsDNA se povezuje s pojavom lupusnog nefritisa i smatra se odgovornim za oštećenje bubrega u mnogih bolesnika s lupus nefritisom. Neki radovi pokazali su da je profilaktičko liječenje porasta titra anti-dsDNA pokazalo smanjenje broja relapsa bolesti (12). S druge strane Arbuckle i suradnici (5) su pokazali da su bolesnici koji su se inicijalno prezentirali s pozitivnim anti-dsDNA imali pozitivan anti-dsDNA dvije asimptomatske godine prije pojave bolesti. U kliničkom praćenju bolesnika sa SLE praćenje razine anti-dsDNA i C3 ima značajnu ulogu. Porast anti-dsDNA i smanjenje razine C3 komponente komplementa najčešće odražavaju pogoršanje kliničkog stanja iako njihova korelacija s aktivnosti bolesti nije apsolutna. Nekad bolesnici sa SLE mogu imati perzistentno povišen titar anti-dsDNA bez pogoršanja kliničke slike bolesti čak ako se prate tijekom nekoliko mjeseci pa i godina (13).

violetnih zraka (15). Mišji modeli s defektom Ro-60 kDa ukazuju na njegovu ulogu u autoimunosti. Za dokazivanje tih protutijela mogu se koristiti različite metode kao što su ELISA testovi, imunodifuzija, RNK precipitacija ili indirektna imunofluorescenca. Prisustvo anti-Ro (SS-A) protutijela je povezano s kliničkom slikom subakutnog kožnog eritemskog lupusa (SCLE), s fotosenzitivnošću u SLE bolesnika, intersticijskim pneumonitisom kao i s neonatalnim lupusom. U ANA negativnih SLE bolesnika redovito su prisutna protutijela na Ro (SS-A) antigen (3). Opisani su i slučajevi homozigotne C2 deficijencije

koja ima kliničku sliku poput SLE u kojoj dominiraju fotosenzitivne kožne lezije i artarlagije a rijetko su zahvaćeni CNS i bubreg. Anti-Ro/SS-a su prisutni u do 75% tih bolesnika (16). SCLE označava oblik bolesti u kojem dominiraju rekurentne eritematozno-skvamatozne kožne promjene prisutne na licu, ekstremitetima, trupu i leđima, a najčešće se javlja u mladih žena. Sistemske manifestacije bolesti obično nisu jako izražene. U tih bolesnica anti SS-A se nađe u do 90% bolesnika (17). Neonatalni lupus predstavlja vjerojatno najizraženiji klinički dokaz patogenetske uloge anti-Ro protutijela. Anti-Ro protuti-

jelo prelazi s majke na čedo, a kliničku sliku obilježavaju za SLE karakteristični osipi koji se javljaju po porodu ili unutar 2 mjeseca nakon rođenja, citopenije, kolestaza i kongenitalni srčani blok. Prospektivna studija u kojoj je bilo uključeno 100 žena s anti-Ro protutijelima pokazala je rizik za kongenitalni srčani blok od 2%. Kongenitalni srčani blok povezan je s protutijelima koja vežu Ro-52 kDA protein (18).

Prisustvo SS-A i SS-B je povezano sa *sika* simptomima u bolesnika sa SLE (19). Bolesnici sa SLE u kojih su prisutna SS-B imaju obično i SS-A protutijela.

Anti-Sm i anti-U1RNP protutijela

Oba ova protutijela se sastoje od RNA proteinskog kompleksa poznatog kao snRNP (od eng. small nuclear ribonuclear protein)(1). Anti-Sm protutijelo je prisutno u oko 30% bolesnika sa SLE. U afro-američkoj populaciji učestalost je nešto veća (14). Ono ima značajnu dijagnostičku ulogu obzirom da je vrlo rijetko prisutno u drugim reumatskim bolestima. Za dokazivanje anti-Sm protutijela koriste se metode imunodifuzije, hemaglutinacije i ELISA. ELISA testovi koji koriste visoko pročišćene proteine su najsenzitivniji ali i najmanje specifični. Iako je anti Sm protutijelo gotovo patognomonično za SLE nema jasne određene kliničke povezanosti s bolesti ili njenim oblicima. Postoje radovi u kojima se prisustvo Sm protutijela povezuje s Raynaudovim fenomenom (20) ili perifernom neuropatijom (21) ali re-

zultati nisu potvrđeni u velikim serijama bolesnika. Japanski su autori pak, našli pozitivnu korelaciju IgG anti-Sm protutijela sa serozitisom i intersticijskom pulmonalnom fibrozom (22).

Protutijelo na U1RNP povezano je s kliničkom slikom miješane bolesti vezivnog tkiva (MCTD) a ti bolesnici obično nemaju druga protutijela. Ponekad se ono može naći u serumu bolesnika sa SLE. Bolesnici sa SLE kod kojih se anti-U1RNP pojavljuje u kombinaciji s anti Sm imaju češće simptome karakteristične za sklerodermiju poput sklerodaktilije, Raynaudova fenomena ili promjene intencija pluća (23). Neki autori našli su povezanost tog protutijela s Jacoudovom artropatijom - nereozivnim deformirajućim artritisom karakterističnim za SLE (24).

Anti-ribosomalno P protutijelo

Anti-ribosomalno P protutijelo spada u SLE specifično protutijelo. Njegova upotreba u svakodnevnom kliničkom radu nije jako raširena iako ga se povezuje s pojedinim kliničkim obilježjima SLE. Nekoliko radova potvrdilo je korelaciju tog protutijela s CNS lupusom, poglavito psihozom i

depresijom (25). Također, to protutijelo može se naći u bolesnika s aktivnim lupus nefritisom (26) i lupusnim hepatitisom. Obzirom da se ne nalazi u bolesnika s drugim autoimunim hepatitisima ima značajan dijagnostičku ulogu u postavljanju dijagnoze lupusnog hepatitisa (27).

Literatura

1. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 16:434-540.
2. Wallace DJ, Hanh BH. *Dubois lupus erythematosus*. 7. izdanje. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
3. Forslid J, Heigl Z, Jonsson J i sur. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with HEp-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:137-141.
4. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS i sur. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-1611.
5. Abruclle MR, McClain MT, Ruberone V. i sur. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 3439:1526-1533.

6. Weinstein A, Bordwell B, Stone B. i sur. Antibodies to native DNA and serum complement (C3) levels. Application to diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983;74:206-216.
7. Smeenk RJT, Van den Brink HG, Brinkman K i sur. Anti-dsDNA: choice of assay in relation in clinical value. *Rheumatol Int* 1991;11:101-107.
8. Werle E, Blazek M, Fiehn W. The clinical significance of measuring different anti-dsDNA antibodies by Farr assay, an enzyme immunoassay and a Crithidia lucilie immunofluorescence test. *Lupus* 1992;1:369-377.
9. Witte T, Hartung K, Matthias T. i sur. Association of IgA anti-ds DNA antibodies with vasculitis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1998;18:63-69.
10. Bootsma H, Spronk PE, Ter Brog EJ. i sur. The predictive value of fluctuations of IgM and IgG

class anti-ds DNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus. A prospective long term observation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:661-666.

11. Haugbro K, Nossent JC, Wrinkler T. i sur. Anti-ds-DNA antibodies and disease clasification in antinuclear antibody positive patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:386-394.

12. Bootsma H, Spronk PE, Derksen R. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-1599.

13. Walz-LeBlanc BA, Gladman DD, Urowitz EM. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. Predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994;21:2239-2241.

14. Maddison PJ, Skinner RP, Vlahoyeannopoulos P i sur. Antibodies to nRNP, Sm, Ro (SSA), and La (SSB) detected by ELISA: their specificity and interrelationship in connective tissue disease sera. *Clin Exp Immunol* 1995;62:337-345.

15. Chen X, Smith JD, Shi H i sur. The Ro autoantigen binds misfolded U2 small nuclear RNAs and assists mamalian cell survival after UV irradiation. *Curr Biol* 2003;13:2206-2211.

16. Lipsker DM, SchreckenberG-Gilliot C, Uring-Lambert B. i sur. Lupus erythematosus associated with genetically determined deficiency of the second component of the complement. *Arch Dermatol* 2000;136:1508-1514.

17. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M. i sur. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus: a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1992;97:664-671.

18. Brucato A, Doria A, Frass M. i sur. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and

anti-Ro/SS-A antibodies:prospective controlled study. *Lupus* 2002;11:716-721.

19. Hoffman IE, Peene I, Meheus L. i sur. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-1158.

20. Gripenberg M, Teppo AM, Friman C. Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. *Rheumatol Int* 1991;11:209-213.

21. Huynh C, Ho SL, Ka-Yeung RTF. i sur. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:164-168.

22. Yasuda M, Takasaki Y, Matsumoto K. i sur. Clinical significance of IgG anti-IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:469-475.

23. ter Borg EJ, Groen H, Horst G. i sur. Clinical associations of antiribonucleo-protein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:164-173.

24. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ. i sur. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:777-784.

25. Schneebaum AB, Singelton JD, West SG. i sur. Association of psyhiatric manifestation with antibodies to ribosomal P protein in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991;90:54-62.

26. Reichlin M, Wolfson-Reichlin M. Correlations af anti-ds DNA and anti-ribosomal P autantibodies with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2003;108:69-72.

27. Ohira T, Takigucuchi J, Rai T. i sur. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatology Res* 2004;28:137-139.

¹Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I SUSTAV KOMPLEMENTA SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE COMPLEMENT SYSTEM

Dušanka Martinović Kaliterna¹ ♦ Jadranka Morović Vergles² ♦ Mislav Radić¹

Sažetak

Sustav komplementa ima važnu protektivnu ulogu kako u urođenoj tako i u stečenoj imunosti. Poremećaj regulacije sustava komplementa može prouzročiti upalno oštećenje tkiva. Manjak komplementa ima za posljedicu sklonost infekcijama, autoimunim bolestima,

posebice sistemskom eritemskom lupusu (SLE). Pored značajne uloge komplementa u patogenezi SLE-a, sniženje razina komponenti komplementa je važan marker praćenja aktivnosti SLE-a i pridruženog antifosfolipidnog sindroma.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, komplement

Summary

The complement system has important protective functions in both, the innate and the adoptive immune systems. Dysregulation of complement system can cause the tissue damage. The complement deficiency predispose to an infection, and also to a development of auto-

immune diseases, especially systemic lupus erythematosus (SLE). The complement play an important role in the pathogenesis of SLE, and besides that the lower levels of complement's compounds are well recognised as marker of SLE activity and also the activity of secondary APS.

Keywords

systemic lupus erythematosus, complement system

Sustav komplementa

Sustav komplementa sačinjava najmanje 30 proteina plazme koji sudjeluju u obrani organizma kao i u imunosnim reakcijama. Svaka komponenta komplementa se razgrađuje u okviru svojih ograničenih proteolitičkih reakcija, koje mogu biti potaknute klasičnim, alternativnim ili u novije vrijeme opisanim lektinskim putem. Alternativni put je primitivniji i može biti potaknut različitim supstancama poput polisaharida (npr. endotoksin) koji su smješteni u staničnoj stijenci ili pak mikroorganizmima (1).

Aktivacija sustava komplementa klasičnim putem posredovana je imunim kompleksima i zahtijeva vezanje prve komponente komplementa C1 na Fc dio imunoglobulina za što su naročito prikladni IgG1, IgG3 i IgM izotipovi (2).

Lektinski put potaknut je manozom vezujućim proteinom - lektinom, koji se veže za bakterijsku površinu koja sadrži manozne polisaharide. U bolesnika sa SLE-om opisano je oštećenje ovog puta, koje se povezuje s pojačanim stvaranjem protutijela na kardiolipin i C1q (3).

Aktivacija treće komponente komplementa je zajednička ovim putovima s tim što se lektinski put završava generiranjem C5 konvertaze. U daljnjem tijeku C3 se razlaže konverzijom u aktivne čimbenike C3a i C3b (3).

C3a se javlja u tekućem obliku i potiče otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila što izaziva kontrakciju glatkih mišića i indukciju agregacije trombocita.

Zadatak je C3b da zajedno s C5 konvertazom nastavi komplementnu kaskadu, te ujedno vrši zadaću glavnog opsonina sustava komplementa. U svojstvu opso-

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.
Šižgoričeva 20/II ♦ 21000 Split
e-mail: mislavradic@gmail.com

nina vezuje imune komplekse te različite aktivatore poput mikrobnih organizama. Vežanje C3b za ove čestice kao i pričvršćivanje za C3b stanični receptor omogućava komplementni receptor 1 (CR1) koji je prisutan na eritrocitima, neutrofilima, monocitima, B limfocitima i glomerularnim podocitima (4).

Pored toga što CR1 na fagocitima potiče fagocitozu, prisutnost na eritrocitima (predstavlja oko 90% ukupnog CR1) pomaže klirensu imunih kompleksa. Zadatak mu je da iz cirkulacije pomoću eritrocita prenosi imune komplekse u jetru i slezenu radi njihovog uklanjanja (5,6).

Komplement i sistemski eritematozni lupus (SLE)

Upalna vaskulopatija u SLE-u je najčešće posljedica lokalnog depozita imunih kompleksa u stjenici krvne žile, što predstavlja poticaj za aktivaciju komplementa i generiranje anafilatoksina (C4a, C3a, C5a) te kemotaksina (C5a).

Infiltracija stijenke krvne žile polimorfonuklearnim leukocitima koja histološki odgovara leukocitoklastičnom vaskulitisu, odražava se u otpuštanju lizosomnih enzima i oksidnih radikala što za posljedicu ima ozljedu tkiva (9).

Perez i Jacobs navode da vaskularna ozljeda ne mora biti posredovana isključivo imunim kompleksima. Imuni reaktanti poput komplementa i citokina mogu uvjetovati poremećaj regulacije endotelne stanične površine te tako potaknuti vaskularnu ozljedu (10).

Endotelna stanična aktivacija upravo je najizraženija u SLE bolesnika za vrijeme egzacerbacije bolesti a obilježava je značajan porast C3. Ovaj porast C3 obrnuto je proporcionalan oporavku bolesnika. Prenaglašena aktivacija komplementa u suradnji sa zrelim endotelnim stanicama može pogodovati neutrofilno-endotelnoj staničnoj adheziji. Na ovaj način za vrijeme aktivacije SLE-a može se stvoriti leukocitima inducirana upalna vaskulopatija (11).

Naslijeđeni manjak komplementa također pridonosi sklonosti SLE-u iako se ne zna dovoljno na koji na-

Komplement i antifosfolipidni sindrom (APS)

Područje patologije nastale uslijed aktivacije komplementa neophodno je proširiti inicijacijom tromboze u APS-u. Brojne studije su pokazale da se antifosfolipidna protutijela (aPL) vežu za endotelne stanice, monocite, neutrofile i trombocite uzrokujući otpuštanje medijatora upale jednako kao i prokoagulantnih čimbenika (16).

Zaključak

Budući da je aktivacija komplementa sastavni dio imunskog odgovora jasno je da poremećaj regulacije sustava komplementa može prouzročiti upalna oštećenja tkiva. Razgradni ulomci komplementa kao što su anafilatoksini: C3a i C5a te C5b, bitni su pokretači lokalne ozljede tkiva (18,19). Očito da prirođeno snižene vrijednosti komplementa predstavljaju podlo-

Nova biološka uloga C3 opisuje se u regulaciji TNF alfa i IL-1 beta sinteze u neadherentnim mononuklearnim stanicama periferne krvi. Zadaća je supresija endotoksinom inducirane sinteze TNF alfa i IL-1 beta, te poticanje sinteze citokina od strane adherentnih monocita u lokalnim upalnim tkivima (7).

U svojoj ulozi opsonina C3b je sastavni dio C5 konvertaze, koja vodi stvaranju C5a i C5b. Poput C3a i C5a predstavlja anafilatoksin, koji može aktivirati bazofile i mastocite. Valja napomenuti da je C5a najjači biološki kemoatraktant neutrofila (8).

čin. In vitro serum s manjkom C1q ili C2 ima smanjen klirens apoptotičnih stanica. Klirens se normalizira nakon dodavanja komponenti komplementa što sugerira mogući mehanizam koji doprinosi gubitku tolerancije za vlastite antigene (12).

Poput molekula klase I i II gena tkivne kompatibilnosti, komponente komplementa naročito one unutar 6. kromosoma (C4a, C4b) pokazuju genski polimorfizam. Manjak komponente C4a, koji je relativno čest u zdravoj populaciji predstavlja rizik za razvoj SLE-a, jednako kao i manjak ranih komponenti komplementa kao što su C1q, C1 r/s i C2 (13,14).

Doprinos manjka komplementa u razvoju bolesti može se objasniti slabošću komplementnog sustava u klirensu veće količine antigena. Iako je manjak komplementa prepoznata genska sklonost za autoimunu bolest poput SLE-a, veza između manjka komplementa i infekcije još je izravnija (15). Pitanje je je li sklonost infekciji ovih bolesnika povezana s razvojem SLE-a.

Iako postoje brojne nepoznanice o ulozi komplementa u etiopatogenezi SLE-a, neosporno je da je komplement bitan sudionik složene ozljede tkiva kroz otpuštanje anafilatoksina, vežanje za membrane, te oslobađanje imunih medijatora (10).

Zadnjih godina pokazana je zanimljiva uloga komplementa u mišjem modelu lupusa. Skotnim mišicama aplicirana su poliklonalna ili monoklonalna aPL protutijela koja su prouzročila smrt više od polovine embrija. U mišica koje su imale manjak C3 ili su tretirane inhibitorima komplementne aktivacije nije došlo do smrti embrija (17).

gu za razvoj lupusa. Iako se snižene vrijednosti komplementa ne navode u kriterijima bolesti, aktivnost bolesti je praćena izrazitim padom komponenti komplementa što se tumači njegovom ekscesivnom potrošnjom. Slično se zbiva i antifosfolipidnom sindromu gdje se i terapijski rabi inhibitor aktivacije komplementa (heparin).

Literatura

1. Lachmann PJ, Nicol P. Reaction mechanism of the alternative pathway of complement fixation. *Lancet* 1973;1:465-7.
2. Lu JH, Thiel S, Wiedemann H, Timpl R, Reid KB. Binding of the pentamer/hexamer forms of mannan-binding protein to zymosan activates the proenzyme C1r2C1s2 complex, of the classical pathway of complement, without involvement of C1q. *J Immunol* 1990;144:2287-94.
3. McCurry KR, Kooyman DL, Alvarado CG, Cotterell AH, Martin MJ, Logan JS, Platt JL. Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nat Med* 1995;1:423-7.
4. Ross GD, Polley MJ, Rabellino EM, Grey HM. Two different complement receptors on human lymphocytes. One specific for C3b and one specific for C3b inactivator-cleaved C3b. *J Exp Med* 1973;138:798-811.
5. Ahearn JM, Fearon DT. Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21). *Adv Immunol* 1989;46:183-219.
6. Waxman FJ, Hebert LA, Cornacoff JB, VanAman ME, Smead WL, Kraut EH, Birmingham DJ, Taguam JM. Complement depletion accelerates the clearance of immune complexes from the circulation of primates. *J Clin Invest* 1984;74:1329-40.
7. Pepys MB. Role of complement in induction of antibody production in vivo. Effect of cobra factor and other C3-reactive agents on thymus-dependent and thymus-independent antibody responses. *J Exp Med* 1974;140:126-45.
8. Ochs HD, Wedgwood RJ, Heller SR, Beatty PG. Complement, membrane glycoproteins, and complement receptors: their role in regulation of the immune response. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;40:94-104.
9. Fischer MB, Ma M, Goerg S, Zhou X, Xia J, Finco O, Han S, Kelsoe G, Howard RG, Rothstein TL, Kremmer E, Rosen FS, Carroll MC. Regulation of the B cell response to T-dependent antigens by classical pathway complement. *J Immunol* 1996;157:549-56.
10. Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest* 1992;90:2075-83.
11. Croix DA, Ahearn JM, Rosengard AM, Han S, Kelsoe G, Ma M, Carroll MC. Antibody response to a T-dependent antigen requires B cell expression of complement receptors. *J Exp Med* 1996;183:1857-64.
12. Walport MJ, Davies KA, Morley BJ, Botto M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997;815:267-81.
13. Urowitz MB, Gladman DD, Minta JO. Systemic lupus erythematosus in a patient with C4 deficiency. *J Rheumatol* 1981;8:741-6.
14. Tappeiner G. Disease states in genetic complement deficiencies. *Int J Dermatol* 1982;21:175-91.
15. Nuijens JH, Eerenberg-Belmer AJ, Huijbregts CC, Schreuder WO, Felt-Bersma RJ, Abbink JJ, Thijs LG, Hack CE. Proteolytic inactivation of plasma C1-inhibitor in sepsis. *J Clin Invest* 1989;84:443-50.
16. Munakata Y, Saito T, Matsuda K, Seino J, Shibata S, Sasaki T. Detection of complement-fixing antiphospholipid antibodies in association with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:728-31.
17. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211-220.
18. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge on the hinge? *Immunol Today* 1995;16:85-90.
19. Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA, Atkinson JP. Control of the complement system. *Adv Immunol* 1996;61:201-83.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NEUROPSIHIJATRIJSKA OČITOVANJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Nada Čikeš

Sažetak

Neurološki i psihijatrijski poremećaji opisuju se u gotovo 70% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Novi klasifikacijski kriteriji za neuropsihijatrijski SLE obuhvaćaju definicije za 19 sindroma s karakterističkim kliničkim, laboratorijskim i slikovnim prikazima. Bolje dijagnostičke mogućnosti, posebno sli-

kovne metode, pružaju nove podatke o nekim stanjima: demijelinizacijskim promjenama u sklopu SLE, neuropsihijatrijskim oštećenjima povezanim s antifosfolipidnim sindromom. Temeljem neuropsihologijskog testiranja sve se češće postavlja dijagnoza kognitivnog deficita, kao najčešćeg psihijatrijskog poremećaja.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, neuropsihijatrijski poremećaj, demijelinizacijske bolesti, kognitivni poremećaj

Summary

Neurologic and psychiatric disorder is reported in up to 70% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). New classification criteria for neuropsychiatric SLE define 19 syndromes with characteristic clinical features, laboratory findings and imaging. Better diagnostic possibilities, particularly imaging methods reveal

new data on some conditions: demyelinating disorders in patients with SLE, neuropsychiatric disorders associated with antiphospholipid syndrome. Based on neuropsychological examination the diagnosis of cognitive dysfunction, most common psychiatric impairment, is more often established.

Keywords

systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric disorder, demyelinating disease, cognitive dysfunction

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) multisistemska je autoimuna bolest u čijoj su se kliničkoj slici davno prepoznala neuropsihijatrijska očitovanja bolesti te su neurološke i psihijatrijske lezije uvrštene u kriterije za klasifikaciju SLE (1). Razvojem spoznaja o naravi oštećenja, različitosti kliničke slike te dijagnostičkih, posebno slikovnih, mogućnosti, stvorila se potreba za novim klasifikacijskim kriterijima koji su objavljeni 1992. godine pod naslovom *The American College of Rheumatology (ACR) nomenclature and classification criteria for neuropsychiatric SLE*. U dokumentu su sadržane definicije za neuropsihijatrijske sindrome u SLE, s popisom 19 tipičnih kliničkih slika, laboratorijskim nalazima te slikovnim dijagnostičkim prikazima (tablica) (2).

Neurološka i psihijatrijska oštećenja pojavljuju se u gotovo 70% bolesnika sa SLE, bilo kada tijekom bolesti, mogu zahvatiti središnji i periferni živčani sustav. Neurološka očitovanja koja se opisuju su epileptički na-

padaji (grand mal, petit mal, fokalni, temporalni), moždani udar, glavobolja, transverzalni mijelitis, kranijalna i periferna neuropatija. Glavobolja je česta manifestacija bolesti, a opisuje se u 40% bolesnika. Kranijalna ili periferna neuropatija nalaze se u 10 do 15% bolesnika sa SLE. Kranijalna neuropatija može se očitovati ptozom, oftalmoplegijom, senzornim deficitom facijalnog živca. Periferne neuropatije su najčešće senzorne, katkada sa slikom multiplog mononeuritisa (3-6).

U bolesnika sa SLE angiopatija malih krvnih žila predominantni je krvožilni poremećaj u živčanom sustavu. Obilježena je proliferacijom stanica intime, fibrozom, mukoidnom hiperplazijom i hijalinizacijom, trombozom, manjim infarktima, krvarenjima, nekrozom bijele tvari i perivaskularnim upalnim infiltratima. Opisuju se i promjene na velikim krvnim žilama, koje mogu dovesti do okluzije žile uslijed ubrzane ateroskleroze, koagulopatije u sklopu antifosfolipidnog sindroma, ali i

embolija. Cerebralna embolija može biti posljedica mitralnog oštećenja u sklopu Libman-Sacksova endokarditisa, a opisuje se u 46% bolesnika sa SLE i infarkt. Intracerebralna hemoragija nalazi se u 0,4% do 7% bolesnika sa SLE, ali je odgovorna za približno 15% svih moždanih udara (1-4,7-9).

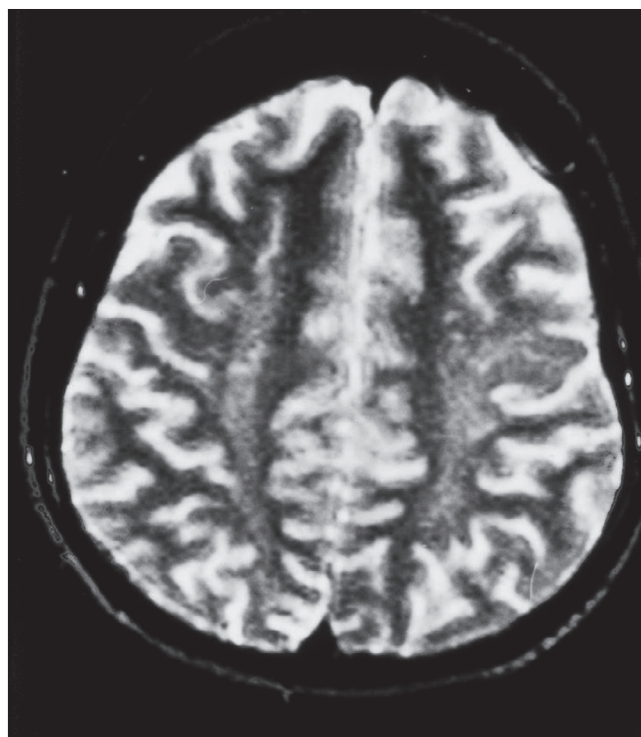
Dvadesetak protutijela otkriveno je u serumu ili cerebrospinalnoj tekućini bolesnika sa SLE, koja se klasificiraju u dvije skupine. Autoantitijela prema komponentama mozga predstavljaju: antineuronska protutijela, tzv. protutijela reaktivna s mozgom (brain reactive autoantibodies, BRAA), protutijela protiv anti-N-metil-D-aspartat-receptora (antiNMDA), antineurofilamentna protutijela itd. Sistemska autoantitijela su: antifosfolipidna/antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulant, anti-beta2-glikoprotein 1, antiribosomalna P protutijela (anti-P), anti Ro-protutijela, anti Sm-protutijela, protutijela protiv endotelinih stanica (AECA), protutijela protiv serinske proteinaze 3 (anti-PR3/C-ANCA), anti-NEDD5 protutijela, autoantitijelo Burden. Postoji povezanost pojedinih protutijela s lupusnim entitetima: npr. BRAA su povezana s psihozom i epilepsijom, antiNMDA s kognitivnom disfunkcijom i depresijom. Diamond i suradnici su pokazali da anti ds-DNA-protutijela bolesnika sa SLE križno reagiraju s neuronskim glutamatnim receptorima (NR2) u mozgu te ta protutijela posreduju apoptotičku smrt neurona *in vitro* i *in vivo*, a posreduju i neke nonvaskulitičke poremećaje središnjeg živčanog sustava (10-13).

Dijagnostički postupak u bolesnika sa SLE i sumnjom na oštećenja živčanog sustava često obuhvaća različite laboratorijske i slikovne metode. Premda je za SLE posebno karakterističan nalaz velikog broja autoantitijela, a neka se od njih i povezuju s neurološkim oštećenjem, niti jedno autoantitijelo u serumu ili cerebrospinalnom likvoru ne smatra se dijagnostičkim testom. Najmoćnija dijagnostička metoda u diferencijalnoj dijagnozi SLE s neurološkom ili psihijatrijskom kliničkom slikom jest magnetska rezonancija. Tipovi lezije bijele tvari su: 1. male točkaste lezije prikazane magnetskom rezonancijom dominantno u periventrikularnoj i subkortikalnoj bijeloj tvari; 2. demijelinizirajući plakovi u mozgu i moždanom deblu; 3. lezije optičkih živaca i spinalne moždine ako se proteže kroz dva kralješka ili više, kao u Devicovu sindromu; 4. ekstenzivne lezije bijele tvari prikazane magnetskom rezonancijom ili kompjutoriziranom tomografijom, u mozgu ili moždanom deblu, reverzibilne u nekim slučajevima, uslijed edema ili malih konfluirajućih lezija. Magnetska rezonancija pokazala se korisnom i u evaluaciji bolesnika sa SLE koji nemaju jasne neurološke i psihijatrijske simptome. U funkcijskom neurološkom oslikavanju, uspoređivane su tehnike magnetske rezonancije, SPECT i MR-FLAIR koji se pokazao vrlo osjetljivim. SPECT je osjetljiva me-

Tablica. Definicije slučajeva neuropsihijatrijskih sindroma u SLE (2)
Table. Definitions of neuropsychiatric syndrome cases in SLE (2)

Neuropsihijatrijski sindromi
Akutno stanje konfuzije
Akutna upalna demijelinizirajuća
Poliradikuloneuropatija (sindrom Guillain-Barre)
Anksiozni poremećaj
Aseptički meningitis
Autonomni poremećaj
Cerebrovaskularna bolest
Kognitivni poremećaj
Sindrom demijelinizacije
Glavobolja
Mononeuropatija (jednog živca/multipla)
Afektivni poremećaj
Poremećaj kretanja (koreja)
Mijastenija gravis
Mijelopatija
Kranijalna neuropatija
Pleksopatija
Polineuropatija
Psihoza
Epilepsija i epileptički poremećaji

Slika. T2-aksijalna snimka magnetske rezonancije, koja prikazuje multiple bilateralne promjene bijele tvari u bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom
Figure. T2-axial MR image, showing multiple bilateral changes of white matter in female patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome



toda za otkrivanje moždanih područja s poremećenom perfuzijom (6,9-11,14-15).

Demijelinizacijski sindromi u SLE

Postoje mnogi prikazi demijelinizacijskih lezija u bolesnika sa SLE, koje mogu predstavljati poteškoće u diferencijalnoj dijagnozi prema multiploj sklerozi, posebno u bolesnika koji imaju antifosfolipidna protutijela. Premda se temeljem nalaza magnetske rezonancije stanja katkada ne mogu razlikovati, potrebno je poduzeti sve mogućnosti u postavljanju dijagnoze radi što ranije terapijske odluke. U sklopu definicija neuropsihijatrijskih sindroma u SLE Američkog koledža za reumatologiju (ACR), prikazuju se 2 entiteta s demijelinizacijom: sindrom demijelinizacije i mijelopatija (2,8).

Sindrom demijelinizacije definiran je kao akutni ili remitirajući demijelinizirajući encefalomijelitis s dokazima diskretnih neuroloških lezija koje se opažaju na različitim mjestima, u tijeku bolesti. Dijagnostički kriteriji za to stanje uključuju: 1. multiple diskretne areje oštećenja bijele tvari unutar središnjeg živčanog sustava uzrokujući slabost i gubitak osjeta u jednom ili više udova; 2. transverznu mijelopatiju; 3. optičku neuropatiju;

Kognitivni poremećaj

Psihijatrijski poremećaj, osobito psihoza i depresija davno su prepoznata očitovanja SLE, a navodi se njihova povezanost s antiribosomnim protutijelima P u serumu bolesnika (16). Kognitivni poremećaj opisuje se u visokom postotku bolesnika sa SLE. U poznatoj studiji neurokognitivne funkcije u SLE, značajan kognitivni poremećaj ustanovljen je u više od 80% bolesnika sa SLE s aktivnim ili inaktivnim neuropsihijatrijskim očitovanjima, ali i u 42% bolesnika koji nikada nisu imali neuropsihijatrijske manifestacije. Nasuprot tome kognitivni poremećaj utvrđen je u 17% bolesnika s reumatoidnim artritisom i 14% kontrolnih bolesnika (17).

Antifosfolipidna protutijela smatraju se faktorom rizika za razvoj kognitivnog poremećaja, a prisutnost antikardiolipinskih protutijela u cerebrospinalnoj tekućini može utjecati na neurološko oštećenje. U bolesni-

Novija istraživanja

Noviji podaci pokazuju da se najraniji znakovi oštećenja središnjeg živčanog sustava u bolesnika sa SLE povezuju s poremećajem mirisa, pa bi ispitivanje olfaktorne funkcije moglo pomoći u ranom postavljanju

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (APS) je poremećaj koji se očituje recidivima arterijske i/ili venske tromboze, poremećajima trudnoće povezanim s pozitivnim nalazom lupusnog antikoagulansa i drugih antifosfolipidnih protutijela. Vegetacije srčanih valvula, livedo retikularis, glavobolje s karakteristikama migrene, Coombs-pozitivna hemolitička anemija mogu se vidjeti u nekih bolesnika. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava vrlo je

tiju; 4. diplopiju uslijed izoliranih živčanih paraliza ili internuklearne oftalmoplegije; 5. bolest moždanog debla s vrtoglavicom, povraćanjem, ataksijom, dizartrijom ili disfagijom; 6. druge kranijalne živčane paralize. Dijagnoza se može postaviti ako se ispune dva ili više od spomenutih kriterija, a svaki se pojavljuje u različitim razdobljima ili se jedan kriterij pojavljuje u najmanje dvije zgone (2).

