Kvaliteta oralnog zdravlja u bolesnika sa sustavnom sklerozom

Parat, Katica

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:068577

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

KATICA PARAT

KVALITETA ORALNOG ZDRAVLJA U BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

DOKTORSKI RAD

Split, 2022.

Ovaj doktorski rad sadrži rezultate znanstvenog istraživanja provedenog na Zavodu za reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split i na Odjelu parodontologije Stomatološke poliklinike Split.

Voditelj rada: dr. sc. Mislav Radić, doc.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru dr. sc. Mislavu Radiću, doc. na pomoći, trudu i podršci tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Dr. sc. Duški Martinović Kaliterni, prof.emeritus izražavam zahvalnost na nesebičnoj pomoći, na uputama i savjetima, koji su mi bili izuzetna pomoć kod pisanja ovog rada.

Također se zahvaljujem Smiljani Kostanić, medicinskoj sestri, koja mi je pomogla pri izvođenju istraživanja i sakupljanja podataka.

I na kraju zahvala mojoj obitelji i svima ostalima koji su na bilo koji način pomogli da napišem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD 5

1.1. Sustavna skleroza.....5

1.1.1. Epidemiologija SSc-a.....5

1.1.2. Klasifikacija SSc-a.....5

1.1.3. Etiologija SSc-a.....9

1.1.4. Patogeneza SSc-a.....10

1.1.5. Kliničke manifestacije SSc-a.....13

1.1.5.1. Opći simptomi.....13

1.1.5.2. Kožne i krvnožilne promjene.....14

1.1.5.3. Promjene na unutarnjim organima.....14

1.2. Klinička slika SSc-a s posebnim osvrtom na promjene u usnoj šupljini.....17

1.2.1. Slina.....17

1.2.2. Hipofunkcija žlijezda slinovnica.....20

1.2.3. Orofacijalna fibroza i mikrostomija.....22

1.2.4. Radiološke promjene čeljusti.....23

1.2.5. Teleangiektazije usne šupljine.....23

1.2.6. Atrofija i ulceracije oralne mukoze.....24

1.2.7. Gljivična oboljenja usne šupljine.....24

1.2.8. Dentalna i parodontalna oboljenja.....24

1.3. Oralno zdravlje u odnosu na kvalitetu života.....26

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....28

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....29

4. METODE ISTRAŽIVANJA.....30

4.1. Ispitanici.....30

4.2. Postupci.....32

4.2.1. Procjena stanja usne šupljine.....32

4.2.2. Kliničko laboratorijski postupak u bolesnika koji boluju od SSc-a…...33

4.2.3. Stupanj obrazovanja....36
4.2.4. Statistički postupci....36
5. REZULTATI....38
6. RASPRAVA....53
7. ZAKLJUČAK....63
8. LITERATURA....64
9. SAŽETAK....73
10. SUMMARY....75
11. ŽIVOTOPIS....77
12. DODATAK....78

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACA	protutijela na centromere (od eng. *anticentromere antibody*)
ACE	angiotenzin konventirajući enzim (od engl. *angiotensin-converting enzyme*)
ACR	Američko reumatološko društvo (od engl. *American College of Rheumatology*)
ANA	protutijela na staničnu jezgru (od eng. *antinuclear antibody*)
ARA	Američko reumatološko udruženje (od engl. *American Rheumatology Association*)
anti-Scl-70	protutijela na topoizomerazu I
anti-RO	anti SS-A, protutijela na ekstraktibilni nuklearni antigen (Ro)
anti- La	anti SS-B, protutijela na ekstraktibilni nuklearni antigen (La)
TRIM	RO52, SS-A, poliklonsko protutijelo
CREST	akronim od *calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactylia, teleangiectasia*
dcSSc	difuzni kožni oblik sistemske skleroze (od engl. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*)
DLCO	difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (od engl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *deoxyribonucleic acid*)
ECM	izvanstanična tekućina (od eng. *extracellular matrix*)
EGF	salivarni epidermalni faktor rasta (od engl. *salivary epidermal growth factor*)
ELISA	od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*

ENA	ekstraktibilni nuklearni antigeni
ET-1	endotelin-1
EULAR	Europska liga protiv reumatizma (od engl. *European league against rheumatism*)
EUSTAR	Europska skleroderma istraživačka skupina (od engl. *European Scleroderma Trials and Research group*)
FVC	forsirani vitalni kapacitet (od engl. *forced vital capacity*)
GAVE	proširenje krvnih žila antruma želuca (od eng. *gastric antral vascular ectasia*)
GERD	gastroezofagealna refluksna bolest (od engl. *gastroesophageal reflux disease*)
KEP	karijes, ekstrakcija, plomba
KKS	kompletna krvna slika
IL	interleukin
ILD	intersticijska bolest pluća (od engl. *intestital lung disease*)
lcSSc	ograničeni kožni oblik sistemske skleroze (od engl. *limited cutaneous systemic sclerosis*)
MALT	od engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*
MHISS	od engl. *Mouth Handicap in Systemic Sclerosis*
MMPs	matriks metaloproteinaze (od engl. *metalloproteinases*)
mRSS	modificirani Rodnanov kožni test
MVD	gustoća mikrožilja (od engl. *microvessel density*)
NO	nitratni oksid
OHIP	od engl. *Oral Health Impact Profile*

OHrQoL	oralno zdravlje u odnosu na kvalitetu života (od engl. *Oral Health related Quality of Life*)
PAH	plućna arterijska hipertenzija (od engl. *pulmonary arterial hypertension*)
PDGF	trombocitni čimbenik rasta (od eng. *platelet derived growth factor*)
QS	kvantum nestimulirane sline
QSS	kvantum stimulirane sline
RF	reumatoidni faktor
RNA	ribonukleinska kiselina (od engl. *ribonucleic acid*)
RNP	ribonukleoprotein
RP	Raynaudov fenomen (od engl. *Raynaud's phenomenon*)
SES	socioekonomski status
SF – 36	od engl. *Short Form Health Survey*
SHAQ	od engl. *Scleroderma Health Assessment Questionnare*
sPAP	sistolički tlak plućne arterije
SSc	sustavna skleroza (od engl. *systemic sclerosis*)
SS	Sjögrenov sindrom
sSS	sekundarni Sjögrenov sindrom
TGF-ß	transformirajući čimbenik rasta ß (od eng. *transforming growth factorß*)
Thy-1 (CD 90)	glikozilfosfatidilinozitol – usidrena adhezijska molekula
TNF-α	tumor nekrotizirajući faktor α (od engl. *tumor necrosis factor α*)
VAS	vizualna analogna traka
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta (od engl. *vascular endotel growth factor*)

WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. *World Health Organization*)

1. UVOD

1.1. SUSTAVNA SKLEROZA

Naziv *scleroderma* potječe od grčkih riječi *skleros*, što znači „tvrd“ i *derma* što znači „koža“(1). Sustavna skleroza (SSc) autoimuna je, kronična generalizirana bolest vezivnog tkiva obilježena upalom, vaskularnom disfunkcijom, poremećajem urođenog i stečenog imuniteta te progresivnom fibrozom kože i visceralnih organa, pri čemu su najčešće zahvaćeni probavni sustav, pluća, srce i bubrezi (2,3).

1.1.1. Epidemiologija SSc-a

Sustavna skleroza relativno je rijetka i nedostatno istražena bolest čiji je morbititet i mortalitet znatan. Rezultati brojnih studija prevalencije i incidencije bolesti pokazuju razlike među populacijama različitih područja uslijed različitih metodoloških pristupa u istraživanju te osobitosti stanovništva koja žive na nekom geografskom području.Vjerojatno i genetske predispozicije te okolišni čimbenici utječu na rezultate. Prevalencija SSc-a viša je u Sjedinjenim Američkim Državama gdje iznosi 24,2 na 100000 stanovnika, u Islandu, Engleskoj, Francuskoj i Grčkoj od 7,1 do 15,8 na 100000 stanovnika (4,5,6,7). Prevalencija u Splitsko-dalmatinskoj županiji iznosi 15,6 slučajeva na 100000 stanovnika (8). Navedena raznolikost dijelom je posljedica različite definicije i različitih dijagnosticiranja ove bolesti u različitim zemljama, ali i stvarne razlike u pojedinim regijama kao posljedica utjecaja okolišnih čimbenika i genskog nasljeđa.

Žene najčešće oboljevaju u reproduktivnom periodu i to 3 – 12 puta češće od muškaraca. Pojavnost je češća u četvrtom i petom desetljeću života dok je u djetinjstvu ova bolest rijetka (9,10).