Mijelopatija se definira kao poremećaj spinalne moždine a obilježena je paraparezom koja brzo napreduje i/ili senzornim gubitkom s dokazanom visinom motorne ili senzorne moždine (može biti transverzalna) i/ili zahvaćanjem sfinktera. Stanje obično brzo napreduje (sati ili dani) uz jedan ili više sljedećih dijagnostičkih kriterija: 1. bilateralna slabost nogu uključujući i ruke ili bez njih (paraplegija/kvadriplegija), što može biti asimetrično; 2. senzorni poremećaj s visinom lezije moždine sličnom onoj koja odgovara motornoj slabosti s disfunkcijom crijeva i mjehura, ili bez nje (2,8-9).

ka sa SLE koji su imali trajno povišenu razinu IgG-kardiolipinskih protutijela, dokazana je slabija kognitivna funkcija. Također je prikazano da anti-DNA protutijela križno reagiraju s NMDA-receptorima te posreduju oštećenje koje utječe na kognitivni gubitak (6,17-18).

Budući da je propisno neuropsihologijsko testiranje važna metoda u evaluaciji kognitivne disfunkcije, Američki koledž za reumatologiju preporuča jednosatno testiranje kojim se zajedno s dodatnim testovima dokazuje kognitivni deficit u bolesnika sa SLE (2).

Buća i suradnici opisuju promjene snimljene magnetskom rezonancijom u svih 10 bolesnika s kliničkim i laboratorijskim značajkama neuropsihijatrijskog SLE (najčešća bila je kortikalna atrofija u 8 bolesnika), dok je kognitivna disfunkcija dokazana u 9 bolesnika temeljem neuropsihologijskog ispitivanja (19).

nju dijagnoze neurološkog oštećenja u bolesnika sa SLE. Osjećaj mirisa smanjen je u bolesnika sa SLE, a stupanj deficita korelira s aktivnošću bolesti i zahvaćanjem živčanog sustava (20-21).

karakteristično kliničko očitovanje APS, a uključuje arterijske i venske tromboze, psihijatrijske poremećaje i različite netrombotičke neurološke sindrome. Bolesnici koji uz APS imaju kliničku sliku SLE ili druge autoimune bolesti ispunjavaju uvjete koji definiraju stanje kao sekundarni APS (primarni APS nema pridružene sistemske autoimune bolesti). Neurološka očitovanja koja se opisuju u APS su cerebralni ishemički događaji, epi-

lepsijsa, demencija, kognitivni poremećaji, glavobolje, psihijatrijski poremećaji, koreja, stanja nalik multiploj sklerozi, transverzalni mijelitis, oštećenja oka. Karakteristični laboratorijski poremećaj u APS uključuje trajno povišene vrijednosti protutijela protiv anionskih fosfolipida (antikardiolipinska protutijela, antifosfatidilserin) ili proteina u plazmi kao beta-2 glikoprotein te dokaz cirkulirajućeg antikoagulansa (LAC). Hiperkoagulabilno stanje u APS tumači se ulogom protutijela usmjerenih prema koagulacijskim faktorima, aktivacijom trombocita i vaskularnog endotela, reakcijom protutijela protiv lipoproteina niske gustoće, što predstavlja predispoziciju za ateroskrozu i miokardni infarkt (9,22-23).

U boljoj procjeni rizika kod bolesnika potrebno je odrediti cjelokupni profil antifosfolipidnih protutijela. Pri-

druženi laboratorijski poremećaji koji se mogu utvrditi su produženo parcijalno tromboplastinsko stanje, lažno-pozitivni VDRL-test i trombocitopenija. Dokaz antifosfolipidnih protutijela je važan, jer bolesnici, zbog recidiva tromboza, zahtijevaju dugotrajno antikoagulantno liječenje. Rizik za recidivirajuću trombozu u mladih bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima osam je puta veći nego u bolesnika bez protutijela (23-26). Premda su multipla skleroza, APS i SLE definirani entiteti, među tim stanjima može postojati poteškoća u diferencijalnoj dijagnozi. Zato se u bolesnika mora brižljivo ispitati povijest bolesti, a u bolesnika sa slikom multiple skleroze odrediti antinuklearna i antifosfolipidna protutijela; u slučaju pozitivnih antifosfolipidnih protutijela, može se pokušati i s primjenom antikoagulantnih lijekova (8,26).

Literatura

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
2. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1992;42:599-608.
3. Feinglass E, Arnett F, Dorsch C. et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* (Baltimore) 1976;55:323-39.
4. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:605-18.
5. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2006;73:639-45.
6. Čikeš N. Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:311-7.
7. Hinchey J, Sila C. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:293-316.
8. Ferreira S, D'Cruz D, Hughes G. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where we stand? *Rheumatology* 2005;44:434-42.
9. Čikeš N, Bosnić D, Sentić M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:905-12.
10. Senecal J, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease. *J Rheumatol* 2004;31:2093-8.
11. Jennekans FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms in clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619-30.
12. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297-325.
13. Diamond B, Volpe Bruce T. Antibodies and brain disease: A convergence of immunology and physiology. *Plos Med* 2006.December;3(12):E 498.
14. Padovan M, Locaputo A, Rizzo N. et al. Il neuroimaging funzionale nelle valutazione del coinvolgimento neurologico in corso di lupus eritematoso sistemico. Risultati preliminari. *Reumatismo* 2004;56:24-30.
15. Bosma G, Steens S, Petropoulos H. et al. Multisequence magnetic resonance imaging study of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3195-202.
16. Yoshio T, Hirata D, Onda K. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:34-9.
17. Denburg S, Denburg J, Carbotte R. et al. Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:815-31.
18. Kowal C, DeGiorgio L, Nakaoka T. et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity* 2004;21:179-88.
19. Buća A, Perković D, Martinović-Kaliterna D, Vlastelica M, Titlić M. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Diagnostic and Clinical Features According to Revised ACR Criteria. *Coll Antropol* 2009;33:221-8.
20. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Jul 12. (Epub ahead of print).
21. Shoenfeld N, Agmon-Levin N, Flitman-Katzevman I. The sense of smell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1484-1487.

22. Harris E. Syndrome of the Black Swan. *Br J Rheumatol* 1987;26:324-6.
23. Sanna G, Bertolaccini M, Cuadrado M. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:200-13.
24. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C. et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.
25. Brey R, Hart R, Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;41:1190-6.
26. Cuadrado M, Wakefield K, Sanna G. Multiple sclerosis and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: a common differential diagnosis? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:652-3.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

LUPUSNI NEFRITIS

LUPUS NEPHRITIS

Jadranka Morović-Vergles ♦ Lea Šalamon

Rad je dio projekta "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu" br. 198-1081874-0183, MZOŠ RH

Sažetak

Sistemska eritematski lupus je autoimuna bolest koja se najčešće javlja u mladih žena uz česte promjene na bubrezima. Lupusni nefritis (LN) obilježava upalni proces glomerula i tubulointercistija posredovan imunim kompleksima koji dovodi do kroničnog zatajenja bubrega i u do 30% bolesnika. Biopsijom bubrega može se utvrditi dijagnoza LN i odrediti odgovarajuće liječenje. ISN/RPS klasifikacija LN predstavlja značajan napredak u odnosu na WHO klasifikaciju iz 1982. godine. Liječenje lupusnog nefritisa se često sastoji od razdoblja intenzivnog imunosupresivnog liječenja (indukcija) nakon kojeg slijedi raz-

doblje manje intenzivne terapije odnosno terapija održavanja. Liječenje lupusnog nefritisa s ciklofosfamidom i glukokortikoidima poboljšalo je ishod LN, ali je povezano i sa značajnim nuspojavama. Rezultati kliničkih studija su pokazali da je mikofenolat mofetil jednako učinkovit uz manje toksičnih komplikacija u usporedbi sa standardnim liječenjem no dugoročna učinkovitost je još uvijek nepoznata. Novi lijekovi (biološki) usmjereni na patogene mehanizme bolesti obećavaju poboljšanu učinkovitost uz manju toksičnost. Unatoč napretku, i dalje liječenje lupusnog nefritisa ostaje klinički izazov.

Ključne riječi

Lupusni nefritis, ISN/RPS klasifikacija, citostatici, biološki lijekovi

Summary

Systemic lupus erythematosus, an autoimmune disorder which predominantly affects young women, is frequently complicated by renal involvement. Lupus nephritis (LN) is characterized by immune-complex mediated glomerular and tubulointerstitial inflammation leading to chronic renal insufficiency in up to 30% affected patients. In patients with suspected lupus nephritis, renal biopsy may be used to confirm the diagnosis and determine appropriate therapy. The ISN/RPS classification of LN represents a significant advance over the 1982 WHO scheme. The treatment of lupus nephritis often consists of a period of intensive immunosuppressive therapy (in-

duction therapy) followed by a period of less intensive maintenance therapy. The established treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide and steroids has improved the outcome of LN but is burdened with significant adverse effects. Results of clinical studies showed that mycophenolate mofetil is equally effective with fewer toxic complications than standard therapy, but its long-term efficacy is not yet known. New therapeutic agents (biologic drugs) targeted to the pathogenetic mechanism of the disease are promising improved efficacy with less toxicity. Despite recent advances, treatment of lupus nephritis remains a challenging clinical problem.

Keywords

Lupus nephritis, ISN/RPS classification, cytotoxic drugs, biologic therapies

Uvod

Sistemska eritematski lupus (SLE) autoimuna je kronična upalna bolest koja može zahvatiti bilo koji or-

gan (premda su koža i zglobovi najčešće zahvaćeni) i klinički se očitovati vrlo raznoliko. Javlja se u ljudi svih

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ KB "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb
fax: +385 (0)1 2903647 ♦ e-mail: jmorovic@kdbd.hr

rasa i etničkih skupina oba spola. Bolest se najčešće javlja između 15 i 40 godine života. Spol je glavni rizični čimbenik za razvoj SLE. Odnos žene:muškarci raste od 2:1 u predpubertetskoj dobi do 4,5:1 tijekom starije dječje i adolescentne dobi do 8-12:1 u odrasloj dobi i ponovno pada na 2:1 u bolesnika iznad 60 godine života. S pravilnim liječenjem (u posljednjih 20-ak godina) 10-godišnje preživljenje iznosi 90% što je izrazito poboljšanje u usporedbi s podacima prije 50-ak godina kad je mortalitet od SLE iznosio 50%.

Tablica 1. Zahvaćenost organa na početku i tijekom trajanja bolesti u bolesnika od SLE
Table 1. Organ involvement initially and during the course of disease in SLE patients

Manifestacija	Na početku bolesti	Tijekom bolesti	8 serija 1956.-1991.
Malarni osip	40 %	58 %	10-61 %
Diskoidne lezije	6 %	10 %	NA
Subakutne kožne lezije	3 %	6 %	NA
Fotosenzitivnost	29 %	45 %	11-48 %
Ulceracije u ustima	11 %	24 %	7-36 %
Artritis	69 %	84 %	53-95 %
Serozitis	17 %	36 %	31-57 %
Nefropatija	16 %	39 %	2-65 %
Neurološko zahvaćanje	12 %	27 %	12-59 %
Trombocitopenija	9 %	22 %	7-30 %
Hemolitička anemija	4 %	8 %	2-18 %
Temperatura	36 %	52 %	41-86 %
Raynaudov fenomen	18 %	34 %	10-44 %
Livedo retikularis	5 %	14 %	NA
Trombosis	4 %	14 %	NA
Miozitis	4 %	9 %	*42-79 %
Zahvaćenost pluća	3 %	7 %	1-22 %
Koreja	1 %	2 %	NA
Sika sindrom	5 %	16 %	NA
Limfadenopatija	7 %	12 %	10-59 %
Gubitak težine	NA	NA	31-71 %
Perikarditis	NA	NA	6-45 %
Hipertenzija	NA	NA	14-16 %
Alopecija	NA	NA	3-45 %

NA - nije dostupno * mijalgija

Tablica 2. Podjela LN prema SZO (WHO) iz 1975.
Table 2. Classification of LN by WHO from 1975

Razred	Histološki nalaz
I	Normalni glomeruli
II	Mezangijski glomerulonefritis
III	Fokalni proliferativni glomerulonefritis
IV	Difuzni proliferativni glomerulonefritis
V	Membranski glomerulonefritis
VI	Glomeruloskleroza

Bolesnici sa SLE i lupusnim nefritisom (LN) ne predstavljaju jasnu skupinu s obzirom na druga očitovanja bolesti, premda statistički ti bolesnici rjeđe imaju osipe po koži, artritis i Raynaudov fenomen, a češće ulceracije u usnoj šupljini i alopeciju. Prema podacima Euro lupus studije i podacima Wallacea samo 16% bolesnika se očituje jasnim nefritisom na početku bolesti dok kasnije tijekom bolesti do 1/3 bolesnika (1,2) a prema nekim autorima i do 60% bolesnika ima LN. U tablici 1. prikazani su podaci iz Euro lupus studije (1) i istraživanja Wallacea (2) o zahvaćenosti organa na početku i tijekom bolesti.

Nefritis je čest u mladih bolesnika (pedijatrijska populacija), a rijedak u bolesnika starije životne dobi. Na LN treba pomišljati i u bolesnika sa SLE koji nemaju kliničko očitovanje bubrežne bolesti (dakle, u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i s urednim nalazom urina) (3). Vođeci svjetski nefrolozi, reumatolozi i patolozi slažu se da je biopsija bubrega indicirana u bolesnika sa SLE u kojih se bubrežna bolest klinički očituje (patološki sediment urina, eritrociturija, proteinurija, snižen klirens kreatinina odnosno povišenje koncentracije kreatinina u krvi) kao i u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije odnosno onih u kojih je došlo do povećanja proteinurije.

Proteinurija je česta u kliničkom očitovanju LN. U oko ¼ svih bolesnika sa SLE tijekom bolesti će se javiti nefrotički sindrom. Premda je perzistentna mikrohematurija česta, gotovo nikad nije izolirana. Makroskopska hematurija iznimno je rijetka (ako nastane, uglavnom se radi o LN u dječjoj dobi). Cilindri u urinu se nalaze u oko 1/3 neselekcioniranih bolesnika, česti su granulirani cilindri. U bolesnika s aktivnim LN nerijetko su u urinu u velikom broju prisutni leukociti i eritrociti.

O patohistološkom nalazu bioptata bubrega ovisi liječenje bolesnika tj. odabir imunosupresivnih lijekova, a također je značajan i za prognozu bolesti. Godine 1975. SZO je, prema nalazu svjetlosne mikroskopije, podijelila LN u 6 razreda (tablica 2) (4). Klasifikacija je revidirana 1982. i 1995. godine (5).

U svibnju 2002. godine održan je sastanak u Sveučilištu Columbia u New Yorku (pod pokroviteljstvom ISN - kratica od eng. International Society of Nephrology i RPS - kratica od eng. Renal Pathology Society) dvadeset troje eminentnih liječnika (patologa, nefrologa i reumatologa) koji su nakon višemjesečnog rada 2003. godine predložili novu (6), sada opće prihvaćenu, klasifikaciju LN - tzv. ISN/RPS 2003 klasifikaciju LN, koja je navedena u tablici 3.

ISN/RNP 2003. klasifikacija LN istovremeno je objavljena u dva medicinska časopisa, u *Kidney International* i u *Journal of the American Society of Nephrology* u veljači 2004. godine (6,7).

Glavne razlike ISN/RNP klasifikacije LN u odnosu WHO (SZO) klasifikaciju LN su: isključenje razreda I (razred I - uredan nalaz glomerula na svjetlosnoj mi-

Tablica 3. ISN/RPS 2003 klasifikacija
Table 3. ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis

I. Minimalni mezangijski LN
Uredan nalaz na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
II. Mezangijski proliferativni LN
Nalaz proliferacije mezangija na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
III. Fokalni LN
Fokalni, segmentalni ili globalni endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s fokalnim subendotelnim imunim depozitima 'Fokalno' zahvaćanje definirano je zahvaćenošću <50% svih glomerula; 'Segmentalne' lezije definirane su zahvaćenošću <50% glomerularne petlje III (A). aktivne lezije III (A/C) aktivne i kronične lezije III (C) kronične inaktivne lezije; fokalni sklerozirajući LN
IV. Difuzni LN
Difuzni, segmentalni ili globalni endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s difuznim subendotelnim imunim depozitima 'Difuzno' zahvaćanje definira se zahvaćenošću >50% svih glomerula; 'globalne' lezije definirane su s >50% zahvaćenosti glomerularne petlje IV-S(A) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni LN IV-G(A) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni LN IV-S(A/C) aktivne i kronične lezije: difuzni segmentalni proliferativni i sklerozirajući LN IV-G(A/C) aktivne i kronične lezije: difuzni globalni proliferativni i sklerozirajući LN IV-S(C) kronične/inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni segmentalni sklerozirajući LN IV-G(C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni globalni sklerozirajući LN
V. Membranski LN
Globalni ili segmentalni subepitelni imuni depoziti ili njihove morfološke sekvele na svjetlosnom mikroskopu Subepitelni depoziti moraju uključiti >50% glomerularne aree u najmanje 50% glomerula Kad se pojavljuje u kombinaciji s razredom III ili IV treba biti dijagnosticiran
VI. Uznapredovali sklerozirajući LN
>90% glomerula globalno skleroziranih bez rezidualne aktivnosti

roskopiji) i podrazreda membranskog GN (razred V) a dodani su podrazredi unutar difuznog LN (razred IV) za predominantno segmentalne (LN IV-S) i predominantno globalne (LN IV-G) lezije. Dogovorno, u ISN/RNP klasifikaciji LN, i sklerotični glomeruli se moraju ubrojiti u glomerule zahvaćene u LN (8).

Fokalni (razred III) i difuzni (razred IV) LN su razdvojeni s obzirom na zahvaćenost glomerula lezijom. Nadalje, difuzni LN (razred IV) se dijeli na podskupinu IV-S odnosno IV-G sukladno tomu pokazuje li >50% zahvaćenih glomerula segmentalnu ili globalnu endo- ili ekstrakapilarnu proliferaciju. Patolog, također, u preparatu treba utvrditi i proporciju glomerula s fibrinoidnom nekrozom ili celularnim polumjesecima.

Umjesto podrazreda membranskog LN (razred V), bioptati s membranskim i fokalnim odnosno difuznim LN svrstavaju se posebno, kao razred III+V odnosno IV+V. Nadalje, subklasifikacija fokalno segmentalnih ili difuznih lezija kao aktivnih ili sklerozirajućih (kroničnih) omogućuje klinički upotrebljivu informaciju u odnosu na moguću reverzibilnost. Samo bioptati bubrega koji pokazuju globalnu sklerozu u najmanje 90% glomerula bez aktivnih lezi-

ja klasificiraju se kao uznapredovala skleroza (razred VI). Također, nova klasifikacija zahtjeva jasan opis aktivnosti ili kroniciteta u bioptatu bubrega (tablica 4) (8).

Patohistološki nalaz bioptata bubrega treba također dati informaciju o proporciji glomerula zahvaćenih aktivnim ili kroničnim lezijama, fibrinoidnom nekrozom ili polumjesecima te tubulointersticijalnu ili vaskularnu patologiju. Promjene tubulointersticija (kao tubularna

Tablica 4. Parametri za aktivnost ili kronicitet prema klasifikaciji ISN/RPS 2003.
Table 4. Parameters to assess activity or chronicity according to ISN/RPS 2003 classification

Aktivne lezije
Endokapilarna hipercelularnost sa ili bez infiltracije leukocita; karioreksa; fibrinoidna nekroza; ruptura glomerularne bazalne membrane; celularni ili fibrocelularni polumjeseci; subendotelni depoziti na SM (wire loops - petlje poput žice); hijalini trombi
Kronične lezije
Segmentalna ili globalna glomerularna skleroza; fibrozne adhezije; fibrozni polumjeseci

atrofija, upala intersticija ili fibroza) trebaju se odrediti kao blage, umjerene ili teške.

ISN/RNP klasifikacija LN se od 2003. godine uspješno primjenjuje u brojnim kliničko-patološkim istra-

živanjima. Važno je istaći da je upotrebom ove klasifikacije povećan broj LN koji zadovoljavaju kriterije za razred IV. Također, ISN/RPS klasifikacija LN postigla je važan cilj - poboljšanje interobserverske reproducibilnosti (8).

Patogeneza LN

Općenito je prihvaćeno da LN započinje odlaganjem imunih kompleksa (IK) u glomerule. U nastanku LN važni su i brojni drugi modulirajući čimbenici koji uključuju genetsku predispoziciju, prirođenu imunost, citokine, komplement i aktivirane stanice (kako imunosne tako i bubrežne) (9). Premda je prisustvo anti DNA, anti-SmRNP i drugih autoantitijela koristan dijagnostički parametar u bolesnika s lupusom, razina autoantitijela u serumu često ne korelira s aktivnošću bolesti. Općenito je prihvaćeno, da su patogenetska antitijela u LN imunoglobulini klase G (IgG). Brojni, ali ne svi, odloženi IgG reagiraju s autoantigenima uključujući unutarstanične i izvanstanične antigene. Neki od odloženih imunoglobulina imaju visok afinitet prema autoantigenima (tj. DNA). Međutim, kako se ova antitijela odlažu odnosno stvaraju depozite i dalje je predmet rasprave. Tijekom godina, tri teorije su prihvaćene: 1) odlaganje cirkulirajućih IK 2) neposredno vezanje autoantitijela za glomerularne antigene i 3) vezanje autoantitijela na autoantigene koji su se prethodno vezali na glomerularne stanice (10).

Čini se da IK odloženi u mezangiju ili subendotelijalno, koji su u kontaktu s ekstravaskularnim prostorom, novače upalne stanice, dok glomerularna bazalna membrana sprječava novačenje upalnih stanica u subepitelijalni

prostor. I isotip odloženog antitijela utječe na patogenost. Premda je odlaganje autoantitijela u bubrežima važna patogenetska komponenta LN, sve više se prepoznaje važnost i uloga prirođene i stanične imunosti u nastanku bubrežne bolesti. IK, putem Toll-like receptora, neposredno aktiviraju bubrežne stanice na stvaranje upalnih medijatora. Citokini mogu potaknuti endotelne stanice na ekspresiju adhezijskih molekula, povećavajući novačenje upalnih stanica nakon kontakta s IK (9). B stanice, T stanice, makrofagi i dendritičke stanice novače se u upalom zahvaćeni bubreg. Malo se zna o ovom procesu: kojim redom se stanice pojavljuju, je li aktivirane, kakva je njihova sposobnost proliferacije *in situ*, uloge u predočavanja antigena ili aktivaciji potaknutoj bubrežnim antigenima i dr. Rezultati nedavnih istraživanja indukcije remisije LN u eksperimentalnih miševa upućuju da je infiltracija stanica u bubregu dinamičan proces reguliran lokalnim stvaranjem kemokina. Naime, liječenje nefritisa u mišjem modelu (NZB/W) kombinacijom ciklofosfamida i CTLA4Ig - protutijela koje nakon vezanja na ciljno mjesto blokira kostimulacijski signal, nije dovelo do promjene odlaganja IK u bubreg ali je induciralo remisiju (11). Na novim spoznajama o važnosti upalnih stanica i citokina u nastanku LN temelje se i novi načini liječenja.

Liječenje

Zahvaćenost bubrega u sistemskom eritemskom lupusu može se očitovati vrlo raznoliko. U nekih bolesnika je upala blaga, u nekih, pak, dolazi do brze progresije bubrežne insuficijencije dok su u nekih bolesnika česte egzacerbacije. Stoga nije ni moguć jedinstveni, rigidni terapijski protokol. Liječenje LN osniva se na pažljivoj evaluaciji histološkog nalaza i praćenju bubrežnih parametara kao što je kreatinin u plazmi, klirens kreatinina, proteinurija i sediment urina.

Blagi oblici

Blagi oblici LN (čiste mezangijske lezije i razasute proliferativne lezije) obično se očituju minornim promjenama u mokraći (proteinurijom <1g/dan, "mirnim" sedimentom urina), urednom bubrežnom funkcijom i normalnim vrijednostima krvnog tlaka. Nema kontroliranih studija koje bi procjenile korist liječenja ovih bolesnika. Većina nefrologa smatra da specifično liječenje nije potrebno, jer ovi bolesnici s obzirom na bubreg obično imaju odličnu prognozu.

Bolesnici s membranskim GN, ne-nefrotskom proteinurijom i normalnom bubrežnom funkcijom općenito imaju benigni tijek bolesti. Ovi bolesnici ne zahtje-

vaju specifično liječenje, ali trebaju biti redovito praćeni zbog mogućeg nastanka nefrotskog sindroma ili prelaza u mnogo "teži" histološki razred.

Nefrotski sindrom i membranski GN

U bolesnika s nefrotskim sindromom i membranskim GN u liječenju se primjenjuje kombinacija glukokortikoida i citotoksičnih lijekova. Naime, kombinacija glukokortikoida i citostatika (klorambucila) je učinkovitija od samih glukokortikoida u postizanju stabilne remisije nefrotskog sindroma i sprječavanju "flera" kao i oštećenja bubrežne funkcije (12,13). Može se primjeniti i ciklosporin (14).

Teški oblici

Optimalno liječenje teških oblika LN (razred III i IV) i dalje je velik izazov za kliničare zbog raznolikog kliničkog tijeka obilježenog egzacerbacijama i remisijama. Terapijski cilj u novodijagnosticiranog LN (razred III i IV) je: 1) postići (indukcija) remisiju i 2) održavati remisiju (15).

Indukcija remisije

Kombinacija glukokortikoida i ciklofosfamida i dalje je najbolja opcija za očuvanje bubrežne funkcije

u bolesnika s LN (razred III i IV). Ova kombinacija lijekova primjenjena ili na tradicionalan (glukokortikoidi i visoke doze ciklofosfamida i.v. jednom mjesečno) ili modificiran način (niže doze - 500 mg ciklofosfamida u tjednom ili dvotjednom intervalu tijekom kraćeg trajanja - što se češće primjenjuje u Europi) dovodi do kompletne ili parcijalne remisije u više od 80% bolesnika.

Intermitentna intravenska primjena nižih doza pulseva ciklofosfamida istraživana je kao moguć alternativni terapijski postupak s ciljem sniženja ukupne doze ciklofosfamida koje bolesnik primi uz sljedstveno smanjenje nuspojava. Podaci od Euro-Lupus Nephritis Trial pokazali su da remisija inducirana i.v. primjenom niske doze ciklofosfamida (6 pulseva u 2-tjednom intervalu u dozi od 500mg), nakon čega slijedi primjena azatioprina ima komparabilne kliničke rezultate u bolesnika s LN (III i IV) prema onima dobivenim u protokolu s visokim dozama ciklofosfamida. Naime, udio bubrežnih remisija nije statistički različit između te dvije skupine (71% u bolesnika na niskoj dozi ciklofosfamida naspram 54% u skupini bolesnika na visokoj dozi ciklofosfamida) ali je broj nuspojava tijekom liječenja bio manji u skupini bolesnika koji su primali niže doze ciklofosfamida (15).

Azatioprin se pokazao učinkovitim u indukciji remisije u LN (III i IV). No podaci su dobiveni na osnovu malog broja bolesnika i bez kontrolne skupine. Stoga su

potrebna daljnja kontrolirana ispitivanja za dokaz učinkovitosti azatioprina u indukciji remisije LN (III i IV).

Mikofenolat mofetil je selektivni, reverzibilni, nekompetitivni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMP-DH) koji inhibira sintezu purina potrebnu za proliferaciju limfocita i leukocita te T-stanično ovisni protutijelni odgovor. Nekoliko prospektivnih, kontroliranih kliničkih ispitivanja uspoređivalo je primjenu mikofenolat mofetila i i.v. intermitentnu primjenu ciklofosfamida u indukciji remisije LN. Učinkovitost je bila jednaka, čak i bolja u odnosu na ciklofosfamid s manje nuspojava (15).

Održavanje remisije

Kad je postignuta remisija, primjena imunosupresiva pomaže u održavanju remisije, sprječava relaps bolesti i snižava rizik od razvoja zatajenja bubrežne funkcije.

Azatioprin, antagonist metabolizma purina, primjenjuje se u održavanju remisije i s ciljem snižavanja doze glukokortikoida u različitim imunim bolestima. Precizni mehanizam djelovanja azatioprina u imunološkim bolestima nije jasan, no čini si da je u osnovi važna uravnotežena kombinacija antimetaboličkog i antiapoptotičkog djelovanja. Utvrđeno je da azatioprin može biti zamjena za ciklofosfamid, nakon faze indukcije, te da je djelotvoran i siguran za dugotrajnu terapiju održavanja remisije u SLE (15).

Mikofenolat mofetil je jednako djelotvoran kao i azatioprin u održavanju remisije.

Novi pristupi u liječenju LN

Rituximab

CD20 je specifična molekula na površini B stanica. Ima važnu ulogu u aktivaciji, proliferaciji i diferencijaciji B stanica. Rituximab, kimerično protutijelo naspram CD20 antigena na B-limfocitu obećavajući je pristup liječenja bolesnika od SLE. Mehanizam djelovanja rituksimaba nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da rituksimab vežući se za CD20 antigen ubija B stanice putem komplementom posredovane lize stanice i antitijelima ovisne stanične citotoksičnosti (16).

Blokada TNF alfa

Eksperimentalni podaci upućuju da TNF-alfa (proupalni citokin kojeg luče limfociti T, dendritičke i druge stanice) ima važnu ulogu u podržavanju upale u SLE. TNF alfa stimulira rast limfocita B, aktivira proupalne čimbenike i može, također, uzrokovati neposredno oštećenje tkiva (17).

Prvi rezultati s primjenom rituksimaba odnosno anti-TNF alfa lijekova u liječenju LN su ohrabrujući. Podaci su dobiveni na malom broju bolesnika i tek se očekuju rezultati kliničkih ispitivanja.

Rezistentni LN

Poznato je da je do 15% bolesnika s LN je refrakterni na terapiju indukcije primjenom ciklofosfamida i glukokortikoida, a da 30-50% bolesnika s LN i dalje za-

Leflunomid

Leflunomid je selektivni inhibitor de novo sinteze pirimidina i proliferacije T stanica. Njegov protuupalni učinak osniva se na inhibiciji NFκB koji je potreban za aktivaciju gena koji su odgovorni za nastanak različitih upalnih citokina i metaloproteinaza (18). Također, leflunomid inhibira stvaranje proupalnog citokina TNF-alfa i interleukina-1b. Nedavno je primjenjen za indukciju remisije bolesnika s LN (III i IV). Učinkovitost je uspoređivana prema i.v. ciklofosfamid, nakon 6 mjesecnog praćenja, u prospektivnom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je uključilo 47 bolesnika s histološkim LN (III, IV). Nije bilo statistički značajne razlike između skupine bolesnika na leflunomidu prema skupini na ciklofosfamid u postizanju kompletne odnosno parcijalne remisije. Sigurnost i učinkovitost leflunomida u očuvanju bubrežne funkcije treba se ispitati u većim, kontroliranim studijama (15). Objavljeni su rezultati liječenja LN i drugim agensima (abetismus, LJP 394 - anti-anti DNA protutijela; ruplizumab - anti-CD40 monoklonsko protutijelo i dr.) čiju sigurnost i učinkovitost treba ispitati u kontroliranim, kliničkim studijama (19)

vršava u kroničnoj renalnoj insuficijenciji (20). Kako liječiti bolesnike refrakterne na terapiju indukcije ciklofosfamidom i glukokortikoidima?

Pojedinačni prikazi jednog ili više bolesnika uspješno liječenih iv imunoglobulinima upućuju na učinkovitost primjene iv imunoglobulina u SLE (21). Uspješnost iv primjene imunoglobulina zabilježena je u širokom spektru kliničkog očitovanja SLE: serozitisu, hematološkim očitovanjima (autoimuna hemolitička anemija, stečeni inhibitor faktora VIII, stečena von Willenbrandova bolest, trombocitopenija, mijelofibroza) i zahvaćenosti središnjeg i perifernog živčanog sustava (21). Mehanizam učinkovitosti imunoglobulina primjenjenih u različitim autoimunim bolestima vezivnog tkiva može se objasniti na sjedeći način: od neutralizacije patogenih autoantitijela, smanjenja stvaranja autoantitijela, apoptoze limfocita i monocita, modulacije stvaranja citokina i antagonista citokina, smanjenja diferencijacije dendritičkih stanica do inhibicije komplemantom posredovanog oštećenja (21).

Pulsna iv primjena imunoglobulina može se primjeniti u liječenju rezistentnih oblika LN (22). Uprkos riziku razvoja bubrežnog zatajenja zbog nefrotoksičnosti imunoglobulina, utvđena je dobit u LN (22,23). S obzirom da se podaci o uspješnosti i učinkovitosti iv primjene imunoglobulina osnivaju na malom broju bolesnika potrebne su daljnje kontrolirane kliničke studije kojima bi se odredila sigurnost, učinkovitost, optimalna doza i duljina primjene imunoglobulina. Stoga se za sada primjena imunoglobulina preporuča samo u bolesnika s

teškim LN koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje ili u onih bolesnika čija se bolest može kontrolirati samo primjenom visokih doza glukokortikoida.

Kalcineurinski inhibitori, lijekovi koji se prvenstveno primjenjuju za imunosupresiju u bolesnika s transplantiranim organima, mogu se primjeniti i u raznim autoimunim bolestima. Međutim, ograničena su iskustva s primjenom kalcineurinskih inhibitora u bolesnika s LN. Nekoliko, nedavno objavljenih radova, upućuje da ciklosporin uz glukokortikoide može biti učinkovit u liječenju bolesnika s LN (III i IV) koji nisu odgovorili na standardnu imunosupresivnu terapiju (24).

Tacrolimus, relativno novi kalcineurinski inhibitor koji se sve više primjenjuje u transplantacijskoj medicini, je uz glukokortikoide ispitivan kao alternativno liječenje LN (IV) standardnom imunosupresivnom protokolu. U studiju je uključeno 9 bolesnika s histološki utvrđenim LN (IV) koji su prospektivno praćeni 6 mjeseci (25). Nakon 6 mjeseci liječenja kompletna odnosno parcijalna remisija postignuta je u 6 odnosno 2 bolesnika (25). Kako je najteža nuspojava kalcineurinskih inhibitora razvoj akutne i kronične nefrotoksičnosti, potrebno je pažljivo i redovito praćenje bubrežne funkcije bolesnika. No i za ovu skupinu lijekova potrebna su daljnja prospektivna kontrolirana klinička ispitivanja da bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost inhibitora kalcineurina u liječenju bolesnika od SLE koji nisu odgovorili na standardno liječenje.

Literatura

1. Cervera R, Khamastha M, Font J. i dr. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-24.
2. Wallace DJ. The clinical presentation of SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993:317-21.
3. Mc Laughlin JR, Bombardier MB, Cole E i dr. Kidney biopsy in SLE. III Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1994;37:559-64.
4. McCluskey RT. Lupus nephritis. U: Sommers SC, ur. *Kidney pathology decennial 1966-1975*. East Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts. 1975:435-450.
5. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, ur. Lupus nephritis. U: *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease 2nd ed*. Tokyo: IGAKU-Shoin. 1995: 151-155.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM i sur. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. i sur. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 241-250.
8. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney* 2007;71:491-495.
9. Davidson A, Aranon C. Pathogenesis and treatment of systemic lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:468-475.
10. Conser WG. Mediation of glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:13-29.
11. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001;166:2913-2916.
12. Pointicelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990;40(1):19-30.
13. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kid Dis* 1998;31:681-686.
14. Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati VD, Appel GB. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:147-154.
15. Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of proliferative lupus nephritis - a critical approach. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:224-237.
16. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A. i dr. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy

is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):501-513.

17. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3161-3169.

18. Kale VP, Bichile LS. Leflunomide: a novel disease modifying anti-rheumatic drug. *J Postgrad Med* 2004;50:154-157.

19. Schieppati A, Remuzzi G. Novel therapies of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:156-161.

20. Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 2001;52:63-78.

21. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y.

Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):219-228.

22. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999;354(9178):569-70.

23. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and kidney - a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):593-601.

24. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FM, Wang A I dr. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM* 1998;91(8):573-580.

25. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68(2):813-817.

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

PRIMJENA HORMONALNE TERAPIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU HORMONAL THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Duška Martinović Kaliterna ♦ Danijela Marasović Krstulović ♦ Mislav Radić

Sažetak

Estrogeni neosporno imaju upliv na javljanje i tijek lopusne bolesti. Prema dosadašnjim spoznajama primjena estrogena u kontraceptivima ili hormonalnoj nadomjesnoj terapiji poticala je pogoršanje ili početak bolesti. Noviji radovi nameću značajno mekši stav pre-

ma estrogenima u SLE-u budući da su pogoršanja koja oni mogu izazvati većinom blaga do umjerena, ali je ponovno potvrđen povećan rizik tromboembolija. Klinička odluka valja biti pojedinačna zavisna o naravi i tijeku bolesti.

Ključne riječi

sistemska lupus, hormonalna terapija, estrogeni, menopauza

Summary

Estrogens favor the development and/or exacerbation of systemic lupus erythematosus (SLE). Numerous reports have described the association between estrogens exposure (oral contraceptives and menopause hormonal therapy) and development or exacerbation of SLE. Some

new studies showed benefit from oral contraceptives and other hormonal therapies without a change in lupus activity but with increased risk of thrombosis. Hormonal therapy in SLE patients should be individual according to clinical presentation and progression of the disease.

Keywords

systemic lupus erythematosus, hormonal therapy, estrogens, menopause

Aktivnost sistemskog lupusa (SLE), koji je većinom bolest mladih žena, pokazuje povezanost s menstrualnim ciklusom, menopauzom, trudnoćom kao i s primjenom oralnih kontraceptiva. Odnos žena naspram muškarcima je 9:1 (1).

Studije pokazuju da spolni hormoni naročito estrogen i dihidroepiandrosteron sudjeluju u razvoju bolesti, te da su sinteza i metabolizam ovih hormona poremećeni u SLE-u (2,3).

Poznato je da zdrave žene mogu razviti SLE-u sličan sindrom pri primjeni lijekova koji podižu razinu estrogena. Štoviše postmenopauzne žene pokazuju povećanu sklonost SLE-u pri uzimanju produžene estrogene nadomjesne terapije (4,5).

Nerazmjernost spolnih hormona u SLE-u očituje se povišenim razinama estrogena i 16 alfa hidrosiliranih metabolita uz smanjen testosteron i dihidroepiandrosteron što upućuje na poremećaj hormonalnog metabolizma u ovih bolesnika (6).

Hormoni svoje djelovanje ostvaruju preko receptora. Više godina se zna da su receptori za estrogen i dihidroepiandrosteron prisutni na timocitima, zre-

lim stanicama i monocitima a prema novijim studijama i na B limfocitima (7).

Verthelyi i Petri su pokazali u skupini premenopauzних bolesnica sa SLE-om značajno više razine estrogena u odnosu na kontrolnu skupinu (8).

Više razine estrogena potvrđene su u žena u menopauzi sa SLE-om, kao i u muškaraca sa SLE-om u odnosu na odgovarajuće kontrolne skupine, što potvrđuje stajalište da estrogeni doprinose nastanku i ponavljanju lopusne bolesti (9).

Studije na mišu i u humanoju populaciji pokazuju da estrogen potiče B staničnu hiperaktivnost s posljedičnom povećanom produkcijom autoprotutijela u zdravih individua kao i u onih s autoimunom bolešću. Većina ispitivača smatra da učinak na B limfocite nije direktan, već povišene razine estrogena uvjetuju povećanu produkciju interleukina 4, koji zatim potiče B limfocite na aktivnost (10).

U bolesnika sa SLE-om u neaktivnoj fazi bolesti uočena je korelacija stanica koje luče interleukin 4 i estrogena, zanimljivo je da se ona progresivno smanjuje sa stupnjem aktivnosti bolesti. Ovo upućuje na mo-

gućnost fiziološkog ograničenja u sazrijevanju i aktivaciji B limfocita, ili moguće u izrazito aktivnoj bolesti dolazi do iscrpljenja limfocitnog odgovora na estrogene utjecaj (11).

Značaj spolnih hormona u SLE-u je nedvojbena, pitanje je koliko se taj upliv može upotrijebiti u terapijske svrhe. Oskudni podaci u muškaraca sa SLE-om upućuju na povoljan učinak supstitucijske terapije dihidroepiandrosteronom naročito u muškaraca s Klinefelterovim sindromom (12,13).

Kako je SLE većinom bolest žena, uočeno je zadnjih godina da sve veći broj ovih bolesnica dostiže menopauzu. Jedan od razloga je značajan napredak u liječenju što produžava preživljenje, dok je drugi razvoj preuranjene menopauze, najčešće u sklopu jatrogene supresije gonada.

Menopauzu obilježavaju vazomotorni poremećaji, osteoporotični prijelomi, kognitivna disfunkcija, rana ateroskleroza, tromboze i kardiovaskularni incidenti.

Premda je hormonalna nadomjesna terapija neosporno učinkovita u liječenju vazomotornih i urogenitalnih simptoma u menopauzi, rezultati HERS studije (eng. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) pokazuju da rizik primjene često zaklanja njen povoljan učinak (14). Ovo istraživanje je polučilo kod kliničara značajna ograničenja u odluci izbora hormonalne nadomjesne terapije (15,16).

Suvremene preporuke podrazumijevaju primjenu hormonalne nadomjesne terapije isključivo ako je neophodna i to u najmanjoj učinkovitoj dozi, te u najkraćem vremenskom intervalu.

Unatoč prethodnim izvješćima o pogoršanju lupusne bolesti pri primjeni estrogena, suvremena istraživanja od strane SELENA grupe (eng. Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment) o primjeni estrogena u lupusu upućuju da estrogene u oralnim kontraceptivima ne povećavaju rizik egzacerbacije lupusne bolesti (17,18). U opservacijskim studijama nadomjesna terapija u menopauzi SLE bolesnica se dobro tolerira bez rizika za atak lupusne bolesti. Ipak SELENA grupa je potvrdila diskretan rizik razvoja blagih do umjerenih ali ne i ozbiljnih ataka bolesti (19).

Jorge Sanches i suradnici su također potvrdili da hormonalna nadomjesna terapija na utječe značajno na aktivnost lupusne bolesti ali se javlja povećan rizik tromboembolijskih događanja (20).

Novije studije su dijelom otklonile suzdržanost kliničara pri primjeni estrogena u SLE bolesnica u odnosu na nove atake bolesti, ali su i potvrdile rizik tromboembolijskih zbivanja.

Iako suvremene studije nameću mekši (fleksibilniji) stav prema estrogenima u SLE-u, kliničar je taj koji mora procijeniti rizik i korist primjene ovih lijekova u svake pojedine bolesnice.

Literatura

1. Lash AA. Why so many women? Part I. Systemic lupus erythematosus. *Medsurg Nurs* 1993;2:259-64.
2. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-846.
3. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:241-8.
4. Garovich M, Augdelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23:1396-8.
5. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001;36:311-326.
6. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel Hg, Fishman J. Increased 16 alpha hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;53:174-8.
7. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
8. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus* 2001;10:352-8.
9. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-780.
10. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11:411-23.
11. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:352-6.
12. van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1305-1310.
13. Stern R, Fishman J, Brushman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, i sur. the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's

Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

16. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140:184-8.

17. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, i sur. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539-49.

18. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR. i sur. Combined oral con-

traceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.

19. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH. i sur. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:953-62.

20. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, Cravioto MD. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3070-9.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OBILJEŽJA SMRTNOSTI OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA MORTALITY CHARACTERISTICS IN PEOPLE WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Miroslav Mayer

Sažetak

U radu je dat kratki pregled trendova u mortalitetu od lupusa, čimbenika rizika te uzroka smrti. Na kraju su sažete skromne spoznaje o mortalitetnim obilježjima SLE u Hrvatskoj i predložene moguće mjere za njegovo smanjivanje. Usprkos značajnom padu specifične stope mortaliteta koja se bilježi od 50tih godina do danas, dugoročno preživljavanje bolesnika ne zadovoljava. Ubrzana ateroskleroza s cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim komplikacijama, infekcije i zloćudne bolesti su najznačajniji uzroci smrti u SLE. Rasa, dob, spol, etnička pripadnost, socijalni i ekonomski status bolesnika i obilježja same bolesti, u prvom redu lupus nefritis, način liječenja te okolinski utjecaji, čimbenici su koji utječu na smrtnost. U Hrvatskoj je ukupna

stopa specifičnog mortaliteta od SLE niska, ali postoji jasan višak preuranjenih smrti te višak smrtnosti u komparaciji sa susjednom Slovenijom. Stoga se u zaključku iznose prijedlozi mjera za smanjivanje mortaliteta: prepoznavanje i agresivno liječenje klasičnih i neklasičnih čimbenika rizika ateroskleroze, redukcija aktivnosti bolesti uz što manju moguću uporabu glukokortikoida i nesteroidnih antireumatika, adekvatno liječenje lupus nefritisa, pravodobna antiagregacijska i antikoagulacijska terapija u bolesnika s povećanim rizikom tromboembolijskih incidenata i bolesnika s antifosfolipidnim sindromom. Edukacijske i organizacijske mjere radi poboljšanja dostupnosti i kvalitete zdravstvene zaštite oboljelih uz centralizaciju najtežih bolesnika.

Ključne riječi

sustavni eritemski lupus, mortalitet

Summary

The paper gives a brief overview of trends in mortality from lupus, risk factors and causes of death. At the end of the compressed mortalitetnim modest knowledge about the characteristics of SLE in Croatia and proposed measures for its reduction. Despite the significant decline of specific mortality rates, which captures the 50th year to date, long-term survival of patients is not satisfactory. Accelerated atherosclerosis with cerebrovascular and cardiovascular complications, infections and diseases zloćudne the most important causes of death in SLE. Race, age, gender, ethnicity, social and economic status of patients and the characteristics of the disease, primarily lupus nephritis, treatment and environmental influences, the factors affecting the mortality. In Croatia, the overall mortality

rate of a specific axis of SLE is low, but there is a clear excess preuranjenih death and excess mortality in comparison with neighboring Slovenia. Therefore, in conclusion, the proposals amount to measures to reduce mortality: recognition and aggressive treatment of traditional and non-classical risk factors of atherosclerosis, reduction of disease activity with the least possible use of non-steroidal glucocorticoids ii antireumatika, adequate treatment of lupus nephritis, timely antiagregacijska and antikoagulacijska therapy in patients with increased risk thromboembolic incidents and patients with antiphospholipid syndrome. Educational and organizational measures to improve the availability and quality of health care affected by the centralization of the most difficult patients.

Keywords

systemic lupus erythematosus, mortality

Miroslav Mayer, dr.med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
e-mail: mmayer@kbc-zagreb.hr

Uvod

Usprkos značajno unaprijeđenom liječenju sistemskog eritemskog lupusa SLE (eng. *systemic lupus erythematoses*), bilježi se i danas značajno povećana smrtnost kod oboljelih u odnosu na opću populaciju (1,2). Specifični mortalitet od SLE značajno varira od države do države, ovisno najviše o rasnim i socijalnim razlikama u sastavu pučanstva (1,3,4) te kvaliteti i organizaciji zdravstvene skrbi. Povijesno treba naglasiti da je SLE prije uvođenja imunosupresivne terapije bila bolest s vrlo visokom smrtnošću koja je 50-ih godina dvadesetog stoljeća prelazila

Čimbenici koji utječu na mortalitet u lupusu

Dob, spol, etnička pripadnost i socioekonomski status, obrazovanost bolesnika te okolinski i zemljopisni faktori utječu na smrtnost od lupusa. Klinička obilježja kojima se prezentira lupus i komplikacije bolesti bitno utječu na konačni ishod. Kasni nastup bolesti predstavlja neovisni čimbenik rizika za smrtni ishod osobito iznad 50. godine života. (2,10,11). Iako žene oboljevaju od lupusa približno 10 puta češće od muškaraca, muškarci imaju veći specifični mortalitet (1,2,6,12). Rasna obilježja doprinose sigurno obilježjima bolesti pa i mortalitetu od lupusa pri čemu afroamerička i afrokarijska te hispanoamerička etnička skupina ima veći mortalitet u odnosu na bijelce. U interpretaciji tih razlika treba biti vrlo oprezan jer se iskazalo da su razlike u preživljavanju ovisne i o socioekonomskim obilježjima manjinskih skupina kao što su smanjena dostupnost zdravstvene zaštite, manji prihodi, lošije i zakašnjelo liječenje. No da postoje razlike uvjetovane i samim rasnim obilježjima bolesti kao što su na primjer učestalost i težina lupus nefritisa, što utječe u konačnici i na sam ishod bolesti te razlike u smrtnosti, po-

50% u 5 godina (5). U Sjevernoj Americi u razdoblju od 1975. do 1990. bilježi se porast stope preživljavanja na 10 godina sa 64% na 87% dok se preživljavanje na 20 godina popelo u razdoblju od 1990 do 2004 do 78% (1,2). Smanjenoj smrtnosti koja se bilježi u novijim kohortama osim bolje klasifikacije bolesti, ranijeg prepoznavanja i kvalitetnijeg liječenja glavnih komplikacija, doprinosi i otkrivanje blagih oblika bolesti (6-8). Smanjenje smrtnosti od SLE 1970.-1994. nadmašilo je pad opće smrtnosti u Kanadi (9) u istom razdoblju.

kazale su pojedine studije provedene u Velikoj Britaniji (1,4,13-17). Edukacijska razina utječe na smrtnost oboljelih od SLE kao što je pokazao Ward. Viša edukacijska razina smanjuje rizik umiranja od SLE (18).

Okolinski čimbenici uz demografska obilježja mogu bitno utjecati na smrtnost od sistemskog lupusa što sugeriraju geografske varijacije u pojavnosti i smrtnosti od lupusa (19,20). Jedan dobar primjer utjecaja okolinskog čimbenika je izrazito povećana smrtnost od lupusa usljed izlaganja polikloriranim bifenilima i dibenzofuranima (21). Od obilježja same bolesti najvažnije je spomenuti da razvoj lupus nefritisa, njegova progresija i osobito zatajenje bubrega kao posljedica lupus nefritisa izrazito povisuju smrtnost kod oboljelih od SLE. U brojnim studijama kao mogući čimbenici rizika za povećan mortalitet navode se visoka i perzistentna aktivnost bolesti, visoki indeksi oštećenja, umjerena do izrazita limfopenija i tromocitopenija. Bolesnici s preklapajućim drugim autoimunim bolestima imaju više indekse oštećenja i smrtnost (22)

Neposredni uzroci smrti kod oboljelih od SLE

Aktivnost bolesti, ubrzana ateroskleroza, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, infekcije i malignomi te bubrežno zatajivanje s komplikacijama su najčešće navođeni uzroci smrti u oboljelih od SLE. U prošlosti su uzroci smrti bili pretežno vezani uz aktivnost bolesti i zatajivanje bubrega. Napretkom u liječenju ateroskleroza osobito srčanih arterija postaje temeljni problem dok su infekcije i dalje problem u prvim godinama liječenja (6,23-35).

Ateroskleroza i bolest srčanih i moždanih arterija

Patogeneza ubrzane ateroskleroze kod SLE je složena i izazvana upalom te endotelnom disfunkcijom uz ostale klasične i neklasične čimbenike rizika koji su češće prisutni u bolesnika nego u općoj populaciji. Važna je aktivnost i trajanje bolesti, osobito nefritis i razvoj bubrežnog zatajenja, izloženost glukokortikoidima, antifosfolipidna protutijela, povišene razine homocisteina (36-40). Čini se da žene s lupusom imaju osobito visok rizik za infarkt miokarda koji je 50 puta učestaliji od žena iste

dobi u općoj populaciji (28). Rizik za razvoj moždanog udara je povećan 2-10 puta (41). Među pojedinačnim uzrocima smrti kod umrlih od SLE prema studiji Nosen-ta i sur. kardiovaskularni incidenti su odgovorni za smrt kod njih 48% koji su umrli od srčanog zatajivanja, infarkta miokarda, ishemijskih inzulta, nagle smrti, cerebralne hemoragije, plućne embolije i katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma (29).

Infekcije

Infekcije su i dalje jedan od vodećih uzroka smrti u SLE (6,29,42-44) osobito u prvih 5 godina praćenja bolesnika, a izvor su jim pluća, probavni organi i mokraćni sustav (45). Uzrok učestalijih infekcija i povećane stope smrtnosti od infekcija kod oboljelih od SLE je izloženost imunosupresivnoj terapiji uz koju se javljaju oportunističke infekcije ali i složena disfunkcija imunološkog sustava kao posljedica same bolesti zbog koje su i infekcije s običnim uzročnicima učestalije i ozbiljnije no u općoj populaciji te češće rezultiraju smrću (1,46).

Maligne bolesti

Čini se da ne postoji izravna veza između malignih bolesti i lupusa iako bolesnici imaju nešto povećan ukupni rizik oboljevanja od malignih bolesti, a povišen rizik je nađen za hematološke maligne bolesti i karcinome pluća (1,6,45,47). Studijom je utvrđena povezanost SLE s Hodgkinovim i nehodgkinovim limfomima, iako nije jasno da li je maligna bolest posljedica lupusa ili imunosupresivne terapije. Limfome se može povezati s uporabom imunosupresiva dok je rak pluća i kod oboljelih od SLE povezan s pušenjem (48-55).

Aktivnost sistemskog lupusa

Aktivna bolest je posredno ili neposredno povezana s drugim uzrocima smrti. (6,45) U studiji Nosenta i surad-

nika oko 70% bolesnika je u vrijeme smrti imalo aktivni lupus prema ECLAMu a oko 52% po SLEDAI indeksu. U istoj studiji navedeni indeksi aktivnosti su korelirali sa smrću u ranoj fazi bolesti a indeks oštećenja (SLICC-DI) sa smrću u kasnoj fazi liječenja (duže od 5 godina) (29). Bubrež je često zahvaćen organ u lupusu. Lupus nefritis je povezan statistički s povećanim mortalitetom osobito u pojedimim manjinskim skupinama stanovnika te ko bolesnika lošeg socioekonomskog statusa (2,43,44). Ne-ki od lijekova za lupus kao što su antimalarici klorokin i hidroksiklorokin mogu smanjiti smrtnost od SLE te utjecati na smanjenje kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih tromboembolijskih incidenata te se preporučuje njihovo uzimanje od postavljanja dijagnoze.

Što znamo o smrtnosti od SLE u Hrvatskoj

Za sada još nema publiciranih radova o smrtnosti od sistemskog lupusa u Hrvatskoj. Raspolažemo s podacima iz nekoliko kongresnih radova prezentiranih na EULARu, Hrvatskom reumatološkom kongresu i Hrvatskom epidemiološkom kongresu, publiciranih u sklopu znanstvene suradnje Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na projektu Epidemioloških obilježja SLE u Republici Hrvatskoj. Prema retrospektivnoj i djelom prospektivnoj analizi od 1995. do 2003 je umrlo 98 bolesnika oboljelih od SLE. Specifične stope smrtnosti su u tom razdoblju bile vrlo konstantne te je uprosječna stopa bila 2,5/1000000, odnosno 10-ak umrlih godišnje. Žene imaju višu stopu smrtnost od muškaraca (4,0 prema 0,88/1000000). No omjer broja umrlih žena i muškaraca je 5,5:1 što je bitno (više od 2x) manje od omjera zabilježenog u populaciji bolesnika hospitaliziranih u svim bolnicama Hrvatske i u velikoj kohorti našeg centra. To sugerira da i kod nas muškarci s lupusom imaju proporcionalno veću stopu letalitetu u odnosu prema ženama. Tijekom prikupljanja i obrade podataka mapiranjem standardiziranih stopa smrtnosti od SLE nađene su razlike u regionalnoj distribuciji umrlih pri čemu stanovnici primorja i dalmacije imaju više standardizirane stope smrtnosti od lupusa u odnosu na kontinentalni dio države (56). Značajnost tog nalaza će se tek naknadno morati potvrditi, ali on može ukazi-

vati na genetske i okolinske razlike koje bi mogle utjecati na karakteristike bolesti i razlike u smrtnosti. Recentno smo započeli sa "survival" analizom demografskih i kliničkih podataka o umrlima za još duže vremensko razdoblje, a prvi rezultati ukazuju, kontradiktorno podacima iz literature, da kod nas viši edukacijski status ne utječe na smanjenje smrtnosti. I tu treba pričekati završnu analizu i publikaciju (57). Bolesnici se u Hrvatskoj evidentno zbrinjavaju centralizirano ali pri tom postoje značajne regionalne razlike u stopama hospitalizacija i obilježjima hospitalizacija koje traže daljnju analizu (58,59)

Zabrinjava podatak iz nepublicirane studije koju smo pripremili sa slovenskim kolegama za EULARov kongres gdje je prihvaćen kao naslov, gdje je standardizirana stopa smrtnosti od lupusa u Hrvatskoj gotovo 2x veća nego u Sloveniji (60). Da se i prema postojećim podacima može zaključiti kako je potrebno učiniti dodatne napore u liječenju i praćenju naših bolesnika govori podatak da 35% umrlih umire u dobi od 15-44 godina uz značajan gubitak godina života (56,58). Što je generator preranih smrti u našoj populaciji saznati ćemo tek dodatnim kohortnim istraživanjima. Da se naši uzroci smrti poklapaju u većoj mjeri s uzrocima u europskoj populaciji utvrđeno je (61) tijekom multicentrične studije Nossenta i suradnika u kojoj je aktivno učestvovao sa značajnim brojem bolesnika i naš Zavod (doc. Anić, prof. Čikeš) (29).

Kako smanjiti smrtnost kod oboljelih od SLE

Iz svega što je navedeno u ovom kratkom pregledu slijedi bitan zaključak. Dio smrti kod naših bolesnika možemo prevenirati. U prvom redu treba adekvatno pratiti i liječiti bolesnike uz što ranije postavljanje dijagnoze što se odnosi i na aktivni probir radi traženja okultnih neoplazmi. Reducirati aktivnost bolesti uz minimalnu neophodnu količinu glukokortikoida. Uvesti i ne prekidati antimalarike niti kod uvođenja drugog temeljnog lijeka. Treba liječiti agresivno ozbiljne infekcije uz uporno uzimanje bakterioloških a po potrebi i vi-

rusoloških kultura te redovito obavljati probir na tuberkulozu. Ozbiljne komplikacije bolesti i terapije liječiti u tercijarnim ustanovama s iskustvom. Agresivno dijagnosticirati i liječiti lupus nefritis. Kod svih bolesnika raditi probirne pretrage radi utvrđivanja rizika koronarne i cerebrovaskularne bolesti (GUK, kolesterol HDL, LDL, trigliceridi, homocistein, urati...). Adekvatno liječiti dislipidemije. Inzistirati na prekidu pušenja. Određivati kod svih bolesnika periodički antikardiolipinska protutijela i po potrebi ordinirati profilaktički acetilsa-

licilnu kiselinu. Redovito kontrolirati krvni tlak i agresivno ga liječiti. Reducirati koliko je moguće uporabu neseroidnih antireumatika, a kod bolesnika s trajanjem preko 5 godina uz razmatranje čimbenika rizika uvoditi profilaktičke doze acetilsalicilne kiseline. Aktivno raditi na poboljšanju edukacije liječnika opće medicine, internista i fizijatarata te profesionalnog osoblja koje radi s bolesnicima što bi trebalo uključiti i izradu nacional-

nih smjernica za vođenje bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom.

Raditi na osnivanju nacionalnog registra oboljelih od SLE kako bi se u budućnosti bolje planirale specifične intervencije u smanjenju mortaliteta. Potrebno je i dalje kontinuirano pratiti i analizirati regionalne razlike u pobolu i smrtnosti od SLE te planirati ukoliko je potrebno akcije kojima bi se takve razlike ako su realne, anulirale.

Literatura

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2550-7.
2. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 2006;85(3):147-56.
3. Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ. et al. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: [corrected] contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;15(1):26-31.
4. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2963-9.
5. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1(1):12-32.
6. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006;119(8):700-6.
7. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39(3):238-44.
8. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Mortality studies in SLE: how far can we improve survival of patients with SLE. *Autoimmun Rev* 2004;3(6):418-20.
9. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997;24(6):1061-5.
10. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Fernandez M, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1580-7.
11. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):859-65.
12. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):622-30.
13. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):244-54.
14. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, Jr., Uribe AG, Toloza SM, Roseman JM. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1168-74.
15. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):993-9.
16. Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Andrade R, McGwin G, Jr., Vila LM. et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):576-84.
17. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1500-5.
18. Ward MM. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence of underascertainment of deaths due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthritis Rheum* 2004;51(4):616-24.
19. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus* 2006;15(10):662-70.
20. Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006;15(11):715-9.
21. Tsai PC, Ko YC, Huang W, Liu HS, Guo YL. Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Sci Total Environ* 2007;374(2-3):216-22.
22. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune di-

seases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1173-7.

23. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007;34(1):70-5.

24. Urowitz MB, Gladman DD. Atherosclerosis and lupus: the SLICC Study. *Lupus* 2007;16(12):925-8.

25. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16(9):731-5.

26. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407-15.

27. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.

28. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.

29. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.

30. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22(7):1259-64.

31. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):43-6.

32. Halberg D. Survival and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):367-8.

33. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM. et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):75-80.

34. Cohen MG, Li EK. Mortality in systemic lupus erythematosus: active disease is the most important factor. *Aust N Z J Med* 1992;22(1):5-8.

35. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Ramputta E, Bassi N. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):24-8.

36. McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr Opin Immunol* 2007;19(6):633-9.

37. Hahn BH, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008;17(5):368-70.

38. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9(3):170-5.

39. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6(6):533-9.

40. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W. et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21(2):220-3.

41. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2774-82.

42. Zonana-Nacach A, Yanez P, Jimenez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(12):997-1000.

43. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1487-91.

44. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):74-80.

45. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308.

46. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(1):163-84.

47. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1481-90.

48. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D, Rahman A, Dooley MA, Sibley J. et al. Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):830-2.

49. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma - meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(4):690-4.

50. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence - results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1814-8.
51. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D. et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):74-9.
52. Bernatsky S, Clarke A, Suissa S. Lung cancer after exposure to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Lung Cancer* 2008;59(2):266-9.
53. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjaer L, Olsen JH. et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1321-30.
54. Mellekjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K. et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008;58(3):657-66.
55. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1507-9.
56. Mayer M, Čorić T, Ljubičić M, Bosnić D, Anić B, Sentić M, Markeljević J, Cerovec M, Čikeš N. Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in Croatia. *Ann Rheum Dis* 2006;65(S2):285.
57. Jazbec A, Čorić T, Mayer M. *Analiza mortalitetnih obilježja SLE u Hrvatskoj survival analizom* (rad u pripremi, nepublicirani podaci autora)
58. M. Mayer, B. Tomic, B. Anic, D. Bosnic, M. Sentic, J. Markeljevic, N. Cikes. The analysis of the highly aggregated national hospitalisations registry data as the primary source for epidemiological research of sle using stratification methods and pareto charts. EULAR 2005. abstract book. *Ann Rheum Dis* 2005;64(supplement III)
59. Anić B, Bosnić D, Čikeš N, Markeljević J, Mayer M, Sentić M, Cerovec M. Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om - rezultati petogodišnjeg praćenja. *Liječ Vjesn* 2004;126(S3):6.
60. Tomić B, Mayer M, Kuzman M, Čikeš N. Primjer korištenja baze podataka registra bolničkog morbiditeta Hrvatske: evaluacija hospitalizacija zbog sistemskih bolesti vezivnog tkiva u 1997. godini. *Liječ Vjesn* 2001;123:4-8.
61. Mayer M, Coric T, Premik M, Truden P, Cikes N. A comparison of SLE related deaths in Croatia and Slovenia 1997-2003. EULAR 2007. Abstract book. *Ann Rheum Dis* 2007;(Supplement) AB0903.

¹Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

²Rheumatology Department ♦ Clinic for Internal Medicine

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

³Institute for Pathology

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

⁴Private Internal and Reumatology Clinic "Albi-med"

Rr. "Hasan Prishtina" 43 ♦ 30000 Peja ♦ Kosovo

EKSTRA-ARTIKULARNE MANIFESTACIJE U SERONEGATIVNOM I SEROPOZITIVNOM REUMATOIDNOM ARTRITISU

EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS IN SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Vjollca Sahatçiu-Meka¹ ♦ Remzi Izairi² ♦ Sylejman Rexhepi²
Suzana Manxhuka-Kerliu³ ♦ Anton Kukeli⁴

Iako smatrana "bolest zglobova", reumatoidni artritis je često praćen ekstra-artikularnim manifestacijama. Komparativna analiza seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa u odnosu na ekstra-artikularne manifestacije je predmet mnogih studija.

Cilj rada bio je ispitati i usporediti frekvenciju i tip ekstra-artikularnih manifestacija u grupi bolesnika s definiranim seronegativnim i seropozitivnim reumatoidnim artritismom.

Bolesnici su klasificirani uz korištenje dijagnostičkih kriterija ACR iz 1987. za reumatoidni artritis, i pripadali su II. i III. funkcionalnom razredu (ARA). Životna dob im je bila između 25-60 godina ($x=49,96$ godina), s trajanjem bolesti između 1-27 godina ($x=6,41$ godina). U razdoblju 2000.-2008. godine, ispitano je 250 bolesnika sa seropozitivnim i seronegativnim reumatoidnim artritismom u ambulanti Fizikalne medicine i rehabilitacije, Centru sportske medicine u Prištini i u Internim klinikama Kosova. Ispitivanu grupu činilo je 125 bolesnika sa seronegativnim reumatoidnim artritismom (93 žene, 32 muškarca), u kojih je titar Waaler-Rose testa bio manji od 1:64, dok je drugu grupu činilo 125 bolesnika sa seropozitivnim reumatoidnim artritismom (93 žene, 32 muškarca) s titrom Waaler-Rose testa od 1:64 ili više. U analizi rezultata korišteni su sljedeći statistički parametri: struktura, prevalencija, aritmetička sredina (x), standardna devijacija (SD), koeficijent varijacije (CV%) i interval varijacije (Rmax-Rmin). T-test i χ^2 test su korišteni za određivanje razlike

između faktora ili obilježja. Razina statističke značajnosti je izražena s $p<0,01$ i $p<0,05$. Korelacija između broja ekstra-artikularnih manifestacija i trajanja bolesti izračunata je primjenom Pearsonove linearne korelacije.

Difuzna fibroza pluća i poremećaji centralnog i perifernog živčanog sustava bile su jače izražene kod seropozitivnih bolesnika, a osteoporoza kod seronegativnih, bez značajne statističke razlike. Od ekstra-artikularnih manifestacija, signifikantna statistička razlika je nađena samo kod prisutnosti "reumatoidnog srca" u seropozitivnih bolesnika ($\chi^2=4,80$, $p<0,05$). Reumatoidni noduli, iako češće prisutni u seropozitivnoj skupini (12%:16%), jednako za oba spola, nisu pokazali statistički značajnu razliku u odnosu na serostatus. Slično se ustanovilo i za bolesti pluća i neuropatiju, koje su također bile češće prisute kod seropozitivne skupine, ali bez signifikantni statistički razlike. Broj ekstra-artikularnih manifestacija se povećao s povećanjem prosječnog trajanja bolesti. Izračunavanjem linearne korelacije po Pearsonu, nađena je pozitivna i visoka korelacija u cjelini ($r=0,36$, $p<0,01$), i po grupama [($r=0,52$, $p<0,01$) seronegativni, ($r=0,25$, $p<0,01$) seropozitivni], ali bez statistički značajne razlike u odnosu na serološki status.