1.1.2. Klasifikacija SSc-a

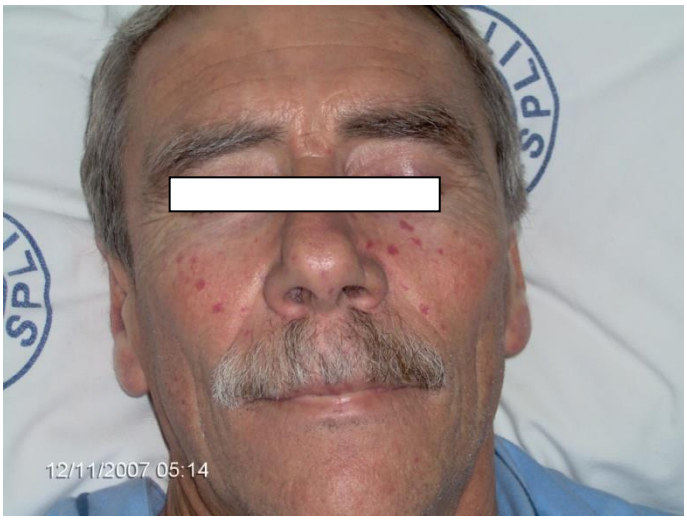
Prema prirodi i proširenosti kožnih promjena, prisustvu specifičnih autoprotutijela te promjenama na unutarnjim organima, SSc se dijeli na difuzni (dcSSc) i lokalizirani (lcSSc) oblik bolesti (11).

Lokalizirani oblik, tj. ograničeni kožni oblik SSc-a (lcSSc, od engl. *Limited cutaneous systemic sclerosis*), obilježen je kožnim promjenama koje zahvaćaju lice i distalne dijelove udova kao i prisustvom protutijela na centromeru (ACA). Javljaju se limitirane ili generalizirane morfee te

linearne lezije. U bolesnika koji boluju od ovoga oblika često dolazi do spontane regresije kožnih promjena ili zaustavljanja napredovanja bolesti, dok su promjene na unutarnjim organima rijetke. lcSSc može biti povezan s drugim autoimunim bolestima poput sekundarnog Sjögrenova sindroma (sSS) (11,12). Kožne se manifestacije najlakše uočavaju, obično se javljaju u ranom stadiju bolesti, a može im godinama prethoditi Raynadov fenomen (RP). Najčešće počinju netjestastim edemima prstiju ručja, dolazi do zadebljanja kože, razvija se sklerodaktilija, javljaju se fleksije, kontrakture proksimalnih interfalangealnih zglobova, a progresijom bolesti šake izgledaju poput pandža. Zahvaćena koža je zadebljana, čvrsta i sjajna uz postupan gubitak kožnih adneksa i atrofiju (13). Ušiljenost prstiju kao i ulceracije na vršcima posljedica su ishemije i vaskulopatije. Vaskularna insuficijencija može uzrokovati atrofiju i autoamputaciju dijelova prstiju. Specifične su promjene lica, nos dobiva izgled kljuna, reducirano je otvaranje usta, tzv. mikrostomija, na licu i grudima javljaju se teleangiektazije, uočljiva su područja hiperpigmentacije i hipopigmentacije kože, specifično „sol i papar“ obilježje te se javlja gubitak folikula kose (13,14). CREST-ov sindrom jedan je od oblika lcSSc-a, obilježavaju ga sljedeće promjene: kalcinoza (supkutano odlaganje kalcija u mekim tkivima), Raynaudov fenomen (promjene boje na prstima od blijede preko lividne do crvene uslijed hladnoćom izazvanog vazospazma), ezofagealna disfunkcija (smanjen motilitet ezofageusa), sklerodaktilija (povećana zategnutost kože prstiju) i teleangiektazije (dilatacije terminalnih krvnih žila) (15) (slika 1. i slika 2.).



Slika 1. Raynaudov fenomen (preuzeto iz arhive Referentnog Centra za SSc, KBC Split)



Slika 2. Teleangiektazije (preuzeto iz arhive Referentnog centra za SSc, KBC Split)

Kod difuznog oblika SSc-a (od engl. *Diffuse cutaneous systemic sclerosis*) prve promjene zahvaćaju kožu trupa i proksimalne dijelove udova. Javljaju se promjene na plućima, srcu i bubrezima, povezane su s prisutnosti protutijela na topoizomerazu I (anti-topo I) (11,16).