Broj ekstra-artikularnih manifestacija je izraženiji u seropozitivnih bolesnika, povećava se s dužim trajanjem bolesti, ali bez razlike u odnosu na serostatus.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, ekstraartikularne manifestacije

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice
Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

**USPOREDBA UZV I MR NALAZA ŠAKA
U POLIARTRITISA KOJI NE ZADOVOLJAVAJU ARA KRITERIJE
ZA DIJAGNOZU REUMATODINOG ARTRITISA (RA)**

**COMPARISON OF ULTRASOUND AND MRI FINDINGS OF HANDS
IN POLYARTHRITISES THAT DO NOT FULFILL ARA CRITERIA
FOR DIAGNOSIS OF RHEUMATOD ARTHRITIS (RA)**

Rajko Pavlović ♦ Stanko Belina ♦ Darija Granec

Ispunjenje ARA kriterija za dijagnozu RA se koristi primarno u kliničkim studijama i projektima. Rana dijagnoza bolesti ("window opportunity"), ovisi o odluci kliničara i za to ispunjavanje ARA kriterija nije preduvjet. Destruktivne radiološke promjene predstavljaju zlatni standard u dijagnostici RA i praćenju aktivnosti bolesti, ali u ranoj dijagnostici su obično negativne. Magnetska rezonanca i ultrazvuk su danas potvrđeni kao senzitivnije metode.

Cilj rada je prikazati prva iskustva nalaza magnetske rezonance i ultrazvuka u dijagnostici ranog i nedefiniranog poliartritisa, koji ne ispunjavaju ARA kriterije za dijagnozu RA.

Prikazano je 10 bolesnica. U svih su učinjeni UZV i MR šaka. Rezultati su analizirani opisno, jer zbog malog uzorka statistička analiza nije bila moguća.

Uzure su opisane u svim UZV i u jednom MR nalazu. Prema tome, UZV se može smatrati senzitivnijom metodom, budući su uzure "ključni dokaz" dijagnoze artritisa. Erozije su u MR nalazima opisane u 6 bolesnica, dok ih na UZV nema. Erozije bi prema tome na MR nalazu trebale biti ono što uzure znače na UZV.

Na prvi pogled je korelacija među pojedinim promjenama negativna što je dijelom posljedica nedefinirane terminologije. Smatramo da su sinovijalna reakcija i zadebljanje zglobne čahure nedovoljno definirani pojmovi i da bi se trebalo ograničiti na sinovijalnu hipertrofiju i zglobni izljev. Ostaje otvorenim pitanje uvođenja standarda u odnosu na procjenu ispitivača (mjerjenje zadebljanja sinovije i količina izljeva u mm). Koštani edem je u MR nalazu opisan u jedne bolesnice. Pojačana cirkulacija, Dopplerom, zabilježena je 4 puta na temelju subjektivne procjene ispitivača. Ostaje otvorenim pitanje mjerenja indeksa cirkulacije. Tendinitis i tendovaginitis su UZV-om dijagnosticirani jednom, a MR-om tri puta, što pokazuje da je MR senzitivnija metoda.

UZV i MR nalazi u ranom reumatoidnom artritisu i nedefiniranom poliartritisu, prema našim iskustvima, predstavljaju bitan činitelj u konačnoj odluci prilikom postavljanja dijagnoze i uključivanja temeljne terapije. Ostaje otvorenim određivanje standarda i terminologije prilikom UZV i MR opisa, što bi moglo biti temom budućeg rada.

Ključne riječi: poliartritis, šaka, UZV, MR

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Nikole Andrića 3 ♦ 10020 Zagreb - Novi Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Lovćenska 100 ♦ 10000 Zagreb

KVANTITATIVNA ANALIZA DERMATOGLIFA DIGITOPALMARNOG KOMPLEKSA U 50 BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM SPONDILITISOM

QUANTITATIVE ANALYSIS OF DIGITOPALMAR DERMATOGlyphICS IN 50 MALE PATIENTS WITH PSORIATIC SPONDYLITIS

Miljenko Cvjetičanin¹ ♦ Zrinka Jajić² ♦ Ivo Jajić³

U radu se kvantitativnom analizom digitopalmar-
nih dermatoglifa istražio broj grebenova u 50 muškara-
ca s psorijatičnim spondilitisom. Analizirano je 25 va-
rijabli, broj grebenova na svih deset prstiju šaka, zatim,
sveukupno na pet i deset prstiju, te između triradijusa
a-b, b-c, c-d, na oba dlana, te njihov ukupan broj na jed-
nom i oba dlana, te atd kutovi na oba dlana njihov uku-
pni broj u stupnjevima. Dobiveni podaci uspoređeni su
s kontrolnom skupinom od 200 pari otisaka odraslih i
fenotipski zdravih muškaraca Zagrebačke regije. Stati-
stički značajne razlike prema kontroli nađene su u 12
varijabli u smislu smanjenja broja kožnih grebenovana
drugom, trećem, četvrtom i petom prstu desne ruke, te

sveukupnom zbroju prstiju desnedesne ruke, zatim na
drugom, trećem i petom prstu lijeve ruke, sveukupnom
zbroju prstiju lijeve ruke, te atd kutu lijeve ruke, te obo-
stranom zbroju atd kutova i obostranom zbroju svih de-
set prstiju ruku. Iz toga se daje zaključiti kako je poli-
genski sustav u razvoju dermatoglifa identičan s nekim
lokusima za razvoj psorijatičnog spondilitisa u muška-
raca. Dodajmo k tome i drugi važan aspekt - ovom ge-
netičkom metodom ustanovljena je i diferencijalno di-
jagnostički razlika prema ankilozantnom spondilitisu u
40 muškaraca u sedam varijabli.

Ključne riječi: dermatoglifi, kvantitativna anali-
za, psorijatični spondilitis, muški spol

¹Dom zdravlja Berane ♦ 13. jula 33 ♦ 84300 Berane ♦ Crna Gora

²Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica ♦ Anri Dinana bb ♦ 38220 Kosovska Mitrovica ♦ Kosovo

³Kliničko-bolnički centar Crne Gore ♦ Ljubljanska bb ♦ 81000 Podgorica ♦ Crna Gora

PROCJENA FUNKCIJSKOG STANJA BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KUKA

THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CONDITION OF PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS

Muho Muratović¹ ♦ Ljiljana Smilić² ♦ Svetlana Aligrudić³ ♦ Nataša Miketić³

Dva najčešće korišćena standardizovana upitnika za procjenu funkcijskog stanja bolesnika s osteoartritisom (OA) su WOMAC (Western Ontario and Mc Master University) i Lequesneov upitnik. WOMAC skor je trodimenzionalna mjera kojom se procjenjuju bol, ukočenost i funkcijska onesposobljenost bolesnika na osnovu odgovora na 24 pitanja. Lequesne index uključuje 3 skale (jačine bola, evaluacije sposobnosti hoda, i funkcijske onesposobljenosti s ukupno 10 pitanja.).

Cilj rada bio je da se procjeni funkcijsko stanje bolesnika s osteoartritisom kuka korišćenjem dva standardizovana upitnika za osteoartritis kuka i da se poređenjem vrijednosti dva standardizovana upitnika za procjenu funkcijskog stanja bolesnika s osteoartritisom kuka procjeni eventualna prednost jednog od njih za korišćenje u našoj populaciji za bolesnika s osteoartritisom kuka.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika s OA kuka čija je dijagnoza postavljena na osnovu ACR kriterijuma. Procjena radiografskog stadijuma OA kuka je izvršena prema prema Kellgren-Lawrence klasifikaciji. Klinički pregled je obuhvatio mjerenje obima pokreta goniometrom, intenziteta bola VAS skalom, brzine hoda na određenoj destinaciji u sekundama Svi bolesnici su popunili WOMAC i Lequesneov upitnik za OA kuka. Za statističku obradu korišćeni su: Wilcoxonov test parnih uzoraka, Mann-Whitney test kao i Spearmanov koeficijent korelacije.

U grupi od 100 bolesnika (73 žena i 27 muškaraca) prosječne starosti od 58,87 godina, prosječnog trajanja bolesti od 8,28 godina od kojih je 77 imalo bilateralnu zastupljenost osteoartritisa kuka i 23 unilateralnu zastupljenost osteoartritisa kuka, pokazali su sledeće rezulta-

te funkcijskih testova: a) prosječna vrijednost WOMAC skora je 50,18 (min 13,00 max 77,00) što pripada srednjoj kategoriji funkcijske onesposobljenosti; b) prosječna vrijednost Lequesne skora je 14,12 (min. 4,00 max 23,40) što pokazuje visok stepen funkcijske onesposobljenosti. Oba upitnika su međusobno korelisala s visokim stepenom statističke značajnosti kako u ukupnom skoru ($r=0,454$; $p<0,0001$), tako i u subsekcijama: bola ($r=0,540$; $p<0,0001$) i fizičke funkcijske skale $r=0,728$; $p<0,0001$). Intenzitet bola korelisao je s vremenom hoda, WOMAC skorom ($r=0,454$; $p<0,0001$), trajanjem bolesti, i ženskim polom, a nije bilo statistički značajne korelacije s Lequesne skorom ($r=0,215$; $p=0,08$). Radiološki nalaz korelisao je s redukcijom amplituda pokreta, vremenom hoda, trajanjem bolesti, starošću pacijenata, hospitalizacijom i WOMAC skorom ($p<0,05$), a ne koreliše s Lequesneovim skorom. Redukcija amplituda pokreta u kukovima korelisala je s radiografskom prezentacijom, vremenom hoda, WOMAC i Lequesneovim skorom, lokalizacijom, starošću bolesnika i upotrebom pomagala.

Oba upitnika su međusobno korelisala s visokim stepenom statističke značajnosti, kako u ukupnom skoru, tako u subsekcijama: bola i fizičke funkcijske skale. Korišćenje testova (WOMAC i Lequesneov) s numerički iskazanom ocjenom funkcijske sposobnosti mogu se koristiti za ocjenu i praćenje ishoda funkcijskog stanja bolesnika s osteoartritisom kuka. Vrijednosti oba indeksa dobro korelišu s uobičajenim kliničkim pokazateljima progresije osteoartritisa kuka, a WOMAC indeks pokazuje bolju korelaciju s radiološkom progresijom bolesti nego Lequesneov indeks.

Ključne riječi: osteoartritis, kuk, funkcijsko stanje

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik ♦ Marije Terezije 13 ♦ 34551 Lipik

²Fakultet za sport i turizam ♦ Univerzitet Metropolitani ♦ Radnička 30a ♦ 21000 Novi Sad ♦ Srbija

ZNAČAJ JAKOSTI MIŠIĆA EKSTENZORA KOLJENA NA SMANJENJE BOLI U STARIJIM OSOBA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA

THE SIGNIFICANCE OF KNEE EXTENSORS STRENGTH ON PAIN RELIEF IN ELDERLY WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Senka Rendulić Slivar¹ ♦ Dušan Perić²

Starenjem dolazi do sarkopenije, smanjuje se jakost mišića i učestaliji su simptomi osteoartritisa koljena (OA) od kojih dominira bol. Istraživanje je imalo cilj pratiti promjenu vrijednosti jakosti mišića nakon kraćeg programa vježbanja u starijih osoba koje inače neredovito vježbaju i da li te promjene dovode do smanjenja boli u koljenu.

Istraživanje je provedeno u formi "kvazi eksperimenta" s jednom skupinom ispitanika, koju je činilo 30 bolesnika, dobi 61-80 godina s kliničkim simptomima OA koljena. Tijekom dva tjedna su obuhvaćeni programom sistematskog jačanja mišića ekstenzora potkoljenice po preporuci fizijatra. Vježbali su individualno u dvorani i skupno u bazenu pod nadzorom fizioterapeuta. Prije i nakon eksperimenta svakom je ispitaniku izmjerena jakost odgovarajuće muskulature te procjena boli na VAS. Primjenom diskriminativnih statističkih procedura, testirana je značajnost razlike između vrijednosti dobijenih inicijalnim i finalnim mjerenjima (t-test), dok je regresijskom analizom kvantificiran utjecaj porasta jakosti muskulature na stupanj subjektivnog osjećaja

boli u koljenu. Podaci su obrađeni SPSS programom za osobna računala, verzija 15.0 za Windowse.

Kvantitativni pokazatelji promjena jasno su pokazivali da je stupanj boli u prosjeku smanjen za više od 33%, odnosno da je aritmetička sredina utvrđena pomoću VAS na finalnoj procjeni bila za čak 2,4 manja od inicijalne skalarne vrijednosti. Jakost mišića za jaču nogu iznosila je (inicijalno/finalno) 93,10/106,33 kg/cm² (t-test 3,584, p<0,01), a za slabiju nogu 71,93/83,37 kg/cm² (t-test 3,118 p<0,01). Regresijskom analizom su dobivene veoma niske vrijednosti koeficijenta determinacije (R² od 0,014-0,081) i regresijskog koeficijenta (B od 0,004-0,015) čiju nesignifikantnost su potvrdile i niske vrijednosti realiziranog nivoa značajnosti (Sig.) izračunate kako za jaču, tako i slabiju nogu.

Dokazan je pozitivan učinak medicinske gimnastike u OA koljena u starijih osoba. Hipoteza o utjecaju porasta jakosti m. kvadricepsa na smanjenje stupnja subjektivnog osjećaja boli u koljenu - nije potvrđena.

Ključne riječi: bol, jakost mišića, osteoartritis koljena

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

³Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 ♦ 10000 Zagreb

USPOREDBA ULTRAZVUKA S MAGNETSKOM REZONANCIJOM U DIJAGNOSTICI EFUZIJE TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA - PREGLED LITERATURE S PRIKAZOM BOLESNIKA

COMPARISON OF ULTRASONOGRAPHY WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT EFFUSION - LITERATURE REVIEW WITH A CLINICAL REPORT

Tomislav Badel¹ ♦ Ivan Krolo² ♦ Dijana Podoreški² ♦ Ladislav Krapac³ ♦ Sonja Kraljević Šimunković¹

Svrha rada je analiza komparativne primjene magnetske rezonancije i ultrazvuka u dijagnostici temporomandibularnih poremećaja, kao i prikaz bolesnice s diskopatijom i efuzijom temporomandibularnog zgloba. Dijagnostika magnetskom rezonancijom, za razliku od klasične rentgenografije temporomandibularnog zgloba (TMZ-a), omogućuje analizu hrskavičnih zglobnih površina, položaja i strukture zglobnog diska te dijagnostike zglobne efuzije. Ultrazvuk je lakoprimejnija i jeftina metoda pregleda TMZ-a, ali s vrlo ograničenom mogućnošću prikaza unutarzglobnih struktura, napose diska. Međutim, ultrazvukom je moguće provesti predliminarnu dijagnostiku kojom se prikazuje periartikularna miškulatura, parotidne žljezde te utvrđuje efuzija u unutarzglobnom prostoru. Tijekom 8-mjesečnog praćenja 31-godišnje bolesnice je liječena okluzijskom udlagom, fizioterapijom i vježbama po Schulteu te lokalnom primjenom ketoprofenskog lijeka *Fastum gel*. Bolesnica je patila od iznenadne boli koja se pojavila prije dva mjeseca u području desnog TMZ-a, a od tada je teško otvarala usta i otežano žvakala. Klinički su utvrđene diskretne krepitacije praćene bolovima kod

aktivnog otvaranja usta i bolnost bilaminarne zone tijekom pasivnih kompresija. Aktivno otvaranje usta iznosilo je 45 mm, uz bol 6,0 na AVS skali (0-10) i bez bolova na palpaciju. Klinički je dijagnosticiran anteriorni pomak diska i eventualno osteoartritične promjene desnog TMZ-a. Magnetskom rezonancijom potvrđen je u desnom TMZ-u anteriorni pomak bez repozicije sa znakovima osteoartritisa (osteofit, subhondralna skleroza-cija) te upalni eskudat, što je potvrđeno i ultrazvučnim pregledom. U lijevom zglobu asimptomatski također bio je anteriorni pomak diska bez repozicije uz pravilne konture zglobnih struktura. Osim nošenja okluzijske udlage, pacijentica je fizioterapijom postigla bezbolno stanje. Magnetska rezonancija je zlatni standard kojim se potvrđuje status diska i struktura zglobnih površina. S obzirom na izbor tehnika snimanja i dijagnostičkih mogućnosti magnetske rezonancije, T1 mjereno vrijeme služi za anatomske prikaz zgloba, a T2 mjerenim snimkama može prikazati vaskularizacija redtrodiskusnog tkiva kao i zglobnu efuziju.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, magnetska rezonancija, ultrazvuk, efuzija, fizioterapija

Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 ♦ 10000 Zagreb

HIPERURICEMIJA I ULOZI U STARIJEM PUČANSTVU HYPERURICAEMIA AND GOUT IN ELDERLY

Ladislav Krapac

U epidemiološkom istraživanju kroničnih bolesti osoba starije životne dobi (65-84 godina) u uzorku stanovništva koji je odabran slučajnim izborom iz biračkih popisa praćene su i reumatske bolesti - Zagreb (Medveščak) i Vinkovci (sa selima Markušica i Otok) (N=176). Uz klinički pregled 176 osoba laboratorijski je određivana sedimentacija eritrocita, hemoglobin, šećer u krvi, kolesterol, mokraćna kiselina u krvi te kreatinin fotometrijskom metodom na aparatu Ames. Prema toj metodi, normalna koncentracija mokraćne kiseline u krvi za žene je iznosila između 3 i 7 mg % ili 178-416 umol/L, dok su za muškarce te vrijednosti bile nešto više, od 4 do 8 mg % ili 237 do 474 umol/L.

Hiperuricemija (HU) je češća u žena seoske regije (41,3%), dok je u Zagrebu taj postotak 19,4% (P<0,01). Hiperuricemija je u muškaraca bila znatno rjeđa. U muškaraca su također postojale razlike u srednjim vrijednostima mokraćne kiseline urbane i ruralne sredine, ali ta razlika nije statistički potvrđena kao značajna. Od 36 žena i 43 muškarca u zagrebačkoj općini Medveščak smo HU zabilježili u sedam žena i šest muškaraca. Podaci o tjele-

snoj težini ukazuju da je 1/3 žena bila umjereno ili izrazito adipozna, dok je taj postotak u muškaraca gradske sredine bio 16,2, a u pretežno seoskoj populaciji 23,2%. U ispitanika s HU 42% je imalo prekomjernu tjelesnu težinu. Subjektivan osjećaj zdravlja: 41,7% ispitanika s HU ocijenilo s dobrim, 25% s vrlo dobrim, a 5,6% s odličnim. 22,2% pregledanih ispitanika s HU smatra da ima zadovoljavajuće zdravlje, a samo jedan ispitanik s HU (2,8%) smatra da mu je zdravlje loše. Ovi se postoci ne razlikuju bitno od subjektivne ocjene zdravlja ispitanika s hipo ili normouricemijom. Bilo je za očekivati da je HU povezana s dijagnozom uričnog artritisa (UA) (85,7%), ali je 14,3% ispitanika imalo kliničku sliku UA, a u trenu našeg pregleda nismo zabilježili HU. Uloge koje smo označili kao sumnjivo stanje zabilježili smo u 2,8% pregledanih, dok je jasnu sliku uričnog artritisa imalo 1,14%. Prikazuju se rezultati 13 bolesnika s ulozima, raspravlja o mogućim preventivnim pristupima hiperuricemije i uloga u starijem pučanstvu.

Ključne riječi: hiperuricemija, ulozima, epidemiologija, starije pučanstvo

¹Zavod za stomatološku protetiku ♦ Stomatološki fakultet
Sveučilište u Zagrebu ♦ Gundulićeva 5 ♦ 10000 Zagreb

²Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeva 3 ♦ 10000 Zagreb

³Opća bolnica Dubrovnik ♦ Dr. Roka Mišetića 2 ♦ 20000 Dubrovnik

TERAPIJA OSTEOARTITISA TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA TIJEKOM 8 MJESECI - PRIKAZ DVA BOLESNIKA

THERAPY OF OSTEOARTHRITIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DURING 8 MONTHS - TWO CASE REPORTS

Tomislav Badel¹ ♦ Ladislav Krapac² ♦ Vilma Kosović³

Temporomandibularni zglob (TMZ) je i u idealnim biomehaničkim uvjetima jedan od najopterećenijih zglobova. Svrha rada je opisati dvije bolesnice s osteoartritisom (OA) TMZ-a. U dijagnostici je korištena magnetska rezonancija (MR), a u terapiji metode fizikalne medicine, uključujući vježbe po Schulteu, i lokalnu primjena ketoprofenskog lijeka *Fastum gel*.

Bolesnik 1. 57-godišnju bolesnicu uputio je liječnik obiteljske medicine zbog tegoba u desnom TMZ-u. Bolovi su se javili još prije 2 godine preaurikularno desno, a širili se prema slijepoočnici i u desno uho. Bol je bila jača tijekom žvakanja i jačeg otvaranja usta, što je ocijenila 8 na AVS skali. Utvrđen je krepitus u oba TMZ-a. MR-om je bilateralno potvrđen OA uz anteriono pomaknut zglobni disk. Dijagnosticirana je Heberdenova artropatija. Terapijom je postignuto bezbolno otvaranje usta. U lijevom TMZ-u i dalje su bile jače, a u desnom diskretne krepitacije.

Bolesnik 2. Pacijentica dolazi zbog tegoba u oba TMZ-a. Prije 7 do 8 godina počeli su se javljati povre-

meni bolovi u oba uha. Tegobe je napomenula svojoj liječnici, ali nije bila upućena na specijalistički pregled. U zadnjih 6 mjeseci nije mogla žvakati, otvarati usta niti jesti. Bol na AVS skali ocijenila je 5. Utvrđen je slab krepitus i bol u desnom TMZ-u. MR-om je potvrđen OA desno te obostrani pomak diska. Redovito je liječila kralježnicu fizikalnom terapijom zbog operacije diskopatije u lumbalnom segmentu te kroničnih bolova u vratnom segmentu. Kronična bol TMZ-a je tijekom terapije smanjena na 2, a poboljšanja je oralna funkcija. I dalje je imala bol u mirovanju (AVS 2), ali ju više nije ometala tijekom spavanja i dnevnih aktivnosti.

U liječenju OA TMZ-a daje se prednost reverzibilnim postupcima koji ne trebaju, kao npr. fizioterapija, biti nužno stomatološkog oblika. Bol TMZ-a može u kroničnoj fazi i u komorbiditetu s drugim muskuloskeletalnim bolovima otežavati uspostavu funkcije žvačnog sustava.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, osteoartritis, magnetska rezonancija, fizioterapija

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica Osijek ♦ Sunčana 37a ♦ 31222 Bizovac

KONZERAVATIVNO LIJEČENJE DISKOGENE KRIŽOBOLJE CONSERVATIVE TREATMENT OF LOW BACK PAIN CAUSED BY DISC HERNIA

Mira Kadojić ♦ Suzana Čalošević ♦ Tatjana Prološćić Polovina
Tatjana Glas Puškadija ♦ Ankica Firi ♦ Ivica Jurčević

U 10% do 26% pacijenata križobolja je uzrokovana hernijom intervertebralnog diska. Cilj rada bio je prikazati ishod konzervativnoga liječenja specifične diskogene križobolje.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 22 pacijenta (10 muškaraca prosječne životne dobi 42,6 godina i 12 žena prosječne dobi 52,5 godina) s diskogenom križoboljom koji su odbili predloženo operativno liječenje. U svih je ispitanika bolest utvrđena metodom magnetske rezonancije. Bolesnici su upućeni na konzervativni tretman na Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Bizovcu u trajanju prosječno 12 dana. Nakon fizijatrijskog pregleda i procjene funkcijskoga statusa kralježnice primijenjene su tri vrste fizikalno-terapijskih procedura: elektroterapija, medicinska gimnastika i hidroterapijske procedure u bazenu. Provedena je i specifična edukacija bolesnika. Prije otpusta pacijenti su ocjenom od jedan do pet procijenili uspješnost primijenjene terapije i edukacije. Telefonskom anketom naknadno smo utvrdili koliki broj bolesnika je nastavio liječenje ili je operiran i u kojoj mjeri su nastavili provoditi preporučenu medicinsku gimnastiku.

U svih je bolesnika nađena smanjena pokretljivost slabinske kralježnice mjereno Schoberovom mje-

rom, a 17 bolesnika imalo je pozitivan Lasegue znak uz ispad senzibiliteta radikularnoga karaktera te promjene vlastitih refleksa. Pacijenti su najkorisnijom ocijenili hidroterapiju u bazenu, potom medicinsku gimnastiku, a najmanji učinak dodijeljen je elektroterapiji. Visoko je ocijenjena i korisnost specifične medicinske edukacije. Četiri bolesnika nastavilo je vježbati još 3 mjeseca, pet bolesnika vježba svakodnevno, osam bolesnika vježba 2-3 puta tjedno, četiri pacijenta vježba u fazi bolnosti, a pet bolesnika je prestalo vježbati odmah nakon otpusta iz bolnice. Samo jedna pacijentica morala je biti podvrgnuta operacijskom zahvatu, dok su svi ostali pacijenti nakon konzervativnog liječenja postigli zadovoljavajuću oporavak.

Konzervativno liječenje korisno je u većine diskogenih križobolja u kojih ne postoje apsolutne indikacije za operativno liječenje (sindrom kaude ekvine ili progresivan motorički deficit). Mjere edukacije i aktivno uključivanje bolesnika u proces liječenja imaju značajnu ulogu u prevenciji recidiva i trebaju biti sastavni dio fizijatrijskog pristupa bolesniku s diskogenom križoboljom.

Cljučne riječi: križobolja, diskogena, konzervativno liječenje

Odjel za fizikalnu medicinu i reumatologiju
Opća bolnica Virovitica ♦ Ljudevita Gaja 21 ♦ 33000 Virovitica

LIJEČENJE OSTEOPOROZE U GASTREKTOMIRANOG BOLESNIKA THE OSTEOPOROSIS TREATMENT IN GASTRECTOMISED PATIENT

Ivica Fotez

Cilj rada je bio prikazati bolesnika gastrektomiranog, srčanog bolesnika s osteoporozom.

Pedesetsedmogodišnji bolesnik javio se u fizijatrijsku ambulantu u prosincu 2007. godine zbog bolova u leđima koje je imao 15-ak godina. Navodio je da su se bolovi javili nakon pada iz kamiona, nakon čega je hospitaliziran i isključena je traumatska ozljeda kralježnice.

Anamnestički se doznaje da je 2006. godine imao srčani udar te da su mu ugrađena dva stenta. 2007. godine je gastrektomiran zbog karcinoma želuca te je provedeno 5 ciklusa kemoterapije.

Nakon pregleda fizijatra bolesnik je upućen na dijagnostičku obradu zbog sumnje na osteoporozu. Učinjena je denzitometrija (ukupni T-score kralježnica: -2,6 SD, BMD 810. L2: -3,1 SD, BMD 750. ukupni T-score kuk: -2,4 SD, BMD 675, Ward -3,2 SD, BMD 339, vrat -2,2 SD, BMD 633, BMI 25), laboratorijska obrada (Ca

2,05, P 1,89), isključen je sekundarizam te je postavljena dijagnoza osteoporoze.

S obzirom da je bolesnik imao srčane tegobe i da je gastrektomiran odmah se uključila nadomjesna terapija kalcijem i vitaminom D3 te se po postizanju referentne vrijednosti kalcija u serumu započela terapija intravenskim oblikom ibandronata. Bolesnik je redovito primao intravensku terapiju svaka 3 mjeseca. Nakon 18 mjeseci učinila se kontrolna denzitometrija koja je pokazuje evidentno poboljšanje BMD-a i T-scora (ukupni T-score kralježnica: -1,3 SD, BMD 949; L2: -2,1 SD, BMD 858; ukupni T-score kuk: -1,1 SD, BMD 863, vrat: -1,8 SD, BMD 683. BMI: 24).

Ovim prikazom htjelo se istaknuti mogućnost razvoja osteoporoze i u muških bolesnika koji su gastrektomirani te na njihove terapijske opcije s obzirom da imaju povećan rizik od prijeloma, a nisu kandidati za uobičajeno medikamentozno liječenje.

Ključne riječi: osteoporoza, gastrektomija, liječenje

¹Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Ordinacija opće medicine ♦ Švarcova 20 ♦ 10000 Zagreb

UTJECAJ PRETILOSTI NA RIZIK KOMPRESIVNIH PRIJELOMA TRUPOVA KRALJEŽAKA U BOLESNICA S POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM

THE EFFECT OF OBESITY ON THE RISK OF COMPRESSION VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Alboran Delija¹ ♦ Jozo Jelčić² ♦ Olga Badovinac¹ ♦ Suzana Maltar-Delija³

Pretilost je kronična metaboličko-endokrina bolest koja uzrokuje brojne komplikacije. Dosadašnja istraživanja odnosa pretilosti i BMD-a te rizika prijeloma kosti dala su kontradiktorne rezultate. Neka istraživanja pokazala su povećan rizik prijeloma u pretilosti. Do sada nije ispitivan utjecaj pretilosti na rizik prijeloma kosti u bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom.

Naša hipoteza je da je u bolesnica s osteoporozom koje su pretile veći rizik kompresivnih prijeloma trupova kralježaka nego u bolesnica koje nisu pretile, jer veća sila tlači trupove osteoporotičnih kralježaka.

Planirali smo ispitati utjecaj debljine na BMD i rizik kompresivnih prijeloma trupova kralježaka u 1200 bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom. Pret hodno smo proveli pilot studiju na malom uzorku bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom.

U 45 ispitanica s osteoporozom (denzitometrijski T score <-2,5 na barem 2 mjesta) učinjen je rontgen kralježnice. U 21 bolesnice utvrđena je kompresivna

fraktura trupa kralješka (kriteriji po Genantu). Ispitanice smo podijelili u 3 grupe: s normalnom tjelesnom masom (BMI: 18,5-24,9 kg/m²), prekomjerno teške (BMI: 25-29,9 kg/m²) i debele (BMI: >30 kg/m²). U grupi s normalnom tjelesnom masom od 17 ispitanica 7 je imalo kompresivne prijelome, u grupi s prekomjernom težinom od 18 ispitanica 7 je imalo kompresivne prijelome, a u grupi od 10 debelih ispitanica 8 je imalo kompresivne prijelome.

Ispitivane bolesnice ne nemaju glukokortikoidnu i imunosupresivnu terapiju niti boluju od sistemskih upalnih i imunoloških bolesti.

Rezultati ispitivanja na malom uzorku potkrepljuju našu hipotezu o utjecaju pretilosti na rizik kompresivnih prijeloma trupova kralježaka u bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom zbog čega je opravdan nastavak istraživanja na većem uzorku.

Ključne riječi: osteoporoza, pretilost, prijelom trupa kralješka, postmenopauza

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

OPTIMIZACIJA UČINKA ALENDRONATA INTEGRIRANJEM KOLEKALCIFEROLA U TJEDNU FORMULACIJU LIJEKA (FOSAVANCE 5600)

OPTIMISATION OF ALENDRONATE EFFICACY BY INTEGRATION OF CHOLECALCIFEROLE INTO WEEKLY DRUG FORMULATION (FOSAVANCE 5600)

Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić

Bisfosfonati su lijekovi prvog izbora za liječenje osteoporoze i prevenciju prijeloma. Bisfosfonati povisuju mineralni koštani sadržaj (BMD) i tako smanjuju rizik za vertebralne i nevertebralne prijelome. Alendronat je bisfosfonat treće generacije najviše i najduže ispitivan u prevenciji i liječenju osteoporoze. To je lijek s kojim imamo najdugotrajnija iskustva, lijek pouzdane djelotvornosti i dobre podnošljivosti. Tijekom deset godina kontinuirano podiže BMD na kralježnici i stabilizira trogodišnji porast na kuku. Alendronat smanjuje rizik nastanka vertebralnih prijeloma, nevertebralnih fraktura i prijeloma kuka, a djelotvoran je i u osteoporozi induciranoj kortikosteroidima, o čemu postoje čvrsti dokazi. Općenito je prihvaćeno da antiresorptivna terapija treba biti suplementirana s kalcijem i vitaminom D3 (kolekalciferolom) jer to ima aditivni učinak s bisfosfonatima. U svakodnevnoj praksi, međutim, učinci bisfosfonata, iako evidentni, ipak su manji od onih zabilježenih u kliničkim ispitivanjima. Učinak bisfosfonata ovisi, naime, osim o osnovnim fizikalnokemijskim svojstvima lijeka, i o njegovom ispravnom i ustrajnom uzimanju. Ispravan način uzimanja bisfosfonata i ustrajnost u njihovu uzimanju su prema podacima iz literature relativno slabi. No, podaci iz Hrvatske pokazuju vrlo dobru adherenciju uzimanja alendronata u tjednoj formulaciji. Među čimbenicima za slabiji odgovor je i neadekvatna nadoknada kalcija i vitamina D. Učinkovitost bisfosfonata je manja ako je manji unos kalcija i postoji deficijencija vitamina D. Kalcij i vitamin D su bitni u strategiji liječenja osteoporoze ali bez istodobne primjene bisfosfonata njihov učinak posebno

na prevenciju prijeloma je nedostatan. Oni sinergistički djeluju s bisfosfonatima i povećavaju njihov učinak posebno ako se primjereno nadoknađuju. Kalcij je važno adekvatno unositi kroz cijeli život. Podaci iz velikih studija o osteoporozi ukazuju da je prosječan unos kalcija nedostatan i da ga treba nadoknaditi, no postoje prijepori, odnosno nema suglasja, o dnevnoj količini kalcija koji se nadoknađuje. U smjernicama se preporuča unos od 500 do 1500 mg kalcija dnevno. S vitaminom D situacija je jasnija. Evidentno je da u postmenopausalnih žena a poglavito u žena s osteoporozom postoji insuficijencija cirkulirajućeg 25(OH)D ispod ciljane razine od 50nmol/L i da je potrebna nadoknada vitamina D. Ciljni prag se može postići nadoknadom kolekalciferolom u dozi od 800 IU dnevno. U praksi, međutim, podaci govore o slabom uzimanju suplemenata i slaboj ustrajnosti uzimanja. I dok se kalcij može nadoknaditi dobrim dijelom unosom iz hrane to nije slučaj s vitaminom D. Vitamin D važan je ne samo za bolji učinak bisfosfonata na povećanje mineralnog koštanog sadržaja nego i za očuvanje i poboljšanje neuromuskularnih performansi koje su u izravnom odnosu s brojem padova. Padovi su najvažniji pojedinačni prediktor prijeloma, pa je primjerene nadoknada vitamina D izuzetno značajna. Inkorporiranje adekvatne količine D vitamina (5600IU kolekalciferola) u tabletu antiresorptivnog lijeka (alendronat 70 mg) u tjednoj formulaciji (Fosavance 5600) promovira pouzdanu djelotvornost alendronata i primjerenu nadoknadu D vitamina što ima za rezultat bolju zaštitu od prijeloma.

Ključne riječi: osteoporoza, alendronat, kalciferol

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

BISFOSFONATI - SPECIFIČNOSTI RISEDRONATA I PREDNOSTI NOVOG JEDINSTVENOG PAKIRANJA (ACTONEL COMBI D)

BISPHOSPHONATES - SPECIFICS OF RISEDRONATE AND ADVANTAGES OF THE NEW UNIQUE PACKAGING (ACTONEL COMBI D)

Božidar Ćurković¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Zlatko Giljević³

Bisfosfonati su općenito prihvaćeni kao lijekovi prvog izbora za osteoporozu. Djelotvornost bisfosfonata vezana je za dva ključna učinka: sklonost za minerale i vezanje za hidroksiapatit te potiskujući učinak na osteoklaste inhibicijom farnesilpirofosfat sintetaze (FPPS) u mevalonatnom putu. Bisfosfonati se razlikuju u afinitetu vezanja za mineral kosti i inhibiciji FPPS. Risedronat, dušični bisfosfonat s heterocikličkim prstenom pokazuje relativno slabiji afinitet vezanja za hidroksiapatit što mu omogućuje bolju distribuciju u kost i snažniji učinak na FPPS što rezultira snažnijim antiapoptičkim učinkom.

Bisfosfonati podjednako preveniraju prijelome kralježaka, a razlikuju se u djelotvornosti na prijelome kuka. Risedronat pruža dokazanu zaštitu od prijeloma već nakon 6 mjeseci liječenja i to na svim ključnim mjestima: kralježnici, kuku i ostalim nevertebralnim mjestima. Brzo djelovanje posebno je važno u bolesnika koji već imaju prevalentni prijelom jer je u njih veći rizik za nastanak novog prijeloma unutar godine dana. Djelotvornost bisfosfonata, pa tako i risedronata, poboljšava se s adekvatnom nadoknadom kalcija i vitamina D. Kalcij i vitamin D su esencijalni, ali sami po sebi nedovoljni, za uspješnu strategiju liječenja osteoporoze. Oni imaju sinergistički učinak s bisfosfonatima na povećanje koštanog sadržaja (BMD-a) i smanjuju rizik za padove (poboljšavajući neuromuskularne karakteristike) koji su najznačajniji pojedinačni čimbenik nastanka prijeloma. Kalcij je važan, tijekom cijelog života, za

“zdravlje” kostiju. U osoba starije životne dobi značajno je smanjena apsorpcija kalcija i dnevni unos je manji od preporučenih vrijednosti pa je neophodna njegova nadoknada. Serumska vrijednost vitamina D i stvaranje vitamina D smanjuju se sa životnom dobi. U bolesnica s postmenopausalnom osteoporozom gotovo uvijek se nalazi nedostatak vitamina D. Ciljna koncentracija serumskog 25(OH)D trebala bi iznositi više od 70 nmol/l. Za postizanje tih vrijednosti potrebna je dnevna nadoknada od 800 IU kolekalciferola (vitamin D3). U smjernicama za unos kalcija i vitamina D preporučuje se unos 500-1500 mg Ca i 800-1000 IU vitamina D. U kliničkoj (rutinskoj) praksi vidimo da relativno mali broj bolesnika s osteoporozom (40%) uzima adekvatno kalcij i vitamin D, a posebno da u tome nisu ustrajni.

Razlozi mogu biti slabo poimanje važnosti uzimanja, način uzimanja uz istodobnu primjenu s bisfosfonatima, cijena i dr. Zbog toga je jedinstveno pakiranje risedronata (35 mg 1 x tjedno 4 tablete) s kalcijem/kolekalciferolom (šumeće granule 4 x 6 vrećica; 1000mg Ca i 880 IU vitamina D3) vrijedna i obećavajuća opcija za bolju suradljivost u uzimanju suplemenata, primjenu nadoknada Ca i vitamina D.

Ona podrazumijeva ispravan, a pretpostavlja ustrajan način uzimanja u adekvatnoj dozi i što će u konačnici rezultirati učinkovitim djelovanjem risedronata na prevenciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma te prijeloma kuka.

Ključne riječi: osteoporoza, risedronat

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

**POUZDANOST I VALJANOST HRVATSKE INAČICE
BATH FUNKCIJSKOG INDEKSA ZA ANKILOZANTNI SPONDILITIS (BASFI)
I BATH INDEKSA AKTIVNOSTI BOLESTI ZA ANKILOZANTNI SPONDILITIS (BASDAI)
U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM**

**THE RELIABILITY AND VALIDITY OF A CROATIAN VERSION
OF THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS FUNCTIONAL INDEX (BASFI)
AND BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)
IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS**

Simeon Grazio ♦ Frane Grubišić ♦ Tomislav Nemčić ♦ Valentina Matijević ♦ Hana Skala

Sažetak

Cilj rada je bio utvrditi pouzdanost i valjanost hrvatske inačice Bath funkcijskog indeksa za ankiloantni spondilitis (Bath Ankylosing Spondylitis Functional indeksa - BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankiloantni spondilitis (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity indeksa - BASDAI) u bolesnika s ankiloantnim spondilitisom (AS).

U istraživanju su sudjelovali bolesnici s potvrđenom dijagnozom AS-a i to 52 bolesnika za ocjenu BASFI, a 48 bolesnika za ocjenu BASDAI upitnika. Prijevod upitnika je napravljen prema međunarodno prihvaćenim smjernicama. Za ocjenu pouzdanosti bolesnici su ispunili upitnik sljedeći dan. U cilju ocjene valjanosti upotrijebljeni su sljedeći parametri: pokretljivost kralježnice u sagitalnoj ravnini, indeks disanja, sedimentacija eritrocita, vrijednost serumskog C-reaktivnog proteina, jačina boli i bolesnikova globalna ocjena. Osim deskriptiv-

ne statistike, u statističkoj analizi je korišten Spearmanov rho koeficijent korelacije.

Korelacija između rezultata BASFI i BASDAI upitnika je bila 0,621. Srednja vrijednost za BASFI u dva navrata (unutar 24 sata) bila je $4,82 \pm 2,67$ odnosno $4,88 \pm 2,52$ ($r=0,961$; $p<0,01$), dok je za BASDAI iznosila $5,46 \pm 2,30$ odnosno $5,32 \pm 2,19$ ($r=0,959$; $p<0,01$). Indeks stabilnosti za oba upitnika bio je 0,98. Visoka korelacija je utvrđena za svako ponovljeno pitanje BASFI i BASDAI upitnika. Za oba upitnika kongruentna valjanost je pokazala najbolju korelaciju s pokretljivošću vratne i prsne kralježnice. Također, nađena je korelacija BASFI vrijednosti sa pokretljivošću slabinske kralježnice i BASDAI sa stupnjem boli.

Naši nalazi pokazuju da je hrvatska inačica BASFI i BASDAI upitnika pouzdana i valjana. Stoga, može se koristiti u kliničkim istraživanjima, kao i u kliničkoj praksi.

Ključne riječi

ankiloantni spondilitis, BASFI, BASDAI

Summary

The aim of the study was to investigate the reliability and the validity of the Croatian version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Patients with established diagnosis of AS participated in the study. Fifty-two and 48 patients were inclu-

ded for the evaluation of BASFI and BASDAI, respectively. For translation international translation steps were followed. For reliability patients recompleted both indices on the following day. To assess validity following parameters were obtained: spinal mobility in sagittal plane, chest expansion index, erythrocyte sedimentation rate, serum C-reactive protein, level of pain and patient's glo-

prof.dr.sc. Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
telefon: +385(0)1 3787248, 3787728 ♦ fax: +385 (0)1 3787395, 3769067 ♦ e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

bal health. Apart from descriptive statistics Spearman's rho coefficient was used.

Correlation between BASFI and BASDAI score was 0.621. The mean BASFI scores on two occasions (within 24 hours) were 4.82 ± 2.67 versus 4.88 ± 2.52 ($r=0.961$; $p<0.01$), and for BASDAI scores were 5.46 ± 2.30 versus 5.32 ± 2.19 , respectively ($r=0.959$; $p<0.01$). Stability index for both indices was 0.98. High correlation was found for each repeated question of

BASFI and BASDAI. For both indices congruent validity demonstrated the best correlation with cervical and thoracic mobility. Also, the correlation was observed for BASFI with spinal mobility in lumbar region and with chest expansion index, and for BASDAI with the level of pain.

Our findings indicate that Croatian version of BASFI and BASDAI is reliable and valid. Therefore, it can be used in clinical research as well as in clinical practice.

Keywords

ankylosing spondylitis, BASFI, BASDAI

Uvod

Ankilozantni spondilitis (AS) je kronična progresivna upalna reumatska bolest, koja spada u grupu seronegativnih spondiloartropatija. Upalne promjene i osifikacije nastaju prvenstveno na aksijalnom skeletu (sakroilijakalni zglobovi, kralježnica), često su zahvaćene i enteze, a među izvanzglobnim manifestacijama bolesti najčešći je iridociklitis (1). Mnogi bolesnici s AS-om suočavaju se s izazovima koje pred njih postavlja bolest. Simptomi bolesti i smanjena funkcionalne sposobnost dovode do poteškoća u obavljanju aktivnosti svakodnevnog života što predstavlja i socijalno-medicinski problem, jer od oko jedne trećine do više od polovice bolesnika ne radi 20 godina nakon postavljanja dijagnoze (2,3). Liječenje bolesnika s AS-om je kompleksno, a uglavnom je usmjereno na smanjenje upale, bolova i zakočenosti (4). Kao i u drugim reumatskim bolestima postoji potreba za utvrđivanjem funkcionalne sposobnosti i aktivnosti bolesti, što je važno ne samo za uvid u trenutno stanje već i u cilju identifikacije bolesnika koji zahtijevaju aktivnije liječenje ili promjenu terapije. Ne postoji "zlatni standard" za mjerenje funkcionalne sposobnosti i aktivnosti bolesti u AS-om. Otežavajuća okolnost je da sedimentacija eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP) nisu pouzdan pokazatelji upale (5-7). Radiološki nalaz je važan glede dugoročnog praćenja, ali ne korelira s brzim promjenama stanja, dok su učestala rendgenska snimanja povezana s

neprihvatljivim zdravstvenim rizicima i visokim troškovima (8). Novost u definiranju sržnih područja bolesti koje bi trebalo mjeriti sa svrhom ocjene simptomatskog ishoda bolesnika s AS-om je prijedlog radne grupe međunarodnih stručnjaka za evaluaciju i standardizaciju ocjene AS-a (engl. Ankylosing Spondylitis Assessment Study - ASAS) (9). Prema njihovim preporukama mjerenje bi trebalo učiniti u 6 domena (fizička funkcija, bol, pacijentova globalna ocjena, pokretljivost kralježnice, umor i zakočenost kralježnice), a za svaki se može koristiti jedan ili više instrumenata. Među tim instrumentima u cjelosti ili djelomično su predložena i dva koja se odnose na funkcionalnu sposobnost i aktivnost bolesti, a koji su razvijeni 1994. u Kraljevskoj nacionalnoj bolnici za reumatske bolesti u Bathu (Velika Britanija): Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (10,11). Zbog rasprostranjenosti AS-a po cijelom svijetu i potrebe za homogenim mjerama funkcije i aktivnosti bolesti ti se instrumenti moraju jezično i kulturalno prilagoditi svakoj pojedinoj populaciji. Tako su BASFI i BASDAI adaptirani i validirani za brojne jezike uključivo njemački, francuski, švedski, finski, danski, španjolski, talijanski, grčki, turski i ruski (12-23).

Stoga je cilj ovog rada utvrditi valjanost i pouzdanost hrvatske inačice BASFI i BASDAI u bolesnika s AS-om.

Ispitanici i metode

Demografski podaci

U istraživanju su sudjelovali konsekutivni bolesnici od 18-75 godina, s ankilozantnim spondilitisom liječeni na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Dijagnoza AS-a je trebala zadovoljiti modificirane Njujorške kriterije (24). U evaluaciji BASFI upitnika sudjelovalo je 52 bolesnika (31 muškarac i 21 žena, srednja dob $51,57 \pm 10,60$ god., trajanje bolesti $22,14 \pm 10,57$ god.), a u testiranju BASDAI upitnika njih 48 (4 nije ispunilo BASFI) (30 muškaraca i 18 žena, srednja dob $51,64 \pm 10,35$ god., trajanje bolesti $22,45 \pm 10,32$ god.).

Upitnici

BASFI je upitnik od 10 pitanja, koja se odnose na mogućnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života u zadnjih jedan mjesec. Odgovori na pitanja se označavaju okomitom crtom na 100-milimetarskoj, horizontalno postavljenoj dužini (vizualna analogna skala - VAS), s tim da krajnji lijevi kraj dužine označava da se radnja može učiniti bez poteškoća, a desni kraj da je to nemoguće, te shodno tome ti natpisi stoje uz odgovarajući kraj dužine ("bez poteškoća", "nemoguće"). Rezultat BASFI se dobiva tako da se za svaki odgovor izmjeri udaljenost između oznake i lijevog kraja dužine (u mi-

limetrima), sve vrijednosti se zbroje i taj zbroj podijeli s 10 (10). BASDAI je upitnik od 6 pitanja, kojim se mjeri aktivnost bolesti. Pitanja se odnose na simptome kao što su umor, bol u kralježnici, bol i/ili oteklina perifernih zglobova, lokalizirana bolnost i jutarnja zakočenost u zadnjih tjedan dana. Mjeri se težina i trajanje jutarnje zakočenosti. Odgovori na pitanja se, također, označavaju na VAS-u istih obilježja kao i za BASFI, s izuzetkom zadnjeg pitanja gdje su unutar same dužine ucrtane oznake za trajanje jutarnje zakočenosti svakih 15 min od 0 - 2 sata (11). Rezultat BASDAI se dobije tako da se za svaki odgovor, također, izmjeri udaljenosti oznake od lijevog kraja dužine. Najprije se zbroje

vrijednosti za 5. i 6. pitanje i podijele s 2, a potom se ta vrijednost zbroji sa zbrojem rezultata za pitanja od 1-4, te tako dobiven ukupni rezultat se podijeli s 5. Oba upitnika ispunjavaju sami bolesnici.

Prijevod i prilagodba upitnika

Za prijevod su korištene originalne inačice BASDAI i BASFI upitnika. Prijevod upitnika je napravljen prema međunarodno prihvaćenim smjernicama (25). Upitnike su, najprije, prevela profesorica engleskog jezika s velikim, dugogodišnjim iskustvom u prevođenju medicinskih tekstova s engleskog jezika na hrvatski i obrnuto (ABR). Prijevod je bio sličnog sadržaja s malim izmjenama, a u duhu hrvatskog jezika. Autori, liječnici su raspravili prijevod i finalizirali ga. Nakon toga je druga profesorica engleskog jezika (MG) tekst oba upitnika prevela s engleskog jezika na hrvatski, ne imajući uvid u originalnu inačicu, i rezultat je bio zadovoljavajući (prilozi 1 i 2).

ga. Nakon toga je druga profesorica engleskog jezika (MG) tekst oba upitnika prevela s engleskog jezika na hrvatski, ne imajući uvid u originalnu inačicu, i rezultat je bio zadovoljavajući (prilozi 1 i 2).

Metode prikupljanja podataka

Bolesnici su sami ispunili hrvatsku inačicu upitnika prvog dana liječenja na klinici ili kod dolaska na ambulantni. Ako su imali nejasnoća prilikom ispunjavanja upitnika mogli su pitati ispitivača, što je bilo zabilježeno.

Za ocjenu pouzdanosti (povezanost između dva mjerenja istim testom), čime se dobiva koeficijent stabilnosti mjerenja, bolesnici su ispunili upitnik sljedeći dan (nakon 24 sata). Prilikom retestiranja pacijenti nisu bili upoznati s rezultatom prethodnog dana. Mjerenjem unutarnje konzistencije (pouzdanost među pojedinim česticama adaptiranih instrumenta) dobili smo indeks konzistencije mjernog instrumenta. Za ocjenu vanjske (kongruentne) valjanosti, određenu testiranjem očekivanih povezanosti instrumenata (BASFI, BAS-

Slika 1. BASFI
Figure 1. BASFI

Označi na dužini udaljenost od lijevog kraja dužine (u mm)
Pitanja se odnose na prethodnih mjesec dana

1. Obuvanje čarapa (bez pomoći)	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
2. Pretklon (iz struka) i podizanje olovke s poda (bez pomoći)	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
3. Dohvat predmeta s visoke police (bez pomoći)	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
4. Ustajanje sa stolice bez rukohvata (bez pomoći)	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
5. Ustajanje s poda iz ležećeg položaja	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
6. Stajanje bez potpore kroz 10 minuta i bez osjećaja neudobnosti	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
7. Uspinjanje po 12-15 stuba bez držanja za rukohvat ili druge pomoći	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
8. Gledanje preko ramena bez okretanja trupa	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
9. Obavljanje fizički zahtjevnih aktivnosti (npr. gimnastika, rad u vrtu, šport)	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće
10. Obavljanje svakodnevnih aktivnosti u kući ili na poslu u punom obimu	_____ mm
bez poteškoća	nemoguće

BASFI - rezultat: _____
(zbrojiti sve vrijednosti i podijeliti s 10)

DAI) s drugim valjanim mjerama, upotrebljeni su sljedeći parametri: pokretljivost kralježnice u sagitalnoj ravnini, indeks disanja, sedimentacija eritrocita, vrijednost serumskog C-reaktivnog proteina, jačina boli (na horizontalnoj VAS) i bolesnikova globalna ocjena (na horizontalnoj VAS).

Indeks sagitalne gibljivosti vratne, prsne i slabinske kralježnice predstavlja zbroj razlika između neutralnog položaja i antefleksije (inklinacije) i neutralnog položaja i retrofleksije (reklinacije) u pojedinom segmentu kralježnice, mjereno savitljivom centimetarskom vrpcom (u cm). Mjerenje se radilo u stojećem položaju pacijenta. Ispitivač je na pacijentu označio tri točke: vanjsku zatiljnu izbočinu

(protuberantia occipitalis externa - POE), trnasti nastavak VII. vratnog kralješka (vertebra prominens) i trnasti nastavak V. slabinskog kralješka. U cilju utvrđivanja pokretljivosti vratne kralježnice mjerena je udaljenost između POE i vertebre prominens, za torakalnu kralježnicu udaljenost između vertebre prominens i 30 cm kaudalno, a za mjerenje pokretljivosti slabinske kralježnice udaljenost između trnastog nastavka V. slabinskog kralježnice i 10 cm kranijalno (26).

Indeks disanja je, također, mjereno u stojećem položaju. Radi se o razlici opsega prsnog koša kod maksimalnog udisaja i maksimalnog izdisaja (u cm), mjenog savitljivom centimetarskom vrpcom (postavljenom u području mamila u muškaraca odnosno nešto iznad mamila u žena) (27).

Za sve pacijete su natašte uzeti uzorci krvi i standardnim metodama učinjena su laboratorijska mjerenja sedimentacije eritrocita/sat (SE) (prema Westergreenu) i C-reaktivnog proteina (ELISA).


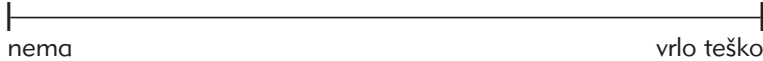
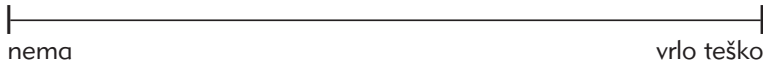
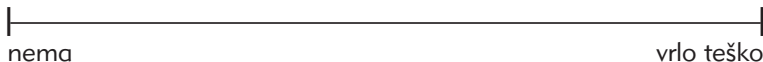

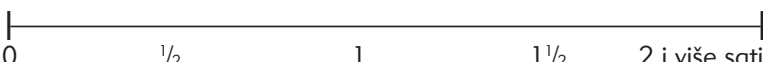
Demografski podaci, podaci o trajanju bolesti (dobiveni iz povijesti bolesti i direktnim intervjuom), podaci o fizikalnom pregledu i laboratorijski podaci upisani su u upitnik od strane stručnjaka s iskustvom u kli-

Rezultati

Nije bilo značajnijih poteškoća u ispunjavanju upitnika. Vrijednosti BASFI-ja i BASDAI-ja kao i de-

Slika 2. BASDAI
Figure 2. BASDAI

Označi na dužini udaljenost od lijevog kraja dužine (u mm)
Pitanja se odnose na prethodnih tjedan dana

1. Kako biste opisali razinu umora/malaksalosti?

2. Kako biste opisali sveukupnu bol u vratu, križima ili kukovima?

3. Kako biste opisali sveukupnu bol/otekline u ostalim zglobovima?

4. Kako biste opisali tegobe na bilo kojem mjestu osjetljivom na dodir ili pritisak?

5. Kako biste opisali sveukupne tegobe koje osjećate otkako ste se probudili?

6. Koliko traje jutarnja zakočenost nakon buđenja?


BASDAI - rezultat: _____
(zbrojiti 5. i 6. pitanje i podijeliti s 2, a taj rezultat dodati rezultatima pitanja 1.-4. te podijeliti s 5)

ničkim istraživanjima (SG, FG). Ispunjavanje upitnika i sve mjere su učinjene između 10-13 sati.

Statistička analiza

Kategoričke varijable su prikazane kao frekvencije (brojevi ili postoci), a kontinuirane varijable kao srednja vrijednost i standardna devijacija.

Kako je analiza distribucija pokazala da ni BASFI niti BASDAI nisu normalno distribuirani za test-retest pouzdanost, unutarnju konzistenciju i vanjsku valjanost, (testiranje očekivanih povezanosti upitnika BASFI, BASDAI s drugim mjerama) korišten je Spearmanov rho koeficijent korelacije. Koeficijent korelacije od 0,85 ili viši je potreban za zadovoljavajući stupanj pogreške mjerenja.

Stupanj značajnosti je određen na razini $p=0,05$. Podaci su uneseni u tablicu MS Excel programa, dok je statistička analiza učinjena uporabom programa SPSS za Windowse, verzija 13.0.

Dio istraživanja (sve osim retestiranja) bio je odrađen u sklopu druge studije za koju postoji odobrenje bolničkog etičkog povjerenstva, za ponovno ispunjanje oba upitnika nije traženo odobrenje etičkog povjerenstva.

skriptivni podaci odgovarajućih grupa pacijenata za indekse sagitalne gibljivosti kralježnice (vratni, prsni,

Tablica 1. BASFI (bazični i nakon 24 sata), indeksi sagitalne gibljivosti kralježnice, indeks disanja, jačina boli, globalna ocjena od strane bolesnika, SE i CRP (N=52)
 Table 1. BASFI (basic and after 24 hours), indices of the sagittal spine flexibility, breathing index, intensity of pain, patient's global assessment, SE and CRP (N=52)

Varijabla	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost
BASFI (0-100)	48,91	26,59	0,0	100,0
BASFI - nakon 24 sata (0-100)	49,26	25,06	0,0	100,0
ISG - vratna kralježnica (cm)	5,72	2,53	0,0	11,0
ISG - prsna kralježnica (cm)	1,91	1,36	0,0	5,0
ISG - slabinska kralježnica (cm)	3,63	2,05	0,0	8,1
Indeks disanja (u cm)	3,38	1,81	0,0	6,9
Jačina boli	38,33	19,91	3,0	80,0
Globalna pacijentova ocjena (0-100)	41,04	23,62	0,0	93,0
SE (mm/h)	18,09	18,78	3,0	118,0
CRP (g/L)	11,86	19,16	0,0	103,0

ISG - indeks sagitalne gibljivosti

Tablica 2. BASDAI (bazični i nakon 24 sata), indeksi sagitalne gibljivosti kralježnice, indeks disanja, jačina boli, globalna ocjena od strane bolesnika, SE i CRP (N=48)
 Table 2. BASDAI (basic and after 24 hours), indices of the sagittal spine flexibility, breathing index, intensity of pain, patient's global assessment, SE and CRP (N=48)

Varijabla	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost
BASDAI (0-100)	54,58	23,06	4,4	93,2
BASDAI - nakon 24 sata (0-100)	53,24	21,93	4,5	96,0
ISG - vratna kralježnica (cm)	5,93	2,41	0,5	11,0
ISG - prsna kralježnica (cm)	1,98	1,36	0,0	5,0
ISG - slabinska kralježnica (cm)	3,73	2,09	0,0	8,1
Indeks disanja (u cm)	3,44	1,82	0,0	6,9
Jačina boli	38,6	19,19	3,0	80,0
Globalna pacijentova ocjena (0-100)	41,54	22,89	0,0	93,0
SE (mm/h)	16,0	11,47	3,0	49,0
CRP (g/L)	11,2	18,82	0,0	103,0

ISG - indeks sagitalne gibljivosti

Tablica 3. Test-retest pouzdanost za BASFI (N=52) i BASDAI (N=48)
 Table 3. Test-retest reliability for BASFI (N=52) and BASDAI (N=48)

Varijabla		BASFI	BASFI nakon 24 sata	BASDAI	BASDAI nakon 24 sata
BASFI	Koeficijent korelacije	1,000	0,961 ¹	0,621 ¹	0,630 ¹
	P vrijednost		0,000	0,000	0,000
BASFI nakon 24 sata	Koeficijent korelacije	0,961 ¹	1,000	0,565 ¹	0,605 ¹
	P vrijednost	0,000		0,000	0,000
BASDAI	Koeficijent korelacije	0,621 ¹	0,565 ¹	1,000	0,959 ¹
	P vrijednost	0,000	0,000		0,000
BASDAI nakon 24 sata	Koeficijent korelacije	0,630 ¹	0,605 ¹	0,959 ¹	1,000
	P vrijednost	0,000	0,000	0,000	

¹ - korelacija je značajna na razini 0,01

slabinski segment), indeks disanja, jačinu boli, globalnu ocjenu od strane bolesnika, SE i CRP prikazani su u tablicama 1 i 2.

Test-retest pouzdanost

Podaci ukazuju da je koeficijent stabilnosti za BASFI vrlo visok ($r=0,961$; $p<0,01$), a isto dobivamo i

za BASDAI ($r=0,959$; $p<0,01$). Indeks stabilnosti je u oba slučaja 0,98 (tablica 3.).

Ako za BASFI i BASDAI promotrimo odgovore prvog i ponovnog ispunjavanja vidljivo je da je koeficijent korelacije odgovora za pojedina pitanja vrlo visok, pri čemu je njegova najniža vrijednost za BASFI

bila 0,923 (pitanje br. 6), a za BASDAI 0,881 (pitanje br. 2) (tablice 4 i 5).

Unutarnja konzistencija

Vrijednosti koeficijenta korelacije za pojedine čestice BASFI upitnika su se kretale od niskih npr. 0,217 (pitanja 4 i 10) u drugom mjeranju do visokih npr. 0,782 (pitanja 8 i 9) u prvom mjeranju. Za BASDAI je nalaz vrlo sličan i kreće se od 0,257 (pitanja 3 i 6) u drugom mjeranju do 0,873 (pitanje 4 i ukupno) u prvom mjeranju (tablice 6,7,8 i 9).

Vanjska valjanost

Rezultati prikazani na tablici 10 ukazuju na očekivanu negativnu, za većinu mjera statistički značajnu korelaciju vrijednosti BASFI i BASDAI s mjerama pokretljivosti kralježnice i s indeksom disanja.

Rasprava

Važno je moći usporediti rezultate kliničkih studija bolesnika s AS-om, a isto tako moći koristiti lokalne inačice međunarodno priznatih indeksa u kliničkoj praksi. U ovom radu našli smo dobru pouzdanost i valjanost hrvatske inačice Bath funkcijskog indeksa za ankilozantni spondilitis (BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) u bolesnika s AS-om.

U AS-u je smanjena pokretljivost kralježnice ali i drugih zglobova što dovodi do smanjenja funkcionalne sposobnosti. Osim kliničkih znakova i simptoma bolesti i radioloških promjena smanjenje funkcije i aktivnost bolesti su prepoznati kao važan element u monitoriranju bolesnika s AS-om (28). ASAS radna grupa je preporučila primjenu BASFI i BASDAI kao ocjenu mjera ishoda bolesnika s AS-om koji sudjeluju u kliničkim studijama (9). Dokazano je da BASFI i BASDAI pokazuju bolji odgovor na samo-prepoznavajuće promjene zdravlja u odnosu na druge mjere aktivnosti bolesti i funkcije (29-32). To je razlog da smo se odlučili za testiranje hrvatskih inačica tih upitnika funkcije i aktivnosti bolesti u AS-u.

BASFI je tako strukturiran da se prvih 8 pitanja odnosi na funkcio-

Tablica 4. Korelacija rezultata odgovora za pojedina pitanja prvog BASFI i ponovljenog BASFI (nakon 24 sata) (N=52)
Table 4. Correlation of the response results of certain questions in first BASFI and repeated BASFI (after 24 hours) (N=52)

Varijabla	BASF1_1	BASF1_2	BASF1_3	BASF1_4	BASF1_5	BASF1_6	BASF1_7	BASF1_8	BASF1_9	BASF1_10
Koeficijent korelacije	0,940 ¹	0,631 ¹	0,372 ¹	0,580 ¹	0,591 ¹	0,383 ¹	0,552 ¹	0,592 ¹	0,468 ¹	0,360 ⁵
P vrijednost	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000	0,006	0,000	0,000	0,001	0,010
Koeficijent korelacije	0,644 ¹	0,965 ¹	0,459 ¹	0,432 ¹	0,435 ¹	0,290 ⁵	0,466 ¹	0,487 ¹	0,442 ¹	0,377 ¹
P vrijednost	0,000	0,000	0,001	0,002	0,002	0,041	0,001	0,000	0,001	0,007
Koeficijent korelacije	0,336 ⁵	0,378 ¹	0,965 ¹	0,355 ⁵	0,344 ⁵	0,219	0,567 ¹	0,487 ¹	0,559 ¹	0,564 ¹
P vrijednost	0,017	0,007	0,000	0,011	0,014	0,126	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,583 ¹	0,427 ¹	0,390 ¹	0,941 ¹	0,749 ¹	0,265	0,615 ¹	0,350 ⁵	0,409 ¹	0,264
P vrijednost	0,000	0,002	0,005	0,000	0,000	0,063	0,000	0,013	0,003	0,064
Koeficijent korelacije	0,637 ¹	0,423 ¹	0,360 ⁵	0,706 ¹	0,944 ¹	0,370 ¹	0,646 ¹	0,502 ¹	0,569 ¹	0,385 ¹
P vrijednost	0,000	0,002	0,010	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000	0,000	0,006
Koeficijent korelacije	0,306 ⁵	0,294 ⁵	0,309 ⁵	0,318 ⁵	0,373 ¹	0,923 ¹	0,558 ¹	0,312 ⁵	0,476 ¹	0,422 ¹
P vrijednost	0,030	0,038	0,029	0,024	0,008	0,000	0,000	0,027	0,000	0,002
Koeficijent korelacije	0,513 ¹	0,420 ¹	0,510 ¹	0,633 ¹	0,644 ¹	0,558 ¹	0,958 ¹	0,547 ¹	0,606 ¹	0,395 ¹
P vrijednost	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004
Koeficijent korelacije	0,505 ¹	0,457 ¹	0,488 ¹	0,319 ⁵	0,439 ¹	0,308 ⁵	0,544 ¹	0,943 ¹	0,701 ¹	0,494 ¹
P vrijednost	0,000	0,001	0,000	0,024	0,001	0,030	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,404 ¹	0,397 ¹	0,517 ¹	0,381 ¹	0,550 ¹	0,441 ¹	0,636 ¹	0,736 ¹	0,962 ¹	0,626 ¹
P vrijednost	0,004	0,004	0,000	0,006	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,325 ⁵	0,292 ⁵	0,591 ¹	0,172	0,280 ⁵	0,360 ⁵	0,389 ¹	0,479 ¹	0,602 ¹	0,956 ¹
P vrijednost	0,021	0,039	0,000	0,231	0,049	0,010	0,005	0,000	0,000	0,000

¹ - korelacija je značajna na razini 0,01 ⁵ - korelacija je značajna na razini 0,05

Tablica 5. Korelacija rezultata odgovora za pojedina pitanja prvog BASDAI i ponovljenog BASDAI (nakon 24 sata) (N=48)
 Table 5. Correlation of the response results of certain questions in first BASDAI and repeated BASDAI (after 24 hours) (N=48)

Varijabla		BASDAI1_1	BASDAI1_2	BASDAI1_3	BASDAI1_4	BASDAI1_5	BASDAI1_6
BASDAI2_1	Koeficijent korelacije	0,968 ¹	0,410 ¹	0,329 ⁵	0,556 ¹	0,677 ¹	0,366 ⁵
	P vrijednost	0,000	0,004	0,023	0,000	0,000	0,011
BASDAI2_2	Koeficijent korelacije	0,302 ⁵	0,881 ¹	0,346 ⁵	0,325 ⁵	0,327 ⁵	0,237
	P vrijednost	0,037	0,000	0,016	0,024	0,023	0,105
BASDAI2_3	Koeficijent korelacije	0,386 ¹	0,388 ¹	0,956 ¹	0,742 ¹	0,590 ¹	0,684 ¹
	P vrijednost	0,007	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_4	Koeficijent korelacije	0,568 ¹	0,297 ⁵	0,671 ¹	0,945 ¹	0,689 ¹	0,528 ¹
	P vrijednost	0,000	0,041	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_5	Koeficijent korelacije	0,651 ¹	0,398 ¹	0,548 ¹	0,712 ¹	0,922 ¹	0,664 ¹
	P vrijednost	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_6	Koeficijent korelacije	0,333 ⁵	0,245	0,631 ¹	0,562 ¹	0,640 ¹	0,930 ¹
	P vrijednost	0,021	0,093	0,000	0,000	0,000	0,000

1 - korelacija je značajna na razini 0,01

5 - korelacija je značajna na razini 0,05

nalnu anatomiju, a zadnja 2 pitanja na globalnu ocjenu bolesnikovih funkcionalnih sposobnosti nošenja sa svakodnevnim životom. Pitanja se odnose na bolesnikovo funkcioniranje unatrag mjesec dana. Ispunjavanje upitnika traje oko 1 minute, a viša vrijednost rezultata upućuje na veći funkcionalni deficit. BASFI upitnik je validiran na uzorku od 163 bolesnika, pokazao se dovoljno osjetljivim za promjene funkcionalnog statusa u roku od 3 tjedna, a rezultati imaju normalnu distribuciju. U usporedbi bolesnika s visokom i niskom aktivnosti bolesti, njegova senzitivnost je 94%, a specifičnost 87% (33). Loši funkcionalni ishod u AS-u je povezan s odgođenim postavljanjem dijagnoze, dužinom trajanja onesposobljenosti i dobi nastupa simptoma (34). Osim toga, visoka vrijednost BASFI vrijednosti važan je prediktor radne nesposobnosti, ali i lošijeg učinka bioloških lijekova (35). Poznato je da je osjetljivost upitnika s više mogućih odgovora niža, dok je njihova stabilnost nešto viša, nego u slučajevima kontinuiranih ljestvica (36,37). Za razliku od BASFI gdje se koristi VAS, Dougados-ov funkcionalni indeks, koji je kasnije razvijen u Spondylitis Functional Indeks (SFI), ima 20 pitanja s rasponom odgovora na svako pitanje od 0-2 (38). Pitanja nisu dovoljno specifična, postoje poteškoće za osobe bez obrazovanja, nema normalnu distribuciju rezultata, a nije dokazana niti njegova osjetljivost za kratkoročne promjene (30). Osim toga, BASFI je pokazao distribuciju od 95%, a Dougadosov indeks od 65% ukupnog raspona odgovora. Dakle, VAS pokriva veći raspon mogućih odgovora, bolji je reprezentant ispitivane populacije i bolje odgovara na primijenjenu terapiju (10).