Rijedak oblik SSc-a ne zahvaća kožu, nego bolesnici razvijaju vaskularne i fibrozne promjene unutarnjih organa ali bez kožnih manifestacija, to je tzv. SSc sine skleroderma (17) (Slika 3.).



Slika 3. Podjela sustavne skleroze prema zahvaćenosti kože

Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology –ACR*) postavilo je 1980. godine prve klasifikacijske kriterije koji nam pomažu u razlikovanju SSc-a od drugih

bolesti vezivnog tkiva. Prva klasifikacija temeljila se na velikim i malim kriterijima (Tablica 1.) (18).

Tablica 1. Kriterij za klasifikaciju sustavne skleroze preuzete od Američkog reumatološkog društva. Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.*

A. VELIKI KRITERIJI
Nalaz proksimalne sklerodermije: simetrično zadebljanje i induracija kože prstiju i trupa proksimalno od metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova. Promjene mogu zahvatiti cijele udove, trup, lice i vrat.
B. MALI KRITERIJI
1. Sklerodaktilija: opisane promjene ograničene su samo na prste.
2. Trofički ožiljci i nekroza na prstima uz gubitak potkožnog masnog jastučića kao posljedica ishemijskih promjena.
3. Bilateralna fibroza pluća u bazalnim dijelovima: bilateralni mrežoliki intersticijski uzorak na standardnoj snimci prsnog koša koji nije posljedica primarne plućne bolesti.

* Za postavljanje dijagnoze dovoljan je jedan veliki ili najmanje dva mala kriterija.

Godine 2013. Američko udruženja reumatologa i Europska liga protiv reumatizma (EULAR, od engl. *European league against rheumatism*) postavili su nove klasifikacijske kriterije, koji su uključivali klinička obilježja te uz ostalo uključuju specifična protutijela i kapilaroskopiju što omogućava pravovremenu dijagnozu ranog SSc-a te stavlja naglasak na razlike između dva podtipa SSc-a: difuzni i ograničeni (limitirani) oblik (Tablica 2) (19).

Tablica 2. ACR/EULAR kriteriji za klasifikaciju SSc-a iz 2013.g.

Kliničko obilježje	Podobilježje	Zbroj
Zadebljanje kože obje šake proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova	-	9
Zadebljanje kože prstiju	Otečeni prsti Sklerodaktilija (cijeli prsti distalno od metakarpofalangealnih zglobova)	2 4
Lezije vrška prsta	Digitalne ulceracije Rupičasti ožiljci	2 3
Teleangiektazije	-	2
Patološki nalaz kapilaroskopije	-	2
Oštećenje pluća	PAH ili ILD	2
Raynaudov fenomen	-	3
Autoprotutijela specifična za SSc	ACA, anti-Scl-70, anti RNK polimeraza III	3

*Ukupni rezultat određuje se zbrajanjem maksimalnih rezultata svake kategorije. Potreban je ukupni rezultat ≥9 za postavljanje dijagnoze sustavne skleroze.

1.1.3. Etiologija SSc-a

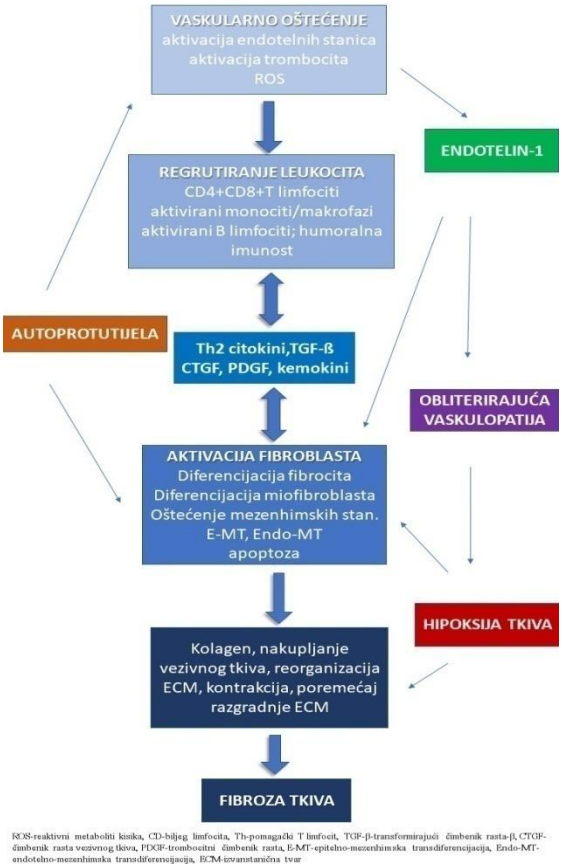
Etiologija bolesti još je uvijek nedostatno razjašnjena. Inicijalni mehanizmi nisu u potpunosti jasni. Okolišni čimbenici kao što su izloženost silicijskoj prašini, vinil kloridu, epoksi-smolama, trikloretilenu, benzenu, ksilenu, organskim otapalima ili lijekovima mogu biti okidač za nastajanje bolesti u genetski predisponiranih osoba (20). Kao mogući uzročnici SSc-a navode se i infektivni čimbenici, herpes virusi, retrovirusi i citomegalovirusi, koji zbog strukturalnih epitopa vlastitih antigena mogu biti jedan od čimbenika koji potiču lučenje autoreaktivnih protutijela zbog molekularne *mimikrije* (21).

Na važnost genetskog nasljeđa ukazuje pojavljivanje bolesti SSc-a kod nekoliko članova obitelji i veća učestalost drugih bolesti vezivnog tkiva unutar obitelji bolesnika sa SSc-om. Na to ukazuju i fenotipske razlike ovisne o rasi i etičkoj pripadnosti. Genetska istraživanja usmjerena su na ispitivanja specifičnih gena povezanih sa SSc-om, a to su geni koji sudjeluju u

interferonskom signaliziranju, aktivaciji T i B limfocita, DNK raščišćavanju i urođenoj imunosti (22). Istraživanja su također pokazala povezanost s humanim leukocitnim antigenima HLA-DR2, HLA-DR3 i HLA-DR5 (23).

1.1.4. Patogeneza SSc-a

U SSc-u je potvrđen disregulirani imunološki odgovor, oštećenje endotela, disfunkcija fibroblasta koja je u podlozi fibroproliferativne vaskulopatije, što se odražava kroz ekscesivnu akumulaciju kolagena u koži i u unutrašnjim organima. Ispreplitanje imunoloških i vaskularnih poremećaja vodi k progresiji bolesti koju obilježava patološka fibroza i ishemija. Aktivacija fibroblasta, bez obzira na početni događaj, predstavlja konačni, zajednički put koji potiče na aktivnost prirođenu i stečenu imunost. Promjene na krvnim žilama vjerojatno su početni događaj u SSc-u. Drži se da podjednako sudjeluje prirođena i stečena imunost. Koža u bolesnika koji boluju od SSc-a infiltrirana je T-stanicama, makrofazima i B-limfocitima (24, 25) (Slika 4.).



Slika 4. Patofiziologija sustavne skleroze. Prema *Harrison's Principles of Internal Medicine*,18. izdanje.

Humoralni odgovor na molekularne enzime kao što su topoizomeraza I ili RNA polimeraza uz oštećenje endotela vodi Raynadovu fenomenu koji karakterizira 99% slučajeva SSc-a (20, 26). Smatra se da su B-stanice uključene u stvaranju specifičnih autoprotutijela. Potvrda njihove prisutnosti pomaže pri postavljanju dijagnoze kao i pri procjeni ishoda bolesti. Bolesnike s dcSSc-om obilježava prisutnost anti-Scl70 protutijela (stara terminologija), odnosno protutijela na topoizomerazu I (anti-topo I) koja se posebno povezuju s razvojem plućne fibroze (27), dok su protutijela na centromeru (ACA) prisutna u 80-90% pacijenata s lcSSc-om a povezuju se s mogućim razvojem plućne hipertenzije (12). Drži se i da protutijela na endotelne stanice kao i anti-fibroblastna protutijela, koja se mogu javiti u obje podgrupe SSc-a, mogu biti uključena u apoptozu endotelnih stanica i aktivaciju fibroblasta (28,29). B-stanice potiču produkciju IL-6

kao i ostale medijatore upale što pospješuje fibrinogenezu (24) i oštećenje krvnih žila. Pored profibriotskih citokina potaknut je i odgovor T– pomoćničkih stanica (Th 2) i makrofaga (30).