BASDAI indeks, koji je prvotno validiran na kohorti od 473 bolesnika s AS-om, ima dobru pouzdanost i valjanost kao i mjerna svojstva, te je osjetljiv na promjene kod liječenja (39). Niskom vrijednosti se smatra ona do 30, dok je viša vrijednost 40 i više. Nađeno je da su vrijednosti BASDAI indeksa više u bolesnika s afek-

cijom perifernih zglobova u odnosu na one samo s aksijalnom bolesti (40). U studiji Haywooda i sur. BASDAI je pokazao dobar stupanj odgovora glede samo-ocjene poboljšanja i pogoršanja kako AS-a tako i općeg zdravlja (41). Glede longitudinalnih praćenja jedna studija u kojoj su promatrane varijacije BASDAI indeksa u bolesnika s AS-om nije pokazala značajnu progresiju vrijednosti kroz 5 godina (prosječna promjena=0,87, p=0,71). U 25 od 225 bolesnika s AS-om uključenih u SMART kohortu u Bathu (Velika Britanija), a koji su procijenjeni u najmanje 3 vremenske točke, 67% je imalo BASDAI vrijednost višu od 4 (0-10), što je ostalo visoko tijekom vremena (42).

U prijevodu originalnih engleskih inačica BASFI i BASDAI sudjelovali su profesionalni vrsni poznavatelji engleskog jezika, a pomoć su imali od strane liječnika-stručnjaka za to područje. Nismo primijetili bitne poteškoće u razumijevanju pitanja hrvatske inačice BASFI i BASDAI, iako su postojale stanovite poteškoće u razumijevanju koncepta VAS, a napose kod starijih osoba i onih nižeg obrazovanja, što je ponekad zahtijevalo objašnjenje ispitivača. Nakon toga nije bilo poteškoća u odgovoru na pitanje. Jedna od mogućnosti otklanjanja navedenog problema je pretvaranje linearne VAS bez oznaka u ordinalnu (numeričku) ljestvicu, što je predloženo u njemačkoj, španjolskoj i danskoj inačici upitnika (43,15,14). Štoviše, Van Tubergen i sur. nisu našli značajnu razliku u ponovljivosti i odgovorima između numeričke ljestvice i VAS u Bath upitnicima za AS (44).

Vrijednosti BASFI i BASDAI indeksa (BASFI 48,91±26,59; BASDAI 54,58±23,06) ukazuju da se u našem uzorku ispitanika s AS-om radi o bolesnicima sa srednjim do relativno visokim stupnjem funkcijske onesposobljenosti i aktivnosti bolesti. Slični rezultati su bili i u većini inačica upitnika na drugim jezicima prilikom njihove evaluacije (18-21, 45). Stoga držimo da su vri-

jednosti u našoj skupini bolesnika predstavljaju tipičnog pacijenta u Hrvatskoj koji boluje od ankilozantnog spondilitisa. Izuzetak su visoke vrijednosti za BASFI i BASDAI zabilježene u kohorti konsektivnih pacijenata iz Egipta prilikom prilagodbe upitnika na arapski (46), dok neki autori u sličnim radovima nisu uopće predložili ukupne rezultate za BASFI i BASDAI (14).

U našoj kohorti raspon odgovora za BASFI je (uključivo sva pitanja) obuhvatio cijeli raspon odgovora (0-100 - 100%), što je više nego u originalnoj engleskoj inačici (95%), a poglavito u odnosu na neke druge inačice. Na primjer u finskoj verziji ona je bila 90% (18), u kineskoj verziji 88% (45), turskoj inačici 79% (21), u švedskoj inačici 83% (19), a u arapskoj inačici svega 47% (46).

Na vrijednosti BASFI i BASDAI zasigurno utječe način regrutiranja bolesnika, a u našoj grupi radilo se o pacijentima prema redosljedu dolaska na Klinik. Većinom su to bili hospitalizirani bolesnici, dakle oni s težim oblikom bolesti. Stoga je ta činjenica, također, mogla utjecati na vrijednosti BASFI i BASDAI i glavni su razlozi u tumačenju stanovitih razlika prema nekim drugim sličnim studijama, a moglo je imati utjecaj i na neke druge parametre (npr. indekse sagitalne gibljivosti, indeks disanja). Vrijednosti indeksa sagitalne gibljivosti i indeksa disanja su bile sukladne populaciji s AS-om, a jačina boli (oko 38 na ljestvici 0-100) i globalna pacijentova ocjena (oko 42 na ljestvici 0-100) su relativno niske, što se može protumačiti da se radi o pacijentima koji imaju dugogodišnju bolest (oko 22 godine), te su se na nju navikli, pa su navedene mjere ocjene inferiorne u odnosu na složene indeks kakvi su upravo BASFI i BASDAI. Hidding i sur. su pokazali da bolesnici s AS-om svoju onesposobljenost rangiraju niže u odnosu na ispitivača (37). Vrijednosti SE su bile na gornjoj granici normale, dok nešto povišena vrijednost CRP može ukazivati da je, možda, on bolji pokazatelj upale, iako to treba u studijama dokazati.

Tablica 6. Unutarnja konzistencija za BASFI - prvo mjerenje
Table 6. Internal consistency for BASFI - first measurement

Varijabla	BASFI_1	BASFI_2	BASFI_3	BASFI_4	BASFI_5	BASFI_6	BASFI_7	BASFI_8	BASFI_9	BASFI_10
Koeficijent korelacije	1,000	0,667 ¹	0,420 ¹	0,656 ¹	0,681 ¹	0,396 ¹	0,574 ¹	0,574 ¹	0,482 ¹	0,404 ¹
P vrijednost		0,000	0,002	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,004
Koeficijent korelacije	0,667 ¹	1,000	0,431 ¹	0,439 ¹	0,466 ¹	0,359 ⁵	0,482 ¹	0,506 ¹	0,468 ¹	0,343 ⁵
P vrijednost		0,000	0,002	0,001	0,001	0,010	0,000	0,000	0,001	0,015
Koeficijent korelacije	0,420 ⁵	0,431 ¹	1,000	0,405 ¹	0,398 ¹	0,241	0,581 ¹	0,508 ¹	0,560 ¹	0,610 ¹
P vrijednost		0,002	0,002	0,004	0,004	0,092	,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,656 ¹	0,439 ¹	0,405 ¹	1,000	0,757 ¹	0,308 ⁵	0,648 ¹	0,398 ¹	0,433 ¹	0,250
P vrijednost		0,001	0,004	0,000	0,000	0,030	,000	0,004	0,002	0,080
Koeficijent korelacije	0,681 ¹	0,466 ¹	0,398 ⁵	0,757 ¹	1,000	0,410 ¹	0,683 ¹	0,481 ¹	0,601 ¹	0,384 ¹
P vrijednost		0,001	0,004	0,000	0,000	0,003	,000	0,000	,000	0,006
Koeficijent korelacije	0,396 ¹	0,359 ⁵	0,241	0,308 ⁵	0,410 ¹	1,000	0,557 ¹	0,356 ⁵	0,467 ¹	0,394 ¹
P vrijednost		0,010	0,092	0,030	0,003	0,000	0,000	0,011	0,001	0,005
Koeficijent korelacije	0,574 ¹	0,482 ¹	0,581 ¹	0,648 ¹	0,683 ¹	0,557 ¹	1,000	0,593 ¹	0,659 ¹	0,449 ¹
P vrijednost		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	,000	0,001
Koeficijent korelacije	0,574 ¹	0,506 ¹	0,508 ¹	0,398 ¹	0,481 ¹	0,356 ⁵	0,593 ¹	1,000	0,782 ¹	0,527 ¹
P vrijednost		0,000	0,000	0,004	0,000	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,482 ¹	0,468 ¹	0,560 ¹	0,433 ¹	0,601 ¹	0,467 ¹	0,659 ¹	0,782 ¹	1,000	0,660 ¹
P vrijednost		0,001	0,000	0,002	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,404 ¹	0,343 ⁵	0,610 ¹	0,250	0,384 ¹	0,394 ¹	0,449 ¹	0,527 ¹	0,660 ¹	1,000
P vrijednost		0,004	0,015	0,080	0,006	0,005	0,001	0,000	0,000	0,000

¹ - korelacija je značajna na razini 0,01 ⁵ - korelacija je značajna na razini 0,05

Tablica 7. Unutarnja konzistencija za BASFI - drugo mjerenje
Table 7. Internal consistency for BASFI - second measurement

Varijabla	BASFI2_1	BASFI2_2	BASFI2_3	BASFI2_4	BASFI2_5	BASFI2_6	BASFI2_7	BASFI2_8	BASFI2_9	BASFI2_10
Koeficijent korelacije	1,000	0,651 ¹	0,349 ⁵	0,545 ¹	0,612 ¹	0,366 ¹	0,540 ¹	0,579 ¹	0,454 ¹	0,321 ⁵
P vrijednost		0,000	0,013	0,000	0,000	0,009	0,000	0,000	0,001	0,023
Koeficijent korelacije	0,651 ¹	1,000	0,430 ¹	0,458 ¹	0,439 ¹	0,293 ⁵	0,429 ¹	0,483 ¹	0,409 ¹	0,351 ⁵
P vrijednost	0,000	0,000	0,002	0,001	0,001	0,039	0,002	0,000	0,003	0,013
Koeficijent korelacije	0,349 ⁵	0,430 ¹	1,000	0,382 ⁵	0,347 ⁵	0,351 ⁵	0,537 ¹	0,507 ¹	0,559 ¹	0,564 ¹
P vrijednost	0,013	0,002	0,000	0,006	0,014	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,545 ¹	0,458 ¹	0,382 ⁵	1,000	0,739 ¹	0,326 ⁵	0,639 ¹	0,309 ⁵	0,388 ¹	0,217
P vrijednost	0,000	0,001	0,006	0,000	0,000	0,021	0,000	0,029	0,005	0,130
Koeficijent korelacije	0,612 ¹	0,439 ¹	0,347 ⁵	0,739 ¹	1,000	0,388 ¹	0,643 ¹	0,509 ¹	0,554 ¹	0,302 ⁵
P vrijednost	0,000	0,001	0,014	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,033
Koeficijent korelacije	0,366 ¹	0,293 ⁵	0,351 ⁵	0,326 ⁵	0,388 ¹	1,000	0,620 ¹	0,337 ⁵	0,514 ¹	0,429 ¹
P vrijednost	0,009	0,039	0,012	0,021	0,005	0,000	0,000	0,017	0,001	0,002
Koeficijent korelacije	0,540 ¹	0,429 ¹	0,537 ¹	0,639 ¹	0,643 ¹	0,620 ¹	1,000	0,528 ¹	0,626 ¹	0,367 ¹
P vrijednost	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009
Koeficijent korelacije	0,579 ¹	0,483 ¹	0,507 ¹	0,309 ⁵	0,509 ¹	0,337 ⁵	0,528 ¹	1,000	0,695 ¹	0,494 ¹
P vrijednost	0,000	0,000	0,000	0,029	0,000	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,454 ¹	0,409 ¹	0,559 ¹	0,388 ¹	0,554 ¹	0,514 ¹	0,626 ¹	0,695 ¹	1,000	0,590 ¹
P vrijednost	0,001	0,003	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Koeficijent korelacije	0,321 ⁵	0,351 ⁵	0,564 ¹	0,217	0,302 ⁵	0,429 ¹	0,367 ¹	0,494 ¹	0,590 ¹	1,000
P vrijednost	0,023	0,013	0,000	0,130	0,033	0,002	0,009	0,000	0,000	0,000

¹ - korelacija je značajna na razini 0,01 ⁵ - korelacija je značajna na razini 0,05

Vrlo visoki stupanj ukupne test-retest pouzdanost (nakon 24 sata) u našem istraživanju je usporediv ili čak viši u odnosu na većinu drugih studija, u kojima su vrijednosti korelacije za BASFI ili BASDAI bile između 0,68 do 0,96(14-16,1,45,46), s iznimkom evaluacije finske inačice u bolesnika sa spondiloartropatijama gdje su vrijednosti bile još više nego u našoj grupi pacijenata(18).

Visoki koeficijenti korelacije za pojedina pitanja u BASFI i BASDAI ukazuju na više nego zadovoljavajuću test-retest pouzdanost. Unutarnja konzistencija među odgovorima na različita pitanja je bila širokog raspona i za bazično ispunjavanje upitnika kretala se u BASFI od 0,250 (ustajanje sa stolice bez rukohvata i obavljanje svakodnevnih aktivnosti u kući ili na poslu u punom obimu) do 0,782 (gledanje preko ramena bez okretanja trupa i obavljanje fizički zahtjevnih aktivnosti), a u BASDAI od 0,326 (opis boli u vratu, križima ili kukovima i trajanje jutarnja zakočenost nakon buđenja) do 0,879 (opis tegobe na bilo kojem mjestu osjetljivom na dodir ili pritisak i ukupna vrijednost). Sličan raspon vrijednosti je nađen i u drugim radovima. U švedskoj inačici BASFI kretala se od 0,10 (stajanje bez potpore i gledanje preko ramena) do 0,77 (obuvanje čarapa i pretklon) (19), a u BASDAI od 0,34 (opis težine umora/malaksalosti i opis tegobe na bilo kojem mjestu osjetljivom na dodir ili pritisak) do 0,83 (opis boli u vratu, križima ili kukovima i ukupna vrijednost) (20). Mora se imati na umu da visoka korelacija među različitim pitanjima može ukazivati na preklapanje i određeni stupanj suviška pitanja samog upitnika, u koju analizu se u ovom radu nismo upuštali.

Korelacija između BASFI i BASDAI je u našem uzorku u prvom ispunjavanju upitnika bila 0,621, a kod ponovljenog testiranja 0,630. Slična korelacija je nađena i u evaluaciji drugih inačica BASFI i BASDAI. Tako je na primjer u finskoj inačici ta korelacija bila 0,76 (18), u švedskoj inačici 0,68 (19), u arapskoj inačici 0,60 (46), dok je u kineskoj inačici bila 0,58 (45).

Tablica 8. Unutarnja konzistencija za BASDAI - prvo mjerenje
Table 8. Internal consistency for BASDAI - first measurement

Varijabla	BASDAI1_1	BASDAI1_2	BASDAI1_3	BASDAI1_4	BASDAI1_5	BASDAI1_6	BASDAI1_UKUPNO
BASDAI1_1	1,000	0,397 ¹	0,367 ⁵	0,585 ¹	0,664 ¹	0,403 ¹	0,718 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost		0,005	0,010	0,000	0,000	0,004	0,000
BASDAI1_2	0,397 ¹	1,000	0,403 ⁵	0,332 ⁵	0,395 ⁵	0,326 ⁵	0,607 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,005		0,005	0,021	0,005	0,024	0,000
BASDAI1_3	0,367 ⁵	0,403 ¹	1,000	0,734 ¹	0,531 ¹	0,671 ¹	0,819 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,010	0,005		0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI1_4	0,585 ¹	0,332 ⁵	0,734 ¹	1,000	0,690 ¹	0,582 ¹	0,873 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,021	0,000		0,000	0,000	0,000
BASDAI1_5	0,664 ¹	0,395 ¹	0,531 ¹	0,690 ¹	1,000	0,686 ¹	0,790 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI1_6	0,403 ¹	0,326 ⁵	0,671 ¹	0,582 ¹	0,686 ¹	1,000	0,745 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,004	0,024	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI1_UKUPNO	0,718 ¹	0,607 ¹	0,819 ¹	0,879 ¹	0,790 ¹	0,745 ¹	1,000
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

1 - korelacija je značajna na razini 0,01 5 - korelacija je značajna na razini 0,05

Tablica 9. Unutarnja konzistencija za BASDAI - drugo mjerenje
Table 9. Internal consistency for BASDAI - second measurement

Varijabla	BASDAI2_1	BASDAI2_2	BASDAI2_3	BASDAI2_4	BASDAI2_5	BASDAI2_6	BASDAI2_UKUPNO
BASDAI2_1	1,000	0,325 ⁵	0,369 ¹	0,576 ¹	0,673 ¹	0,314 ⁵	0,725 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost		0,024	0,010	0,000	0,000	0,030	0,000
BASDAI2_2	0,325 ⁵	1,000	0,372 ¹	0,306 ⁵	0,366 ⁵	0,257	0,544 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,024		0,009	0,034	0,011	0,078	0,000
BASDAI2_3	0,369 ¹	0,372 ¹	1,000	0,694 ¹	0,607 ¹	0,670 ¹	0,819 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,010	0,009		0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_4	0,576 ¹	0,306 ⁵	0,694 ¹	1,000	0,737 ¹	0,569 ¹	0,871 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,034	0,000		0,000	0,000	0,000
BASDAI2_5	0,673 ¹	0,366 ¹	0,607 ¹	0,737 ¹	1,000	0,655 ¹	0,855 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_6	0,314 ⁵	0,257	0,670 ¹	0,569 ¹	0,655 ¹	1,000	0,694 ¹
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,030	0,078	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
BASDAI2_UKUPNO	0,725 ¹	0,544 ¹	0,819 ¹	0,871 ¹	0,855 ¹	0,694 ¹	1,000
Koeficijent korelacije							
P vrijednost	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

1 - korelacija je značajna na razini 0,01 5 - korelacija je značajna na razini 0,05

Problem vanjske valjanosti za BASFI i BASDAI je nepostojanje "zlatnog standarda", pa kako pitanja sa-

državaju neke subjektivne mjere teško je odrediti mjere li one stvarnu, odnosno objektivnu onesposobljenost od-

Tablica 10. Vanjska (kongruentna) valjanost BASFI i BASDAI upitnika
Table 10. External (congruent) validity of BASFI and BASDAI questionnaires

Varijabla		BASFI (N=52)	BASDAI (N=48)
Indeks sagitalne gibljivosti vratne kralježnice (u cm)	Koeficijent korelacije	-0,512 ¹	-0,473 ¹
	P vrijednost	0,000	0,001
Indeks sagitalne gibljivosti prsne kralježnice (u cm)	Koeficijent korelacije	-0,438 ¹	-0,368 ⁵
	P vrijednost	0,000	0,011
Indeks sagitalne gibljivosti slabinske kralježnice (u cm)	Koeficijent korelacije	-0,392 ¹	-0,128
	P vrijednost	0,000	0,397
Indeks disanja (u cm)	Koeficijent korelacije	-0,429 ¹	-0,322 ⁵
	P vrijednost	0,000	0,031
Jačina boli (VAS 0-100)	Koeficijent korelacije	0,240 ⁵	0,380 ¹
	P vrijednost	0,032	0,008
Pacijentova globalna ocjena (VAS 0-100)	Koeficijent korelacije	0,192	0,337 ⁵
	P vrijednost	0,087	0,019
SE (mm/h)	Koeficijent korelacije	0,148	0,029
	P vrijednost	0,208	0,856
SE u dvije kategorije (normalno/patološki) (mm/h)	Koeficijent korelacije	0,194	0,138
	P vrijednost	0,098	0,385
CRP u serumu (g/L)	Koeficijent korelacije	0,060	0,010
	P vrijednost	0,619	0,949
CRP u dvije kategorije (normalno/patološki) (g/L)	Koeficijent korelacije	0,005	-0,141
	P vrijednost	0,964	0,378

1 - korelacija je značajna na razini 0,01

5 - korelacija je značajna na razini 0,05

nosno aktivnost bolesti. Stoga je u radu korištena kongruentna valjanost u usporedbi s mjerama koje su nam dostupne. Uz negativnu korelaciju BASFI s indeksom sagitalne gibljivosti i s indeksom disanja, vrijednost BASDAI je korelirala s jačinom boli, dok, očekivano, nije bilo povezanosti s laboratorijskim upalnim parametrima (SE, CRP). Korelacija funkcijskog status mjerenog BASFI i mjera pokretljivosti je u različitim studijama bila različita. Tako je u švedskoj i turskoj inačici ona bila slaba (19,21), dok je u finskoj inačici bila izražena (18). Mora se imati na umu da je pokazano da je mjerenje pokretljivosti u bolesnika sa spondiloartropatijama ponekad neprecizno te da mogu postojati značajne razlike između ispitivača (47). Recentna studija je ukazala da je fizička funkcija u AS-u nezavisno određena s aktivnošću bolesti i radiografskim promjenama (48). Postoji mogućnost da promjene raspoloženja utječu na stupanj boli, onesposobljenosti i drugih mjera, što nije evaluirano u ovom istraživanju. Naime, vrijednosti Nottingham Health Profile (NHP) za emocionalnu reakciju, stupanj energije, socijalnu izolaciju i spavanje, kao surogati općeg raspoloženja, su pokazali stanovitu, iako ne i vrlo jaku korelaciju s Bath indeksima za AS (14). U studiji evaluacije švedske inačice BASFI, kao i u radu u kojem je ispitivana relativna važnost spinalne pokretljivosti i pokretljivosti prsnog koša nađena je slaba korelacija BASFI s mjerama pokretljivosti (19,49). Postoji potreba za mjerenjem i ocjenom na različitim

razinama, a u skladu s Međunarodnom klasifikacijom funkcioniranja i zdravlja (ICF) (50).

Osjetljivost na promjenu je vrlo važno obilježje funkcijskih indeksa. Originalna engleska inačica BASDAI indeksa je pokazala tu osjetljivost, s 16%-tnim poboljšanjem vrijednosti u hospitaliziranih pacijenata nakon 3 tjedna liječenja (11). U švedskoj inačici BASDAI, je pokazao osjetljivost na promjenu kod intenzivne stacionarne rehabilitacije, iako nije bilo značajne promjene uz terapijske vježbe provedene ambulantno, 2 puta tjedno (20). Mora se imati na umu da stupanj promjene funkcijskog statusa ovisi o bazičnom stupnju onesposobljenosti.

Ima nekoliko ograničenja našeg rada. Osim relativno malog broja bolesnika što može utjecati na statističku snagu studije, u ovom radu nismo promatrali osjetljivost hrvatske inačice BASFI i BASDAI indeksa na primjenu terapije. Eventualni prigovor da se test-retest pouzdanost mogla provesti nakon nešto duže stanke (npr. 1- 3 mjeseca) može se pobiti činjenicom da se radi o bolestima u kojih za to razdoblje može doći do poboljšanja ili pogoršanja, što može utjecati na ocjenu pouzdanosti upitnika. Podaci su dobiveni iz uzorka pacijenata iz jednog centra. Međutim, kako je oko 1/3 bolesnika bila s prebivalištem izvan grada Zagreba i Zagrebačke županije, nema razloga vjerovati da bi rezultat glede toga bio drukčiji da j bilo uključeno više centara iz Hrvatske. Za ocjenu laboratorijskih parametara upal-

ne aktivnosti (SE i CRP) korišten je samo jedan uzorak krvi, ali već je ranije naglašeno da navedeni parametri

ne koreliraju dobro s aktivnošću bolesti niti s funkcijskim statusom bolesnika s AS-om.

Zaključak

Hrvatska inačica Bath funkcijskog indeksa za ankilozantni spondilitis (BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) u bolesnika s AS-om je zadržala osnovna obilježja originalne

engleske inačice, pokazavši dobru pouzdanost i valjanost. Stoga se hrvatske inačice tih upitnika mogu koristiti za ocjenu funkcijskog statusa i aktivnosti bolesti u bolesnika s AS-om.

Zahvala

Autori rada zahvaljuju profesorici Antoniji Bezić-Redovniković i profesorici Marini Grubišić na pri-

jevodima i pomoći u oblikovanju hrvatskih inačica upitnika.

Literatura

1. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:551-79.

2. Boonen A, Chorus A, Midema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden. Employment, work disability and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:353-8.

3. Grazio S, Jajić Z, Nemčić T, Jajić I. Radna sposobnost u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam* 1997;45:1-5.

4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl III):iii8-iii18.

5. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E. i sur. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.

6. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 2004;97:350-3.

7. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.

8. Calin A. Can we define the outcome of ankylosing spondylitis and the effect of physiotherapy management. *J Rheumatol* 1994;21:184-5.

9. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khann MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24:2225-9.

10. Calin A, Garrett S, Whitelock H. i sur. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.

11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status

in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.

12. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, Sieper J. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany.] (članak na njemačkom) *Z Rheumatol* 2003 Jun;62(3):264-73.

13. Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P. i sur. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1954-8.

14. Pedersen OB, Hansen GO, Svendsen AJ, Ejstrup L, Junker P. Adaptation of the Bath measures on disease activity and function in ankylosing spondylitis into Danish. *Scand J Rheumatol* 2007;36:22-7.

15. Cardiel MH, Londono JD, Gutierrez E, Pacheco-Tena C, Vasquez-Mellado J, Burgos-Vargas R. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks (BASDAI), and the Dougados Functional Indeks (DFI) in Spanish speaking population with spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:451-8.

16. Salaffi F, Stancati A, Silvestri A, Carotti M, Grassi W. [Validation of the Italian versions of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (BASFI) and the Dougados Functional Indeks (DFI) in the patients with ankylosing spondylitis] (članak na talijanskom) *Reumatismo* 2005;57:161-73.

17. Chatzitheodorou D, Kabitsis C, Papadopoulos NG, Galanopoulou V. Evaluation of the Greek version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability, validity, and factor analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:571-6.

18. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautianen H, Kauppi M. Evaluation of the Finnish versions of the functional indices BASFI and DFI in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:464-9.

19. Cronstedt H, Waldner A, Stenstrom CH. The Swedish version of the Bath ankylosing spondylitis fun-

ctional index. Reliability and validity. *Scand J Rheumatol* 1999;28 Suppl 111:1-8.

20. Waldner A, Cronstedt H, Stenstrom CH. The Swedish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. Reliability and validity. *Scand J Rheumatol* 1999;28 Suppl 111:10-6.

21. Yanık B, Kurtais Gursel Y, Kutlay S, Ay S, Halil Elhan A. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7.

22. Goksel Karatepe A, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:612-8.

23. Poddubnyĭ DA, Rebrov AP, Morova OL. [Russian versions of disease activity and functional condition evaluation scale in patients with Bekhterev's disease.] (članak na ruskom) *Klin Med (Moskva)* 2007;85:40-5.

24. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

25. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross cultural adaptation of health related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1417-32.

26. Durrig T. The index of sagittal flexibility of the spinal column. *Arch Interam Rheumatol* 1965;8(3):188-196.

27. McRae R. *Clinical Orthopedic Examination*. 2. izdanje. Edinburgh-London-Melbourne-New York: Churchill Livingstone 1983:89.

28. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessment in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:951-4.

29. Jones SD, Calin A, Steiner A. An update of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional Indices (BASDAI, BASFI): excellent Cronbach's alpha scores. *J Rheumatol* 1996;23:407.

30. Rouf J, Sangha G, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:1959-63.

31. Spoorenberg A, van der Heijde D, De Klerk E i sur. Ankylosing Spondylitis Functional Index and Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:961-5.

32. Eyres S, Tennant A, Kay L, Waxman R, Helliwell PS. Measuring disability in ankylosing spondylitis: comparison of Bath Ankylosing Spondylitis Funcio-

nal Index with revised Leeds Disability Questionnaire. *J Rheumatol* 2002;29:979-86.

33. Brandt J, Khariousov A, Listing J i sur. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.

34. Khan MA. Update on spondyloarthritis. *Intern Med* 2002;136:896-907.

35. Davis JC, Van der Heijde DM, Dougados M i sur. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005;32:1751-4.

36. Bakker C, Boers M, van der Linden S. Measures to assess ankylosing spondylitis: taxonomy, review and recommendations. *J Rheumatol* 1993;20:1724-30.

37. Hidding A, van Santen M, De Klerk E, Gielen X, Boers M. Comparison between self-reported measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:818-23.

38. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:302-7.

39. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:878-82.

40. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A i sur. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004;51:154-9.

41. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatol* 2002;41:1295-302.

42. Stone MA, Sengupta R, Gordon D, Pomeroy E, Mogg R, Keat A. Longitudinal analyses of disease outcomes in ankylosing spondylitis yield insight into the natural history of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (Suppl II):S410.

43. Ruof J, Sangha O, Stucki G. Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (BASFI) and Dougados Functional Indeks (D-FI). *Z Rheumatol* 1999;58:218-25.

44. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L. The use of numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis specific questionnaires. *Arthritis Care Res* 2002;47:242-8.

45. Wei C-CJ, Wong R-H, Huang J-H i sur. Evaluation of internal consistency and re-test reliability of Bath ankylosing spondylitis indices in a large cohort of

adult and juvenile spondylitis patients in Taiwan. *Clin Rheumatol* 2007;26:1685-91.

46. El Miedany Y, Youssef S, Mehanna A, Shebrya N, Abu Gamra S, El Gaafary M. Defining disease status in ankylosing spondylitis: validation and cross-cultural adaptation of the Arabic Bath Ankylosing spondylitis Functional Indeks (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks (BASDAI), and the Bath Ankylosing Spondylitis Global score (BASG). *Clin Rheumatol* 2008;27:605-12.

47. Heikkilä S, Viitanen J, Kautiainen H. i sur. Sensitivity to change of mobility tests; effects of short-term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip and shoulder measurements in spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1252-6.

48. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863-7.

49. Viitanen JV, Kautiainen H, Suni J, Kokko ML, Lehtinen K. The relative value of spinal and thoracic mobility measurements in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1995;24:94-7.

50. Boonen A, Braun J, van der Horst-Bruinsma I E i sur. The ASAS/WHO ICF Core Sets for Ankylosing Spondylitis: how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* Epub 11. ožujka 2009.

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina
Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

THE EFFECTS OF COMBINED THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE ACUTE PHASE REACTANTS

UČINCI KOMBINIRANE TERAPIJE REUMATOIDNOG ARTRITISA NA REAKTANTE AKUTNE FAZE

Sylejman Rexhepi ♦ Mjellma Rexhepi ♦ Vjollca Sahatçiu-Meka
Ejup Pllana ♦ Gani Dragusha ♦ Masar Gashi ♦ Blerta Rexhepi

Summary

The paper presents the results of studies of acute phase reactants in the 60 treated patients with rheumatoid arthritis. Patients were divided into two groups, depending on the applied treatment: group I (n=30) was treated with methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine, and group II (n=30) with metho-

trexate. The results of our study shows that there is a statistically significant reduction in the value of acute phase reactants and clinical parameters after treatment in both investigated groups of patients, and also a significant statistical difference between the first and second group of treated patients.