Th1 i Th-17 pomoćničke stanice rano se pojavljuju u tkivu (24,25,31). Tijekom progresije fibroze, upala se smanjuje i dolazi do povećanja Th-2 stanica (32,33) te razine Th-2 citokina IL-4, IL-10 i IL-13. Povećanje IL-4 potiče produkciju fibroblasta i transformirajućeg čimbenika rasta β (TGF-β). Drži se da TGF-β stimulira sintezu proteoglikana i fibronektina, inhibira degradaciju ekstracelularnog matriksa (ECM) smanjujući sintezu matriks metaloproteinaza (MMPs) i povećava sintezu tkivnog inhibitora matriks metaloproteinaze (24). Oštećenje krvnih žila kod SSc-a događa se vrlo rano. Kod RP-a nastaje vazospazam uzrokovan hladnoćom. Različiti čimbenici potiču endotelne i imune stanice (33). Endotelne stanice oslobađaju endotelin-1 (ET-1) važan vazokonstriktor (34). Periciti oslobađaju trombocitno vezujući čimbenik rasta α (PDGF α) i β receptore, antinuklearna protutijela i regulatore sazrijevanja krvnih žila (35). Stanice krvnih žila produciraju adenoreceptore koji intenziviraju vazokonstrikciju uzrokovanu hladnoćom (36). Smanjenje nitratnog oksida (NO) također sudjeluje u patogenezi SSc-a povećavajući agregaciju trombocita, proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila i oslobađanje TGF-β i PDGF. Kod pacijenata s RP-om, postojanje kapilarnih promjena zajedno s verifikacijom specifičnih protutijela pomaže u postavljanju rane dijagnoze SSc-a (37). Drži se da je vaskulopatija u SSc-u posljedica poremećenog odnosa vaskulogeneze i angiogeneze. Histolološki gledano za SSc je karakterističan postupni gubitak malih krvnih žila, dilatacija kapilara, stenoza arteriola i malih krvnih žila. Pacijenti koji boluju od SSc-a pokazuju jaku progresiju pro-angiogenih čimbenika (38). Hipoksija tkiva i aktivacija fibroblasta povezani su s neovaskularizacijom, dolazi do proliferacije endotelnih stanica te posljedične okluzije arteriola i malih krvnih žila uz razvoj obliterirajuće vaskulopatije (12).

Fibroza je glavna značajka morbiditeta i mortaliteta u SSc-u, jednako zahvaća kožu i unutarnje organe (39). Posljedica je ekscesivne aktivacije fibroblasta koji induciraju značajnu depoziciju ekstracelularnog matriksa i vodi do disfunkcije organa. Glavni su sudionici miofibroblasti, napose fibroblasti koji stvaraju kolagen i druge komponente ekstracelularnog matriksa, a oni su većinski izvor TGF-beta za vrijeme nastajanja fibroze (26). U normalnim uvjetima miofibroblasti nestaju apoptozom, dok kod patološke fibrinogeneze miofibroblasti ostaju, stvaraju kolagen i potiču akumulaciju ekstracelularnog matriksa, što završava razvojem kroničnih ožiljaka (40,41). Thy-1 (CD90) je glikozilfosfatidilinozitol-usidrena adhezijska molekula koja je uključena u stanično-staničnu adheziju i uključivanje inflamatornih stanica za aktivaciju mikrovaskularnih endotelnih stanica. Serumski nivo CD90 značajno je povećan kod

pacijenata koji boluju od SSc-a, naročito kod pacijenata s fibrozom pluća te plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH). Faktor rasta vezivnog tkiva, reguliran apoptičkim endotelnim stanicama, djeluje na diferencijaciju stanica i proliferaciju, kao i stvaranje ECM-a (36,42). Trombocitno vezujući čimbenik rasta povišen je u SSc-u, proizvodje aktivacije trombocita, makrofaga i oštećenih endotelnih stanica, djeluje kao mitogeni faktor koji privlači fibroblaste u zahvaćeno tkivo te potiče aktivaciju fibroblasta, sintezu kolagena i sintezu TGF-β 1 (36).