Keywords

rheumatoid arthritis, combined therapy, acute phase reactants

Sažetak

U radu su prikazani rezultati ispitivanja reaktanta akutne faze u 60 liječenih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine, ovisno o primijenjenoj terapiji: I. skupina (n=30) je liječena metotreksatom, sulfasalazinom i hidroksiklorokinom, a II. skupina (n=30) metotreksa-

tom. Rezultati našega istraživanja pokazuju da postoji statistički značajno smanjenje vrijednosti reaktanta akutne faze i kliničkih parametara nakon liječenja u obje ispitivane skupine bolesnika, a također i značajna statistička razlika između prve i druge skupine liječenih bolesnika.

Ključne riječi

reumatoidni arthritis, kombinirana terapija, reaktanti akutne faze

Introduction

In clinical practice, the most common laboratory testing is erythrocytes sedimentation rate (ESR) according to Westergreen. In rheumatic inflammatory diseases, ESR can be accelerated, which indicates the degree of inflammation. In these diseases, the measurement of ESR helps to monitor the activity of disease and therapeutic response. ESR can be accelerated in elderly, by anemia and hypercholesterolemia, in pregnancy and in kidney chronic failure. ESR can increase as a result of growing of fibrinogen and gamma-globulins. According to the current opinions, it the value for the first hour of measure is enough (1).

CRP increases 10-1000 times in the first 5-10 hours and it is presented as response in bacterial processes and in autoimmune diseases. Measurement of CRP concentration serves to monitor the activity of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Fibrinogen is a weaker reactant during the acute phase; 24-48 hours after the necrosis of tissue its levels raise 2-3 times.

In the acute phase of rheumatoid arthritis (RA), all inflammatory parameters are positive. In the assessment of disease activity and monitoring of the disease it is sufficient to measure ESR, the concentration of CRP and fibrinogen.

prof.dr.sc. Sylejman Rexhepi
Kodra e Diellit ♦ Rr. II ♦ Lamela 11/9 ♦ 10000 Prishtina ♦ Kosovo
phone: +381 38 557227 ♦ mobile: +377 44 145864

Disease-modifying antirheumatic drug (DMARDs) belong to the category of anti-rheumatics used in early stage of disease, which slow the progress of the disease and prevent injuries and disabilities by achieving normalization of optimal function of joints. DMARDs, including injectible and oral form of gold therapy, hydroxychloroquine sulphasalazine and methotrexate, have visible effects. Normalization of ESR and CRP in most of the patients is presented after 14 days, with disease remission after 1-2 months (44%), and complete improvement (in 45% of researched cases) (1). Treatment can start in the early phase and dosage should be individualized in accordance with the patient's tolerance and therapeutic response. Recently, methotrexate combined with sulphasalazine and hydroxychloroquine has shown to be more effective compared to the methotrexate therapy alone.

Objective of study

The aim of the study was evaluation of the action of combined therapy in reactants in the acute phase and clinical symptoms in patients with rheumatoid arthritis. Hence, the purpose of study was the evaluation of drugs

Material and methods

In this study, in the Clinical Rheumatologic Department, in group I 30 patients were investigated (24 women and 6 men) with rheumatoid arthritis, with age of 23-72 (average age 46) treated with the onset therapy (MTX); in group II 30 patients (23 women and 7 men) with age 21 to 69 (average age 45) that were treated with triple therapy (MTX, SSZ, HCQ).

Patients involved in the study were part of the first and second functional phase according to Steinbrocker, revised by ACR - American College of Rheumatology's (1991) (3). Similarly, the majority of patients were in the first and second anatomic phase of radiological changes.

To all patients treated with DMARDs, conforming to the recommendations of the ACR (4), we conducted pre-therapeutic laboratory evaluation of the following parameters: rheumatoid factor, the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, red blood cell formula, enzymes and urine analysis. From the data of patient's history, we have excluded the possibility of giving this medication to patients with any form of previous hepatitis. In the pre-therapeutic period, we did not have clinical indication for conducting of chest X-ray and lung functional tests.

Results

In table 1, we have presented gender structure of patients in group I and II of the research study. In the overall structure of the cases involved in the research, in the group I there were more females than males (80% vs. 20%), and in group II more males than females (77% vs. 23%), which is a statistically significant ($p < 0.003$).

Mechanism of DMARDs is unknown. Various authors have attempted to explain the results obtained through the elimination of immunocompetence lymphocytes (1). Thus, immunosuppression, as a result of the action of cytostatics, is clarified by inhibition of the responsible cell and humoral immunity. During the application of DMARDs, authors noticed the reduction of ESR, CRP, fibrinogen, as well as rheumatoid factor titer in serum, while the antiphlogystic action explains inhibition with the creation of inflammatory mediators (2). The best results are achieved if the usual dose is given. There are numerous side effects more frequent in the gastrointestinal system, alopecia, hemorrhagic cystitis, stomatitis, bacterial and mycosis infections, leucopenia, thrombocytopenia, while later side effects include hepatitis, azo- or oligospermia, fibrosis of the ovaries and malignant diseases (2).

action that modifies disease (DMARDs) on reactants in the acute phase: ESR, CRP and fibrinogen, while clinical parameters were followed by the number of swollen joints and the number of sensitive joints in palpation.

We have done further monitoring through laboratory tests, performed every 14 days. At this stage, we incorporated the tests: hematological analysis (erythrocytes, leukocytes, platelets), biochemical analysis (liver analysis and enzymes), urine analysis and functional lung tests every month.

ESR, CRP and fibrinogen were tested at the beginning and at the end of treatment. For evaluation of the therapeutic effects subjective and objective parameters were used (average value of morning stiffness, grip of hands, and intensity of pain and average value of swelling). We used methodology of descriptive phase according to Likert for assessment of pain (5).

We have done statistical analysis of the results we obtained through the structure indicators and estimates of arithmetic averages. We have identified homogeneity set of statistics on the basis of these statistical parameters: the variation interval, standard deviation and coefficient variation. We tested with the T-test of arithmetic averages for small dependent samples to find the difference between arithmetic average, and we tested with the χ^2 -test for no parametric data. All results obtained are presented in form of table.

The average age of patients in the group I was 42.90 years old, while in group II 47.20 years old.

With the purpose of justifying the therapeutic effect of DMARDs, we followed subjective and objective parameters and laboratory analysis (SE, PCR, and fibrinogen) before and after the treatment, as presented in table 2.

Table 1. Gender structure of patients in group I and II
 Tablica 1. Podjela bolesnika po spolu unutar skupina I i II

Gender	Group I		Group II	
	No.	%	No.	%
Male	6	20	7	23
Female	24	80	23	77
Total	30	100	30	100

p<0.003

Table 2. Average values of objective and subjective parameters
 Tablica 2. Prosječne vrijednosti objektivnih i subjektivnih parametara

No.	Parameters	Before treatment		After treatment		T-test
		I	II	I	II	
1	Morning stiffness (min)	68	72	26	19	p<0.01
2	Grip of hands (mm)	67	64	84	94	p<0.01
3	Swollen in PIP joints (mm)	70	68	64	61	p<0.01
4	ERS	33	38	19	14	p<0.01
5	CRP	24	30	12	6	p<0.01
6	Fibrinogen	6.3	6.0	5.0	4.5	p<0.03

Table 3. Structure of patients with rheumatoid arthritis according to pain intensity according to the descriptive phase of Likert
 Tablica 3. Podjela bolesnika s reumatoidnim artritisom prema intenzitetu boli prema deskriptivnoj fazi Likerta

Pain Modality	Code	Before treatment		After treatment	
		I	II	I	II
Without pain	0	0	0	8	12
Light pain	1	15	10	13	12
Medium pain	2	11	15	6	6
Sever pain	3	4	5	3	0
Extreme pain	4	0	0	0	0
Total		30	30	30	30

Table 4. Frequency of side effects in application of DMARDs (MTX, SSZ, HCQ)
 Tablica 4. Učestalost nuspojava u primjeni DMARD-a (MTX, SSZ, HCQ)

Side effects	Group I		Group II	
	No	%	No	%
Leucopenia	2	10	3	15
Thrombocytopenia	1	5	1	5
Proteinuria	1	5	1	5
Pruritus	1	5	1	5
GI disorders (nausea, eructation, epigastric pain)	2	10	2	10
With manifestations of side effects - subtotal	7	35	7	35
Without manifestation of side effects	13	65	11	55
Total	20	100	20	100

Average value of morning stiffness for all patients was 68 to 72 minutes at the beginning of treatment. The average value morning stiffness at the end of treatment was 26 to 19 minutes. In testing average values, we found difference with important statistical significance, respective to the duration of morning stiffness between the two

groups before and after treatment (p<0.01). Therefore, therapy with DMARDs has good effects, and triple therapy has very good therapeutic effect on the reducing the length of morning stiffness.

The average value of grip of the hands to the patients of two groups before treatment was 67 to 64 mm, while after the treatment was 84 to 94 mm. In testing the average values of this parameter before and after treat-

ment, we also found significant statistical difference (p<0.01). Triple therapy had much better therapeutic effect in terms of increasing the grip of hands after treatment, compared to the onset therapy.

Average value of swollen proximal interphalangeal joints also has improved. At the beginning of treatment the average was 70 to 68 mm, and at the end of treatment, the average was 64 to 61 mm. By testing the average values swollen in proximal interphalangeal joints before and after treatment we found significant statistical difference (p<0.01) and with very good therapeutic effect of the triple therapy, in terms of reducing the swollen in PIF joints (table 2).

The average value of ESR before treatment was 33 versus 38, and after treatment was 19 versus 14. In testing

average values, we found significant statistical difference regarding erythrocytes sedimentation rates values before and after treatment (p<0.01). Therapy with MTHX, CHQ and SSZ, in significant way, has improved ESR. The average value of PCR before treatment was 24 vs. 30, and after treatment was 12 versus 6. In testing average val-

ues, we found significant statistical difference between PCR values before and after treatment ($p < 0.001$). Treatment with combined therapy has significantly improved the PCR values in both groups, with a significant difference between group I and II ($p < 0.001$).

The average value of fibrinogen before treatment was 6.3 to 5.0, and after treatment was 6.0 to 4.5. In testing average values, we found significant statistical difference in the values of fibrinogen before and after treatment ($p < 0.03$), and also combined therapy has improved fibrinogen values in the two investigated groups.

The intensity of pain during treatment changed. Before treatment, all patients had light pain in the joints.

Discussion

Of the total number of 60 patients in both groups, in Group I were 24 females and 6 males, while in group II were 23 females and 7 males. This gender structure is consistent with other authors, who also found similar data, because as it is known, the disease attacks more women than men (6).

Improvement of subjective and objective parameters: the morning stiffness (before treatment 69.5 minutes to 69.5 minutes, while after treatment 26 minutes to 21); grip of the hands (67 to 62, while after treatment 85 to 92), and the intensity of pain, which after treatment was reduced gradually (only two patients had severe pain, pain was eliminated in five patients, while the pain was greatly reduced to others), and other data is consistent with

Conclusions

Therapy combined with DMARDs (MTX, SSZ, and HCQ) is preferable to the patients with rheumatoid arthritis.

General doses of MTX of 15 mg/weekly, SSZ 2-3 grams and HCQ from 400 mg give high improvements in subjective and objective parameters. Early inflamma-

Literature

1. Dürriegl T. Famakoterapija reumatoidnog artritisa. *Medica Jadertina* 1986;16(suppl):63-9.
2. Izairi R. Principet bashkëkohore të mjekimit të artritit reumatoid. *Praxis Medica* 1987.
3. Hochberg MC, Chane RW, Dwosh I, Lindsay S, PinCUS T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;25:498-502.
4. Kremer JM, Alercon GS, Lightfoot RW. Jr. et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
5. Bellamy N. Pain measurement. In: *Musculoskeletal clinical metrology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1993:65-76.

(15 vs. 10), medium (11 vs. 15) and severe (4 vs. 5).

After treatment, dose of onset and triple therapy is reduced gradually. After therapeutic treatment, pain as a symptom was eliminated in 8 to 12 patients. Severe pain have persistent (3 vs. 0), while larger structure consisting patients with light pain (13 vs. 12 cases) and medium pain with the same number (with 6 cases) (table 3).

Side effects after taking DMARDs manifested only in 7 to 9 cases, of which leucopenia and gastrointestinal disorders, were more frequent (2 to 3 cases) than nausea, eructation and epigastric pain, while one in one case we observed thrombocytopenia, proteinuria and pruritus (table 4).

the data of other authors, who also after treatment with DMARDs, not in large doses, have achieved high results in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (7,8). Parameters that have shown greatest improvement to our patients were grip of hands and morning stiffness, while swollen PIF joints has shown less improvement.

Also, the average reduction in erythrocytes sedimentations rate, PCR and fibrinogen before and after treatment were statistically significant, and the results are consistent with the data of other authors. In our study, side effects were diverse from thrombocytopenia, leucopenia, pruritus, as well as gastrointestinal side effects. These results are consistent with findings of side effects even in the work of other authors (9,10,11).

tory reactants (ESR, CRP and fibrinogen) have improved after the application of DMARDs. Gastrointestinal side effects, leucopenia, thrombocytopenia had transitory character, disappearing after temporary termination of methotrexate. DMARDs (MTX, SSZ, HCQ) were not stopped to any patient due to toxic action.

6. Jajić I. *Klinička reumatologija*. Zagreb: Medicinska knjiga. 1995:10-137.
7. Konečni J. *Klinička reumatologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga. 1984:153-268.
8. Mc Carty DJ. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1985:785-97.
9. Rexhepi S. *Veçoritë e artritit reumatoid në pleqëri*. Disertacion. Prishtinë: Universiteti i Prishtinës, 1997:34-53.
10. Persellin RH. Treatment in Rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, red. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:643-59.
11. Verhoeven A.C. Boers M., Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systemic review. *Br J Rheumat* 1998;37:6129.

¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
 Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
²Služba radiologije ♦ Opća bolnica Šibenik ♦ Stjepana Radića 83 ♦ 22000 Šibenik

RADIOLOŠKE METODE U OSLIKAVANJU REUMATSKIH BOLESNIKA DIAGNOSTIC IMAGING IN ASSESSMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Igor Borić¹ ♦ Matej Mustapić¹ ♦ Dijana Podoreški¹ ♦ Jakša Škugor²

Sažetak

Reumatske bolesti predstavljaju jedan od najčešćih zdravstvenih problema zbog kojeg bolesnici posjećuju liječnika. Ta činjenica nameće potrebu za objektiviziranjem kliničkih simptoma i jasnim prikazivanjem patomorfoloških promjena prvenstveno zbog izbora najučinkovitijeg načina liječenja.

Čitav niz dijagnostičkih radioloških metoda oslikavanja stoji nam danas na raspolaganju: konvencionalna radiografija, konvencionalna mijelografija, kompjutorizirana tomografija (CT), mijelografija kompjutoriziranom tomografijom (CT), magnetska rezonancija (MR), artrografija MR-om ili CT-om, spinalna angiografija, ul-

trasonografija, te scintigrafija, odnosno udružene radiološke metode i scintigrafske metode (PET-CT). Svaka od navedenih metoda ima svoju važnost, odnosno ima svoje prednosti i ograničenja. Ponekad jedna metoda isključuje drugu, a često se i nadopunjuju u postavljanju konačne dijagnoze.

Za pravilan odabir radiološke metode oslikavanja koja će nam dati najpotpuniji uvid u problematiku, potrebno je dobro poznavanje njihovih mogućnosti, jasan klinički upit i prvenstveno, dobra suradnja kliničara i radiologa koji bi trebali biti nosioci dijagnostičkog tima koji postavlja indikaciju za radiološku pretragu.

Ključne riječi

zglobovi, kralježnica, reumatske bolesti, radiologija koštano-zglobnog sustava, MR, CT, ultrazvuk

Summary

Rheumatic diseases represent one of the most common health problems for which patients visit the doctor. This fact imposes the need for verification of clinical symptoms and clear presentation of pathomorphology changes primarily because of the best methods of treatment selection. A wide range of diagnostic imaging modalities are available today: conventional radiography, conventional myelography, computed tomography (CT), CT myelography, magnetic resonance imaging (MRI), MR or CT arthrography, spinal cord angiography, ultrasound and scintigraphy, and combined radiological methods and scintigraphy

(PET-CT). Each of the above methods has its own importance, advantages and limitations. Sometimes a method excludes the other, and often support each another in setting the final diagnosis.

For the proper choice of radiological imaging methods that will give us insight into the problem, a good knowledge of their capabilities, and a clear clinical inquiry are necessary. But most of all, good cooperation of clinicians and radiologists who should be diagnostic team responsible for that sets the indication for radiological examination is essential.

Keywords

joints, spine, rheumatic diseases, musculoskeletal imaging, MRI, CT, sonography

Uvod

Reumatske bolesti predstavljaju jedan od najčešćih zdravstvenih problema zbog kojeg bolesnici posjećuju liječnika. Ta činjenica nameće potrebu za objektiviziranjem

kliničkih simptoma, odnosno za jasnim prikazivanjem patomorfoloških promjena prvenstveno zbog izbora najučinkovitijeg načina liječenja. Radiološka dijagnostika u većini

prim.mr.sc. Igor Borić, dr.med.
 Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju ♦ Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
 e-mail: igor.boric1@zg.t-com.hr

slučajeva može zadovoljiti takve zahtjeve, a radiološke metode oslikavanja omogućuju, ne samo dijagnosticiranje bo-

lesti ili patološkog stanja, već i praćenje uspješnosti liječenja odnosno otkrivanje eventualnih komplikacija liječenja.

Metode radiološkog oslikavanja reumatskih bolesnika

Uz nezaobilazni klinički pregled, dijagnosticiranje reumatskih bolesti temelji se na radiološkoj obradi. Čitav niz dijagnostičkih radioloških metoda oslikavanja stoji nam danas na raspolaganju: konvencionalna radiografija, konvencionalna mijelografija, kompjutorizirana tomografija (CT), mijelografija kompjutoriziranom tomografijom (CT), magnetska rezonancija (MR), artrografija MR-om ili CT-om, spinalna angiografija, ultrasonografija, te scintigrafija, odnosno udružene radiološke metode i scintigrafske metode (PET-CT). Svaka od na-

vedenih metoda ima svoju važnost, odnosno ima svoje prednosti i ograničenja. Ponekad jedna metoda isključuje drugu, a često se i nadopunjuju u postavljanju konačne dijagnoze (1).

Za pravilan odabir radiološke metode oslikavanja koja će nam dati najpotpuniji uvid u problematiku, potrebno je dobro poznavanje njihovih mogućnosti, jasan klinički upit i prvenstveno, dobra suradnja kliničara i radiologa koji bi trebali biti nosioci dijagnostičkog tima koji postavlja indicaciju za radiološku pretragu.

Konvencionalna radiografija

Konvencionalna radiografija najdostupnija je radiološka metoda. Idealna je za prikaz koštanih struktura, no nedostatak joj je loš prikaz mekih tkiva. Također se, na snimci konvencionalne radiografije prekriva (superponira) slika svih anatomskih struktura koje se nalaze između rendgenske cijevi i filma, a što otežava analizu pojedinih struktura. Uobičajeno se snimaju rendgenogrami željenog dijela tijela u dvije projekcije (standardne snimke). Ukoliko pato-anatomska struktura zahtjeva potpuniji prikaz mogu se dodatno učiniti rendgenogrami u različitim projekcijama i namještajima bolesnika kao što su: funkcijske snimke kralježnice, kose snimke kralježnice za prikaz malih zglobova ili intervertebralnih otvora, ciljane snimke pojedine kosti i druge specijalne snimke. Pri snimanju se primjenjuju sve mjere zaštite od zračenja s ciljem upotrebe što manje doze zračenja u postizanju što kvalitetnije rendgenske snimke (1,2).

Pri jednoj rendgenskoj snimci kostiju, pacijent je izložen zračenju od približno 0,001 mSv. Godišnja doza zračenja iz okoline (sunce, različite radioaktivne tvari u zemlji i drugo), a kojoj smo svi izloženi iznosi oko 3 mSv. Dakle, efektivna doza zračenja koju tijelo primi prilikom jednog snimanja kosti jednaka je dozi zračenja koju tijelo primi iz okoline tijekom jednog dana. Pri rtg. snimci kralježnice ekvivalentna doza zračenja je 1,5 mSv, a što odgovara dozi zračenja koju tijelo primi iz okoline kroz 6 mjeseci (3).

Analizom rendgenograma dobiti ćemo uvid u morfologiju, koštanu strukturu, a donekle i mineralizaciju kosti. Temeljem toga, razlikovati ćemo prirodene i stečene anomalije i deformacije, prekid koštanog kontinuiteta i pomak dijelova kosti kod traume, patološku koštanu pregradnju u obliku osteolize i osteoplazije kod upalnih ili tumorskih bolesti, erozivne promjene zglobnih tijela kod upale, te reaktivne koštane promjene kostiju i zglobova kod degenerativnih stanja. Na rendgenogramu također možemo otkriti kalcifikate u mekim tkivima (1).

Konkretno, kod upalnih reumatskih bolesti konvencionalnim rentgenogramom otkrivamo postojanje periartikularne osteopenije, erozija zglobnih tijela, periosteoze i osteofita, cističnih zona degeneracije, otoka periartikularnog mekog tkiva ali i procjenjujemo širinu zglobnih prostora, te mineralizaciju kostiju (slike 1 i 2). Obzirom na raspodjelu i izgled spomenutih promjena po zglobnim etažama, a koja je specifična za pojedine bolesti, možemo se analizom rendgenograma s velikom sigurnošću približiti dijagnozi: kod reumatoidnog artritisa promjene zahvaćaju radiokarpalne, karpalne, karpometakarpalne, metakarpofalangealne zglobove i prokeimalne interfalangealne zglobove, gotovo nikad distalne interfalangealne zglobove, za razliku od psorijatičnog artritisa koji zahvaća distalne interfalangealne zglobove ili zglobove svih etaža jednog prsta. Osteoartritis zahvaća I. karpometakarpalni zglob, metakarpofalangealne zglobove II i III prsta, te proksimalne i distalne interfalangealne zglobove. Kod reumatoidnog artritisa imamo fenomen "minus tkiva" - odnosno erozija, a kod psorijatičnog artritisa i osteoartritisa fenomen "plus tkiva" - periosteoze i osteofita.

Radiografija je pogodna za primjenu različitih klasifikacija u procjeni stanja bolesti (npr. Sharpova ili Larsenova klasifikacija reumatoidnog artritisa, New York klasifikacija sakroileitisa). Korištenja istih klasifikacija od strane kliničara i radiologa važna je zbog boljeg sporazumijevanja i veće koristi za pacijenta. Neke radiološke klasifikacije sastavni su dio kriterija za postavljanje dijagnoze, kao npr. prilagođena njujorška klasifikacija iz 1984. godine (modified New York classification 1984). Prema toj klasifikaciji promjene sakroilijakalnih zglobova dijele se u 5 stupnjeva: 0. stupanj: normalan nalaz; 1. stupanj: možebitne erozije; 2. stupanj: erozije sa subhondralnom sklerozom, početna koštana premoštenja, bez promjene u širini zglobnog prostora; 3. stupanj: pseudopromijenjen zglobnog prostora, erozije, sklerozacija i koštano premoštenje; 4. stupanj: ankiloza.

Promjene analizirane ovom klasifikacijom su uglavnom bilateralne i zahvaćaju prvenstveno distalne trećine sakroilijakalnih zglobova obzirom da je u tom dijelu sakroilijakalni zglob jedino pravi zglob. Reaktivna sklerozacija subhondralne kosti izraženija je na ili-jačnoj stani jer je hrskavica tog zglobnog tijela tanja i podložnija je promjenama.

Nedostatak konvencionalne radiografije je činjenica da rendgenogram može biti normalan u pacijenata s ranim stadijem upalne bolesti zglobova (1,4,5).

Kod bolesti kralježnice na rendgenogramu možemo analizirati mineralizaciju, izgled intervertebralnog prostora i trupova kralježaka, izgled malih zglobova, razlikovati osteofite od sindezmofta ili parasindezmofta, postojanje pomaka kralježaka (spondiloliza, spondilolisteza, pseudospondilolisteza) i stupnjevanje tog pomaka, te osovinu kralježnice (6-8). Na rentgenogramu najčešće analiziramo promjene vezane za degenerativnu bolest kralježnice, a to su: suženje intervertebralnog prostora; subhondralna osteohondroza (vrpčasta) pokrovnih ploha kralježaka; udubljena pokrovnih ploha kralježaka - Schmorlove hernije; novostvorena kost najčešće na rubovima pokrovnih ploha - spondilofiti; "vakuum" fenomen kao znak otpuštanja dušika zbog degeneracije diska; kalcifikacije unutar diska.

Izravna vizualizacija hernije intervertebralnog diska i korjenova živaca nije moguća konvencionalnim rendgenogramom. Stoga su metode izbora za prikaz degeneracije diska i njegove hernije MR i CT. Promjene na rendgenogramu koje upućuju na degeneraciju malih zglobova su sljedeće (7,8): suženje širine zglobnih prostora malih zglobova; subhondralna osteoskleroza; rubni osteofiti; cistične promjene u subhondralnoj kosti; deformacija zglobova; znak pseudospondilolisteze ili "prave" spondilolisteze.

Kod ankilozantnog spondilitisa na konvencionalnom rendgenogramu nalazimo sljedeće promjene: prednji spondilitis; "shiny corner" znak - upalom i entezitizom uvjetovana sklerozacija rubova trupova kralježaka; izravnjanje konkavitetu prednje konture trupa kralješka - "squaring" zbog erozija gornjeg i donjeg ruba trupova pripadajućih kralježaka; Anderssonova lezija - znak dugotrajne bolesti s defektom subhondralne kosti pokrovnih ploha trupova i reaktivnom sklerozom, te suženjem intervertebralnog prostora i zahvaćenošću više razina bez sindezmofta kod tipa A ili sa zahvaćenošću jednog diska i sindezmoftima kod tipa B; sindezmofti koji predstavljaju osifikaciju vanjskih niti anulusa fibrozusa; linearne ili kružne kalcifikacije intervertebralnog diska; ankiloza kostovertebralnih zglobova; znak "tračnica": na anteroposteriornom rentgenogramu vidljive su tri uzdužne sklerotične crte koje odgovaraju osifikaciji interspinoznog i interspinalnog ligameta, te ankilozi kostovertebralnih i kostotransverzalnih zglobova; osifika-

Slika 1. Rendgenogram šake - periartikularna osteopenija zglobova svih etaža šake osim distalne interfalangealne etaže, rani znak RA

Figure 1. X-ray of the hand - periarticular osteopenia of all hand joint levels except the distal interphalangeal level, an early sign of RA



Slika 2. Rendgenogram šake - erozije glave I, II i III metakarpalne kosti, suženje širine zglobnih prostora istih zglobova uz devijacije zglobnih tijela, suženje širine zglobnih prostora radiokarpalnih i zglobova karpusa

Figure 2. X-ray of the hand - erosion on the head of the I, II and III metacarpal bone, stenosis of the articular space in the same joints with joint body deviations, stenosis of the articular space in radiocarpal and carpal joints



cija prednjeg i stražnjeg longitudinalnog ligamenta koja se javlja u kasnijem stadiju bolesti, a što oblikuje, za ankilozantni spondilitis, tipičan izgled kralježnice poput bambusovog štapa.

Promjene obično, a napose u muškaraca, imaju uzlazni tijek, odnosno najprije su vidljive na slabinskoj kralježnici ili torakolumbalnom prijelazu, a potom vremenom i na vratnom dijelu kralježnice (8).

Ranije se mijelografija, serija rendgenograma nakon primjene kontrastnog sredstva u subarahnoidalni prostor kralježnice, koristila za prikaz neuralnih struktura spinalnog kanala. Danas su konvencionalnu mijelografiju zamijenili MR ili CT-mijelografija. Indikacije za CT mijelografiju su problemi s nejasnim slučajevima suženja spinalnog kanala, postraničnih recesususa ili intervertebralnih otvora, u bolesnika kojima nije moguće učiniti MR pregled (6,8).

Kompjutorizirana tomografija

Kompjutorizirana tomografija (CT) je slikovna radiološka metoda koja daje slojevni prikaz pregledavanog dijela tijela. Za nastanak slike koristimo ionizirajuće - rendgensko zračenje. U upotrebi su danas uglavnom CT uređaji spiralne tehnologije, te multidetektorski CT uređaji koji znatno skraćuju vrijeme trajanja pregleda. Istovremeno omogućuju i bolji prikaz anatomskih struktura i patoloških promjena zbog različitih mogućnosti rekonstrukcije slike (multiplanarna rekonstrukcija, 3D rekonstrukcija). CT je pogodan za dobar prikaz koštanih struktura, slobodnih zglobnih tijela, topografski odnos koštanih i mekotkivnih struktura, ali kao ni konvencionalna radiografija nije metoda izbora za prikaz mekotkivnih struktura. Glavna zamjerka metodi kompjutorizirane tomografije je štetno ionizirajuće zračenje.

Metalna tijela ugrađena prethodnim operativnim zahvatima stvaraju artefakte pri CT pregledu i onemogućuju uspješnu analizu slike.

Indikacije je CT pregled koštano-zglobnog sustava su sva ona stanja kod kojih konvencionalnom radi-

konvencionalnu artrografiju, seriju rendgenograma nakon primjene kontrastnog sredstva izravno u zglojni prostor, danas je u prikazu unutarzglobnih struktura zamijenjena MR-om ili artrografijom na CT-u ili MR-u (1).

Nedostatak konvencionalne radiografije leži u činjenici da je zasnovana na ionizacijskom zračenju koje može biti štetno za biološka tkiva, posebno na plod u razvoju.

Stoga žene u generativnoj dobi trebaju obavijestiti radiološko osoblje o eventualno mogućoj trudnoći. Tada će se, u koliko je to moguće, rendgensko snimanje zamijeniti nekom drugom radiološkom metodom koja ne koristi ionizirajuće zračenje. Ako je rendgenska pretraga neophodna, tada će se poduzeti sve mjere da doza zračenja koju će plod primiti bude što manja (3).

Većina rtg. snimanja koštano-zglobnog sustava ne zahtijeva posebnu pripremu.

ograjfijom nismo dobili dovoljno podataka: kompleksni prijelomi kostiju i dislokacije zglobova, prikaz anomalija i deformiteta, prikaz slobodnih koštanih zglobnih tijela, bolji prostorni prikaz erozija (slika 3), osteofita i drugih promjena zglobnih tijela, te analiza kralježnice i procjena širine spinalnog kanala. U procjeni širine spinalnog kanala CT je superiorniji od konvencionalne radiografije: *relativna stenoza* spinalnog kanala postoji kada je anteroposteriorni promjer kanala iznosi 12 do 15 mm, a *apsolutna stenoza* kanala karakterizirana je anteroposteriornim promjerom od 10 mm (7).

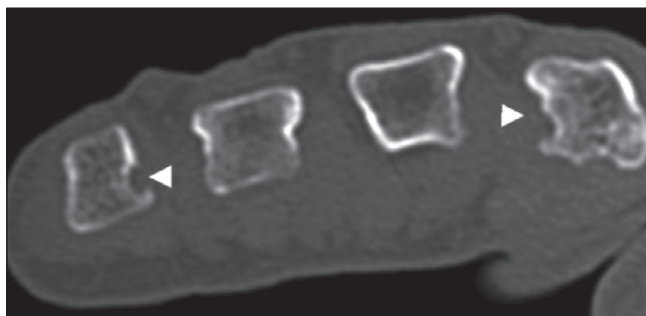
U obradi kralježnice CT prikazuje i abnormalnosti koje se često nađu u asimptomatskih pojedinaca. Slabija kontrastna rezolucija odnosno međusobno razlučivanje mekotkivnih struktura nedostatak su ove metode. CT prikazuje samo vanjsku konturu intrvertebralnog diska, a ne i njegovu strukturu što predstavlja ograničenje ove metode u obradi križobolje (1,9,10).

Obzirom na štetnost ionizirajućeg zračenja za biološka tkiva, pri CT pregledu primjenjuju se potrebne mjere zaštite od zračenja pacijenata. Pri jednom CT pregledu kostiju, pacijent je izložen zračenju od približno 0,6 mSv, odnosno pri CT pregledu kralježnice je 10 mSv. Kako je godišnja doza zračenja iz okoline (sunce, različite radioaktivne tvari u zemlji i drugo), a kojoj smo svi izloženi oko 3 mSv, efektivna doza zračenja koju tijelo primi prilikom jednog CT pregleda kostiju jednaka je dozi zračenja koju tijelo primi iz okoline tijekom 2 mjeseca, odnosno 3 godine za pregled kralježnice.

Žene u generativnoj dobi koje se upućuju na CT pregled, uvijek trebaju obavijestiti svog liječnika ili radiološko osoblje o bilo kakvoj mogućnosti trudnoće (3).

Za pojedine CT preglede primjenjuje se jedno kontrastno sredstvo koje se primjenjuje intravenski ili izravno u zglob. Zbog postojanja mogućnost od alergij-

Slika 3. Kompjutorizirana tomografija - sloj kroz glave metakarpalnih kostiju, erozije glava II i V metakarpalne kosti
Figure 3. Computed tomography - scan through the heads of metacarpal bones, erosion on the heads of II and V metacarpal bones



ske reakcije na kontrastno sredstvo, primjena istog zahtjeva oprez, a ako su dojlje primile intravensko kon-

trastno sredstvo za CT pregled trebale bi pričekati s dojenjem barem 24 sata nakon CT pregleda (11).

Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija (MR) je radiološka metoda oslikavanja koja za nastanak slike ne koristi ionizacijsko zračenje već energiju protona vodika. Nakon uvođenja CT-a u kliničku primjenu 1973. godine, MR predstavlja najveće dostignuće u dijagnostičkom prikazu struktura tijela. MR omogućava prikaz anatomskih struktura i patoloških promjena u različitim ravninama i različitim tehnikama snimanja zbog njihovog različitog kemijskog sastava. To daje mogućnost razlučivanja ne samo malenih anatomskih detalja (poput živaca) nego i međusobno sličnih patoloških supstrata, dajući nam informacije i o samom karakteru patološke tvorbe. Prednosti MR-a nad drugim radiološkim metodama oslikavanja ("imaging" metodama) koštano-zglobnog sustava su upravo: mogućnost multiplanarnog prikaza (prikaza struktura u različitim ravninama), dobar prikaz mekotivnih struktura, visoka prostorna i kontrastna razlučivost, visoka osjetljivost i specifičnost u prikazu patoloških promjena, izostanak štetnog ionizacijskog zračenja, te mogućnost funkcionalnog prikaza tkiva (12).

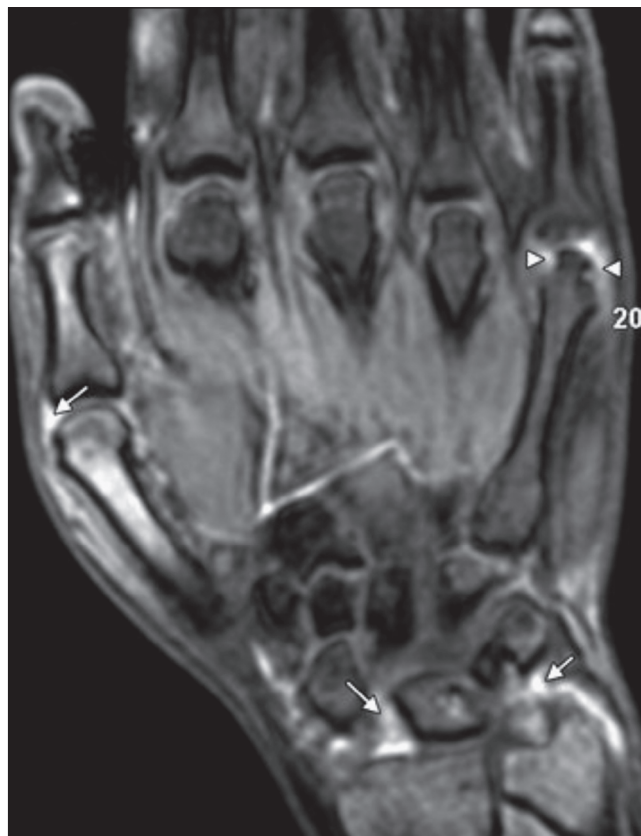
Obzirom na činjenicu da nema štetnog ionizirajućeg zračenja, indikacijsko područje MR-a izrazito je široko i obuhvaća gotovo sva patološka stanja koštano-zglobnog sustava, te kralježnice i pripadajućeg dijela živčanog sustava: razvojne anomalije, upalne bolesti, traumatska oštećenja, tumorsku patologiju, degenerativne bolesti, toksične i metaboličke bolesti, vaskularne bolesti, te praćenje postoperativnog stanja bolesnika. Pregled stanja koštano-zglobnog sustava, kralježnice i pripadajućeg dijela živčanog sustava može započeti već u intrauterinom razdoblju djetetova života, kada je otkrivanje eventualnih razvojnih anomalija izuzetno korisno.

MR pregled obuhvaća više različitih sekvencija tj. vrsta snimanja čije su skraćenice SE T1, FSE T2, STIR, GRE i druge. Snimanje se obavlja u različitim ravninama, a u interpretaciji slike koriste se termini kao što su: povišen ili snižen intenzitet signala na T1 ili T2 mjerenoj slici, kontrastom osnaženi signal, gubitak signala itd. (12-14).

Nisu svi bolesnici pogodni za pregled MR-om. Zbog sigurnosti bolesnika kontraindikacije za pregled MR-om dijele se na apsolutne i relativne. U apsolutne kontraindikacije spadaju ugrađeni elektrostimulatori srca, drugi elektronički implantati (npr. kohlearni implant) ili pacijenti s ugrađenim protezama od feromagnetnog materijala (čelik). Danas je većina osteosintetskog, endoprotetskog i materijala kopči za krvne žile, kompatibilna s MR-om, te predstavljaju relativnu kontraindikaciju za pregled. Zbog potpune sigurnosti pacijenata i osoblja koje rukovodi MR pregledom, takvi pacijen-

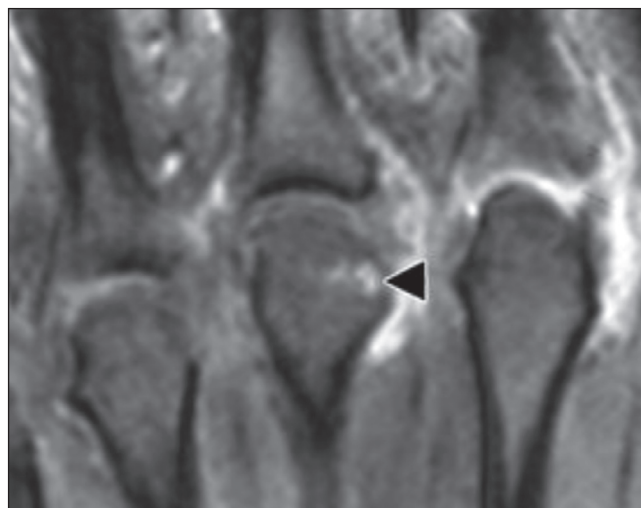
Slika 4. MR šake nakon primjene kontrastnog sredstva - sinovijalna hiperemija I i V metatarzofalangealnog zgloba uz erozije V metatarzofalangealnog zgloba

Figure 4. MRI of the hand with contrast agent - synovial hyperemia of I and V metatarsophalangeal joint with erosion on the V metatarsophalangeal joint



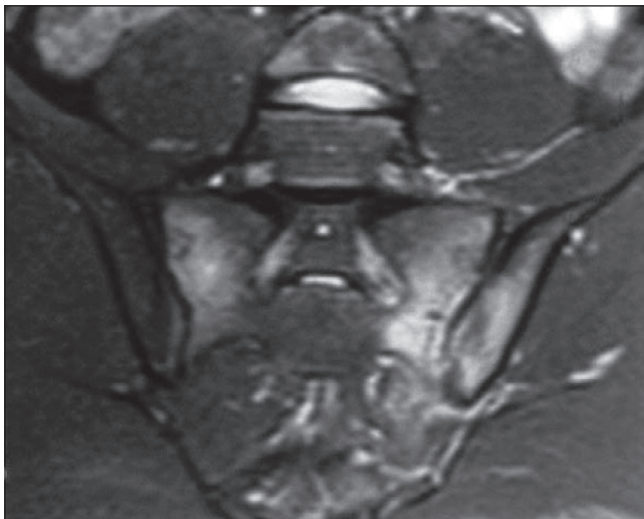
Slika 5. MR šake nakon primjene kontrastnog sredstva - sinovitis metakarpofalangealnih zglobova uz subhondralnu cistu (vrh strelice), "pre-erozija" iz koje će se razviti prava erozija

Figure 5. MRI of the hand with contrast agent - synovitis of the metacarpophalangeal joints with subchondral cyst (top of the arrow), "pre-erosion" from which real erosion will develop



ti trebaju imati pisanu potvrdu operatera o vrsti u tijelo ugrađenog materijala. Prije MR pregleda svaki pacijent se upoznaje s vrstom pregleda i daje svoj pisani pristanak za pregled. Relativnu kontraindikaciju predstavlja

Slika 6. MR sakroilijakalnih zglobova - rani bilateralni sakroileitis s edemom subhondralne kosti i erozijom proksimalnog dijela desnog sakroilijakalnog zgloba
Figure 6. MRI of sacroiliac joints - early bilateral sacroileitis with subchondral bone edema and erosion of the proximal part of the right sacroiliac joint



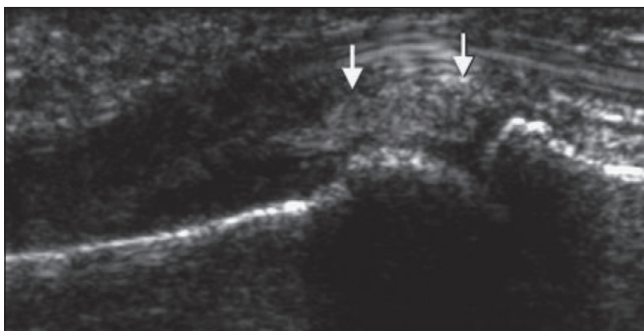
i klaustrofobija pacijenata. Pregled MR-om ne preporuča se u prvom tromjesečju trudnoće, iako nema dokaza o njenoj štetnosti u trudnoći (12-16).

Posebno mjesto zauzima MR u ranoj dijagnostici upalnih stanja zglobova, kada se ovom metodom mogu prikazati specifične promjene, posebno u početnim stadijima bolesti dok još nisu vidljive drugim radiološkim metodama, a to su edem koštane srži, sinovitis i erozije (slike 4 i 5).

Ultrasonografija

Ultrasonografija ili ultrazvučna dijagnostika (UZV) danas je široko dostupna metoda koja ne koristi ionizacijsko zračenje pa je, zbog svoje neškodljivosti, pogodna za višestruko ponavljanje pregleda. Jednostavna je za izvo-

Slika 7. UZV metakarpofalangealnog zgloba - strelice pokazuju hipertrofičnu sinoviju
Figure 7. Ultrasound of the metacarpophalangeal joint - the arrows point to the hypertrophic synovia

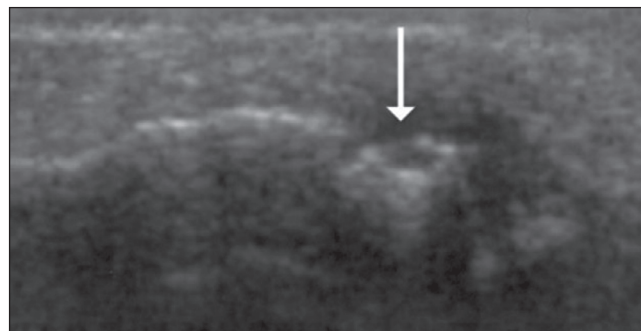


Prema literaturi, MR-om su vidljive erozije i do dvije godine prije nego što one postaju vidljive na rendgenogramu. Osim otkrivanja ranih stadija bolesti, MR daje mogućnost i razlikovanja različitih upalnih bolesti zglobova npr. u bolesnika s kliničkom slikom poliartritisa šaka i stopala: prikaz specifične distribucije sinovitisa i erozija, te upalnih promjena smještenih unutar zglobne čahure upućivati će na reumatoidni artritis, dok će postojanje periosteoze i sinovitisa distalnih interfalangealnih zglobova ili svih zglobova jednog prsta, te upalnih promjena lokaliziranih izvan zglobne čahure odgovarati psorijatičnom artritisu. MR je metoda izbora i za ranu dijagnozu sakroileitisa. Rani sakroileitis karakteriziraju edem koštane srži subhondralne kosti zglobnih tijela i manji zglobni izljev, što je jasno vidljivo na MR-u, a dok još nisu uočljive erozivne promjene hrskavice i strukturne koštane promjene zglobnih tijela (slika 6) (12,14-17). Od klasifikacija koje uključuju i MR u procjeni ankilozantnog spondilitisa, Europsko društvo muskuloskeletne radiologije smatra najpogodnijim klasifikaciju "ASpiMRI" i njenu modifikaciju (tzv. Berlinski score), no klasifikacije koje obuhvaćaju i nalaz MR-a još su uvijek u razvoju.

Neki od MR pregleda mogu zahtijevati primjenu kontrastnog sredstva intravenski ili u sam zglob. Kontrastna sredstva koja se koriste za MR pretrage sadrže gadolinij i uglavnom ne izazivaju alergijske reakcije, a ako su dojilje primile intravensko kontrastno sredstvo za MR pregled trebale bi pričekati s dojenjem barem 36 do 48 sati nakon MR pregleda (11). Kod primjene visokih doza nekih kontrastnih sredstava za MR u bolesnika sa znatno oštećenom bubrežnom funkcijom može se javiti nefrogena sistemska fibroza a na što treba obratiti pozornost.

denje, no interpretacija nalaza izrazito je ovisna o znanju i iskustvu pregledavatelja. UZV je pogodan za prikaz površinskih mekotkivnih struktura, dok su dublje strukture zglobova domena prikaza MR-om. Pojedini autori smatra-

Slika 8. UZV metakarpofalangealnog zgloba - strelica pokazuje eroziju glave metakarpalne kosti
Figure 8. Ultrasound of the metacarpophalangeal joint - the arrow points to the erosion on the head of metacarpal bone



ju da ultrazvuk visoke rezolucije može prikazati strukture promjene zglobnih meniskusa i intervertebralnog diska, ali je pri tome ograničavajući problem određivanje visine pregledavanog vertebralnog segmenta, odnosno prikaz čitavog meniskusa (15,18-20).

UZV om ćemo vizualizirati zglobni izljev, vidjeti ćemo promjene rubova zglobnih tijela: erozije, osteofite, izgled zglobne čahure i ligamenata oko zgloba, konturu kostiju, morfologiju, te strukturu i strukturne promjene mišića i potkožnog masnog tkiva (otok, rupturu, hematoma, ekspanzivnu tvorbu), te neurovaskularni snop. U bolesnika s upalnim bolestima zglobova UZV-om mo-

žemo prikazati hipertrofičnu sinoviju, zglobni izljev i erozije (slike 7 i 8).

Upotrebom obojenog ("color Doppler") i osnaženog doplera ("power Doppler") mogu se prikazati promjene u cirkulaciji pregledavanog dijela tijela. Obzirom na mogućnost prikaza hiperemije zglobnih struktura i posljedičnog bržeg protoka u pripadajućih krvnim žilama, upotreba UZV-a proširena je i na dijagnostičiranje upalnih zglobnih bolesti u ranom stadiju, kao i na praćenje uspješnosti liječenja (15,18-20).

UZV omogućava jednostavno vođenu punkciju površinskih patoloških promjena.

Angiografija

Angiografija predstavlja invazivnu radiološku dijagnostičku metodu kod koje se kroz kateter postavljen u krvnu žilu (sam postupak nazivamo i kateterizacija) kontrastom prikazuju krvne žile ili dobro prokrvljene patološke tvorbe. Ako se angiografijom prikazuju krvne žile većeg područja govorimo o preglednoj angiografiji (na primjer pregledna angiografija abdominalne aorte i njenih ogranaka). Kada se kateter ciljano postavi u jedan od manjih ogranaka veće krvne žile, pa kontrastom prikazujemo samo ciljano manje područje, tada govorimo o selektivnoj

angiografiji (na primjer selektivni prikaz lumbalne arterije) (1). Indikacije za angiografiju u bolestima koštano-zglobnog sustava su relativno rijetke, a glavne su indikacije vaskularne malformacije i tumorske tvorbe koje zahvaćaju kosti i okolne mekotkivne strukture ili kralježnicu. Osim za dijagnostičko prikazivanje patološke tvorbe, danas se sve više angiografija koristi za intervencijske zahvate, a u ovom području su to prvenstveno embolizacije vaskularnih malformacija ili tumora, bilo u sklopu samostalnog liječenja ili preoperativne pripreme bolesnika (1,21).

Literatura

1. Bohndorf K, Imhof H, Pope TL jr. *Musculoskeletal Imaging - a Concise Multimodality Approach*. New York - Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2001.
2. Sommer OJ, Kladosek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid Arthritis: A Practical Guide to State-of-the-Art Imaging, Image Interpretation, and Clinical Implications. *RadioGraphics* 2005;25:381-398.
3. Compagnone G, Baleni MC, Pagan L, Calzolaio FL, Barozzi L, Bergamini C. Comparison of radiation doses to patients undergoing standard radiographic examinations with conventional screen-film radiography, computed radiography and direct digital radiography. *Br J Radiol* 2006;79(947):899-904.
4. Borić I, Potočki K, Babić-Naglić Đ, Ćurković B. Vrijednost Larsenovog indeksa u procjeni radioloških promjena kod reumatoidnog artritisa (RA) u dugoročnoj studiji. *Medicinski vjesnik* 1998;30(1-2):129-136.
5. Tuite MJ. Sacroiliac joint imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2008;12:72-82.
6. Borić I, Marotti M. Radiološko oslikavanje pacijenta sa križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Zagreb: Naklada Slap. 2008:165-198.
7. Sasaki T, Sairyō K, Hamada D, Higashino K, Katoh S, Takita Y, Shinomiya F, Yasui N. Radiological features of lumbar spinal lesions in patients with rheumatoid arthritis with special reference to the changes around intervertebral discs. *Spine J* 2008;8(4):605-611.
8. Indahla A. Low back pain: diagnosis, treatment, and prognosis. *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):199-209.
9. Speed C. Low back pain. *BMJ* 2004;328(7448):1119-1121.
10. Rafael H. Low-back pain. *J Neurosurg Spine* 2007;7(1):114-116.
11. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-340.
12. Witte RJ, Lane JI, Miller GM, Krecke KN. Spine. U: Berquist TH, ur. *MRI of the Musculoskeletal system*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2006.
13. Modic MT, Obuchowski NA, Ross JS, Brant-Zawadzki MN, Grooff PN, Mezanec DJ, Benzel EC. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome. *Radiology* 2005;237:597-604.
14. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, Schaffler GJ. Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: Findings in Contrast-Enhanced MRI. *Am J Roentgenol* 2006;187:351-357.
15. Teslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, von der Recke P. Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Synovial Inflammation of the Hand in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:2434-2441.

16. Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, Ward M, Davis JC. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *Am J Roentgenol* 2006;187(6):1420-6.
17. Puhakka KB, Jurik AG, Schiøtz-Chriatensen B, Hansen GV, Egmund N, Christiansen JV. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):332-338.
18. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, Terslev J, Østergaard M. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:119-121.
19. Pascual-Ramos V, Contreras-Yañez I, Cabiedes-Contreras J, Rull-Gabayet M, Villa AR, Mendoza-Ruiz JJ. Hypervascular synovitis and American College of Rheumatology Classification Criteria as predictors of radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Ultrasound Q* 2009;25:31-38.
20. Boutry N, Morel N, Flipo R, Demondion X, Cotten A. Early Rheumatoid Arthritis: A Review of MRI and Sonographic Findings. *Am J Roentgenol* 2007;189:1502-1509.
21. Chen HI, Heuer GG, Zaghoul K, Simon SL, Weigle JB, Grady MS. Lumbar vertebral hemangioma presenting with the acute onset of neurological symptoms. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007;7(1):80-85.

REUMATOLOZI U NOVOM VINODOLSKOM

U Novom Vinodolskom je od 24. do 26. travnja 2009. održan stručni skup na kojem se raspravljalo o liječenju osteoporoze, reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa s posebnim osvrtom na risedronat i leflunomid. Skup je organiziralo Hrvatsko reumatološko društvo u suradnji s tvrtkom Sanofi Aventis, a nazočilo je četrdesetak liječnika subspecijalista reumatologa, internista i fizijatarata a moderirali su ga prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, predsjednica Hrvatskog reumatološkog društva i prof.dr.sc. Božidar Ćurković, predstojnik Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za reumatoidni artritis. Ideja skupa bila je poboljšanje kvalitete svakodnevne skrbi u liječenju gore navedenih bolesti. To je ostvareno kvalitetnim predavanjima pozvanih predavača, prikazom bolesnika iz svakodnevne prakse sudionika sastanka, radom u skupinama i na kraju zajedničkom raspravom. Prof. Đurđica Babić-Naglić govorila je o liječenju reumatoidnog artritisa standardnim lijekovima koji modificiraju bolest i mogućnosti njihove optimalne uporabe. Metotreksat i dalje ostaje lijek prvog izbora u reumatoidnom artritisu ali, danas je, pozicija leflunomida drugačija u odnosu na smjernice koje vrijede u Hrvatskoj. U nas je, naime, leflunomid pozicioniran kao lijek drugog izbora nakon metotreksata ili sulfasalazina što s današnjeg gledišta nije dobro za kvalitetno liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom. Podaci iz kliničkih studija pokazuju podjednaku djelotvornost metotreksata i leflunomida na klinički odgovor (ACR20), radiološku progresiju i radnu sposobnost s prednošću leflunomida na poboljšanje funkcionalnog statusa i kvalitete života, uz podjednaku podnošljivost i adherenciju uzimanja terapije. Metotreksat ostaje i dalje lijek prvog izbora ali to u nekih bolesnika, po principu personaliziranja terapije, može biti i leflunomid. Docent Srđan Novak, KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu, Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, iznio je podatke o uspješnosti primjene leflunomida u kombinaciji s drugim standardnim lijekovima koji modificiraju bolest, posebno se osvrnuvši na kombinaciju leflunomida s metotreksatom i vice versa. U bolesnika s visokom aktivnošću bolesti i čimbenicima loše prognoze kombinacija metotreksata i leflunomida može poboljšati učinke monoterapijskog pristupa jednim ili drugim lijekom. U bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu metotreksata dodavanje leflunomida povećava stopu odgovora na terapiju i poboljšava fizičku funkciju uz dobru podnošljivost kombinacije lijekova. Jednako je

pokazao da je primjena leflunomida s biološkim lijekovima djelotvorna i sigurna zaključujući da je djelotvornost i sigurnost primjene leflunomida i biološke terapije slična onoj metotreksata i bioloških lijekova. Profesor Simeon Grazio, Predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB Sestre milosrdnice, Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za spondiloartropatije, govorio je o učinkovitosti leflunomida u liječenju psorijatičnog artritisa gdje, katkada, lijekovi koji modificiraju bolest i glukokortikoidi mogu biti manje uspješni nego u reumatoidnom artritisu. Čini se da u psorijatičnom artritisu leflunomid pokazuje bolju djelotvornost na zglobne i kožne promjene u odnosu na druge klasične lijekove koji modificiraju bolest, uz dobru podnošljivost. Podaci ukazuju na bolju učinkovitost leflunomida na funkcionalni status a time i kvalitetu života te manju radiološku progresiju u odnosu na standardne lijekove koji modificiraju bolest pa leflunomid, zapravo, može biti prvi izbor u psorijatičnom artritisu. U raspravi je uz prikaze pojedinih bolesnika raspravljana svakodnevna klinička praksa uz postupanje u slučajevima nuspojava, slabog kliničkog odgovora, propisivanja specifičnoj populaciji (žene u generativnoj dobi) etc. Raspravljalo se o načinu primjene leflunomida u svakodnevnoj praksi, o dozi opterećenja, praćenju bolesnika (laboratorij) i dozi leflunomida i metotreksata u kombiniranoj terapiji. Zaključak je bio da je liječnik "odgovoran" za personalizaciju terapije u svakog bolesnika ponaosob. Iako u uputama o primjeni lijeka i dalje stoji doza opterećenja 3 dana po 100 mg, odluka je prepuštena liječniku hoće li je primijeniti ili ne. Praćenje laboratorijskih parametara u uputama o primjeni lijeka je svaka 2 tjedna u prvih 6 mjeseci primjene ali i to može biti fleksibilno u odnosu na pojedinog bolesnika. Kad se leflunomid kombinira s metotreksatom zadržava se doza leflunomida a doza metotreksata se povećava od početnih 10 mg na više. Ako se metotreksat kombinira s leflunomidom zadržava se doza metotreksata i dodaje leflunomid u dozi od 10 mg a kasnije povisuje na 20 mg. Preporuka je u kombiniranoj primjeni češće pratiti laboratorijske parametre nego u monoterapijskoj, posebno u prvih 6 mjeseci primjene. Profesorica Babić-Naglić zaključila je da leflunomid, derivat izoksazola male molekulske težine s imunomodulirajućim, protuupalnim i antiproliferativnim svojstvima, može biti terapija izbora u svakoj fazi reumatoidnog artritisa.

Profesor Ćurković je govorio o bisfosfonatima, lijekovima prvog izbora u terapiji osteoporoze. Bisfosfo-

natima se liječi gotovo 90% bolesnika s osteoporozom. Bisfosfonati su podjednako djelotvorni na redukciju vertebralnih prijeloma a razlikuju se u djelotvornosti na redukciju nevertebralnih prijeloma i izdvojeno prijeloma kuka. Pokazao je da se bisfosfonati razlikuju po mehanizmu djelovanja (vezanje za hidroksiapatit na površini kosti i inhibiciji enzima farnezilpirofosfat sintetaze) što može imati učinke na njihovu kliničku djelotvornost. Risedronat relativno slabo se veže za hidroksiapatit što mu omogućava bolju distribuciju kroz kost a snažnom inhibicijom farnezilpirofosfat sintetaze ima jak antiresorptivni učinak. Risedronat pokazuje brzu djelotvornost na prevenciju svih prijeloma što je posebno važno za žene s visokim rizikom nastanka prijeloma i one s prevalentnom frakturom jer je u njih značajno povećan rizik sljedećeg prijeloma unutar godinu dana. Docent Branimir Anić, KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, govorio je o novim dokazima o djelotvornosti risedronata a posebno o zaštiti od prijeloma kuka. Prijelom kuka eksponencijalno raste s dobi, 20% bolesnika umre u prvoj godini po prijelomu, a 60-80% ih ima više ili manje poteškoća u svakodnevnim aktivnostima. U studijama je čvrsto dokazan učinak risedronata na prevenciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kao i prijeloma kuka uz brzu djelotvornost unutar 6 mjeseci. Prim.mr.sc. Zoja Gnjidić, Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop", iznijela je podatke o važnosti kalcija i D vitamina za koštani metabolizam i prevenciju prijeloma, o visokoj pre-

valenciji nedostatka vitamina D u žena s osteoporozom i o potrebi uzimanja kalcija i D vitamina uz primjenu bisfosfonata. Dok je potreba za suplementacijom kalcija varijabilna, ovisno o uzimanju kalcija hranom, i preporuča se u dozi od 500 do 1500 mg, preporučena nadoknada D vitamina je 800 IU jedinica jer su mu izvori u hrani zanemarivi a sunčanjem se u starijih osoba značajno manje stvara vitamina D u koži nego u mlađih. Također, iznijela je podatke o slaboj adherenciji uzimanja kalcija i D vitamina te ukazala na prednosti kombiniranog pakiranja Ca i D vitamina s bisfosfonatom kao što je slučaj s Actonel Combi D pakiranjem risedronata.

Dr. Nives Štiglić Rogoznica uz prikaze bolesnika pokazala je mogućnosti dijagnostike osteoporoze profilnim snimkama denzitometrije. Dr. Šime Mijić je upoznao sudionike o novostima u reumatologiji o kojima se govorilo na Zimskom reumatološkom simpoziju Američkog reumatološkog društva, u Aspenu.

Skup se može ocijeniti izvrsnom ocjenom iz više razloga. Predavači su imali kvalitetna izlaganja, a oni koji su prikazali bolesnike izabrali su iznimne primjere iz svakodnevne prakse. S obzirom na relativno mali broj sudionika bila je omogućena bolja komunikacija slušatelja i predavača pa je stvorena interaktivna atmosfera u kojoj su jasno raspravljene i definirane dvojbe iz svakodnevne prakse a to će zasigurno imati učinka na poboljšanje kvalitete svakodnevne skrbi o bolesnicima s upalnim reumatskim bolestima i osteoporozom.

Božidar Ćurković

**Goran Ivanišević. Natural health resorts in Croatia.
Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2008:1-70.**

Knjiga "Natural Health Resorts in Croatia" (što bi u hrvatskom prijevodu značilo "Prirodna lječilišta u Hrvatskoj") prim.mr.sc. Gorana Ivaniševića, ugledala je svjetlo dana u godini velikih obljetnica za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i balneologiju u Hrvatskoj. Naime, poznato je da tradicija uporabe prirodnih ljekovitih činitelja na našim prostorima seže od davnih antičkih, čak i predantičkih vremena, pa bismo mogli reći da je čovjek oduvijek znao iskoristiti blagodati prirode u svrhu poboljšanja svog zdravlja. Ako se, ipak, osvrnemo na neke značajne datume povijesti naše struke, podsjetimo se da se ove godine obilježava 61. godišnjica osnutka Hrvatskoga reumatološkog društva, koje su osnovali mahom fizijatri i balneolozi. Godine 1958. je osnovan Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Republike Hrvatske, ustanova na tadašnjoj republičkoj razini, čiji je osnivač i prvi direktor bio prof.dr. Jozo Budak, koji je kao prvi naš liječnik prije točno 65 godina postao docent na Katedri za klimatobalneologiju Medicinskoga fakulteta u Zagrebu. Prije 70 godina (1938.) je osnovana tzv. Reuma stanica, današnja Poliklinika za reumatske bolesti "Drago Čop" u Mihanovićevoj ulici u Zagrebu, a ako se vratimo još više u prošlost, točno prije 100 godina je održan IV. Međunarodni kongres za talasoterapiju u Opatiji, koji je značajan po tome što je to bio prvi međunarodni kongres održan "na hrvatskom tlu i prva prilika, gdje je hrvatski jezik pripušten u međunarodnom saobraćaju, to je patriotska dužnost naših liječnika da tom kongresu u što većem broju prisustvuju i da svi liječnici s mora obdržaju predavanje".

Dakle, u svijetlu svih ovih, a vjerojatno i još nekih drugih nespomenutih, obljetnica objavljena je ova obimom nevelika (70 stranica), ali vrlo sadržajna knjiga prim. Ivaniševića, napisana na engleskom jeziku, kojom se, kako sam autor u predgovoru navodi prvenstveno želi "međunarodnoj medicinskoj i turističkoj zajednici" približiti ljekovite činitelje Hrvatske.

U knjizi se na jednom mjestu iznose sve bitne činjenice glede liječenja prirodnim činiteljima u Hrvatskoj. Tako je tu navedeno sveukupno 220 temeljnih balneoloških pojmova, sva nekadašnja i sadašnja lječilišta, odnosno nalazišta i mjesta uporabe ljekovitih činitelja u Hrvatskoj, ali i informacije o prominentnim hrvatskim balneolozima 20. stoljeća, značajnijim hrvatskim publikacijama iz područja balneologije, ustanovama, te samim prirodnim činiteljima.

Knjiga je strukturirana logično i pregledno. Uvodno su tablice o podjeli prirodnih činitelja (prim. Goran Ivaniše-

vića), klasifikaciji osjeta termalne ugone (dr.sc. Nada Pleško, biometereolog), klasifikacija mineralnih i termalnih voda (mr. pharm. Renata Novak, balneologinja) i klasifikacija peloida (mr. pharm. Renata Novak, balneologinja).

Slijedi, središnji dio knjige, pojmovnik po abecednom redu. Čitajući te pojmove i njihova objašnjenja, od aerokineziterapije (aerokinesitherapy) do ekoturizma (ecoturism), od gitja do sadrene vode (gypsum water), od psamoterapije (psamotherapy) do speleoterapije (speleotherapy), s brojnim lokalitetima, navedenim hrvatskim balneolozima, sve vrvi zanimljivostima, činjenicama, koje nam otvaraju nove poglede na bogastvo prirodnih ljekovitih činitelja, njihovu uporabu i stručnu obradu.

Literatura broji 53 navoda, a u dodatku slijede popisi i to: 27 mineralnih izvora i toplica, 117 nalazišta ili mjesta uporabe mineralnih i voda koje liječe, 5 nalazišta i mjesta korištenja peloida, 3 nalazišta i mjesta korištenja treseta, 18 nalazišta i mjesta korištenja morskih peloida, 90 nalazišta i mjesta korištenja morskih činitelja u Hrvatskoj, 13 nalazišta i mjesta korištenja klimatskih (planinskih) činitelja, 21 hrvatskih balneologa 20 stoljeća (živućih i nekadašnjih), 21 balneoloških publikacija i 18 balneoloških institucija u Hrvatskoj.

Knjiga, kao svaki pravi stručni rad ima sažetak i ključne riječi (prirodna lječilišta, Hrvatska), na hrvatskom i engleskom jeziku. Na kraju knjige je kratki životopis autora.

Napisana kao vrsta priručnika, ova knjiga omogućuje brzo snalaženje, pa će, zasigurno imati široku primjenu kod svih onih kojima je zanimljiva tema prirodnih ljekovitih činitelja u Hrvatskoj.

Ona je pravo vrelo zanimljivih podataka, pokazuje veliki trud autora, i, još jedan put, potvrđuje njegove glavne odlike, sistematski rad i analitički nerv. Svojim predanim radom prim. Ivanišević nastoji što više oživotvoriti ideju daljnjeg razvoja i napretka balneoklimatologije i napose zdravstvenog turizma u Hrvatskoj. On je lučonoša, koji nastoji pobuditi interes svih nas za ljekovite činitelje, njihovu valorizaciju i revalorizaciju, a na temelju spoznaja suvremene medicine temeljene na dokazima.

Knjiga "Natural Health Resorts in Croatia" (Prirodna lječilišta u Hrvatskoj) je zalag za budućnost te, svakako, poticaj za znanstvenike, zdravstvene djelatnike, menadžere, turističke djelatnike i državne institucije, a prvenstveno regulatorne strukture, da prirodni ljekoviti činitelji zahtijevaju našu veću pozornost, reevaluaciju i još bolju iskoristivost.

Izdavač knjige je Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, a knjiga je posvećena hrvatskoj balneologiji mr. Renati Novak (1919.-1993.). Recenzenti knjige su nestor naše reumatologije, prof.dr. Theodor Dürriegl i profesorica povijesti medicine dr. Stella Fatović-Ferenčić, koji su svojim prijedlozima, uvjeren sam, zasigurno pridonijeli kvaliteti knjige.

Grafički dizajn je vrlo lijepo napravio Ivor Ivanišević, a na samoj naslovnici je slika Cavtata, gradića

blizu Dubrovnika, u kojem se održavaju brojni kongresi i drugi znanstveni skupovi, a koji je i sam klimatsko i talasoterapijsko-lječilišno mjesto.

Uvjeren sam da će knjiga "Natural Health Resorts in Croatia" (Prirodna lječilišta u Hrvatskoj) kao referentni prikaz temeljnih činjenica o ljekovitim činiteljima u Hrvatskoj imati značajno mjesto u medicinskoj publicistici i onoj zdravstvenog turizma u Hrvatskoj.

Simeon Grazio