Za sada ne postoje relevantni biomarkeri za postavljanje rane dijagnoze i predviđanje ishoda SSc-a. Egzozomi su membranski vezikuli koji prenose proteine i nukleinske kiseline do ciljnih stanica, značajni su u staničnoj komunikaciji, u fiziološkim i patološkim stanjima te bi mogli biti važni kao cirkulirajući biomarkeri. Nedavna istraživanja potvrdila su značaj ovih mikrovezikula u tri glavna aspekta u SSc-u: imunitetu, vaskulopatiji i fibrozi što upućuje na njihov potencijal kao mogućeg dijagnostičnog i prognostičnog biomarkera (43). Serološki pokazatelji SSc-a antinuklearna su protutijela (ANA), koja su pozitivna u serumu više od 95% bolesnika koji boluju od SSc-a. Pitanje je jesu li ANA biomarkeri ili sudionici patogeneze SSc-a. Specifična ANA za SSc protutijela su na topoizomerazu I i anticentromerna protutijela. Stvaranje specifičnog protutijela ekskluzivno je i rijetko je da pacijent ima dva specifična protutijela ili više (44). Kod lokaliziranog oblika u pravilu su prisutna anticentromerna protutijela, a kod difuznog oblika protutijela na topoizomerazu I (16).

1.1.5. Kliničke manifestacije SSc-a

Klinička slika i razvoj bolesti razlikuju se među pojedincima. SSc je najteži oblik bolesti vezivnog tkiva, no postoji evidencija o padu smrtnosti. Prema Steenu i Medsgeru desetogodišnja kumulativna stopa preživljavanja je porasla, od 54% 70-ih godina prošlog stoljeća do 66% 90-ih godina prošlog stoljeća (45). Dominiraju kožne promjene, ali ipak se radi o sistemskoj bolesti s općim simptomima, krvnožilnim promjenama i promjenama unutarnjih organa.

1.1.5.1.Opći simptomi

Opći simptomi SSc-a najčešće su nespecifični a uključuju umor, bolove u zglobovima i mišićima te osjećaj ukočenosti i nemoći. Bolesnici se tuže na poremećaj spavanja, mučninu i gubitak tjelesne težine. Ovi bolesnici često pate i od depresije (46).

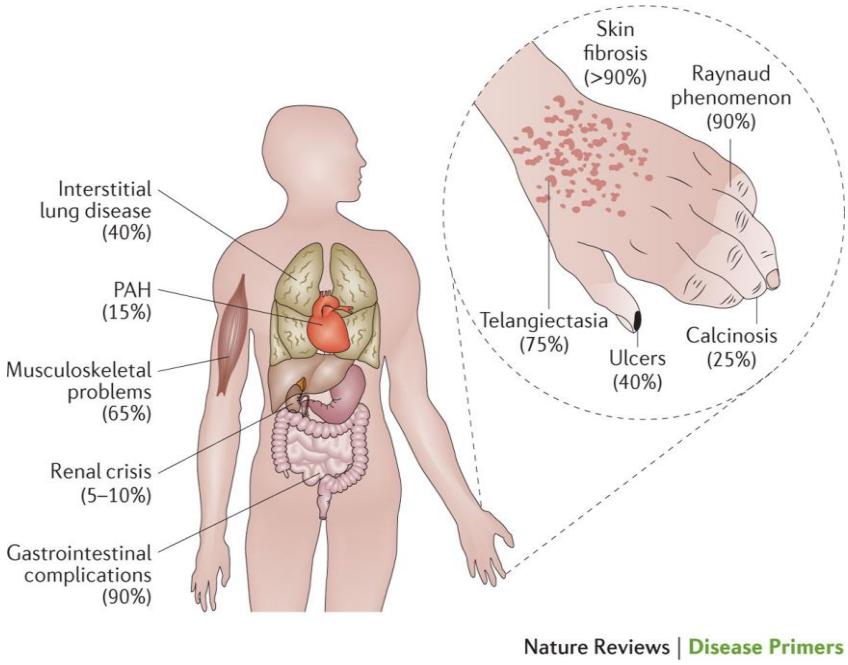
1.1.5.2. Kožne i krvnožilne promjene

Uobičajeno je obilježje sustavne skleroze gubitak elastičnosti kože koji slijedi zadebljanje i otvrdnuće kože. Koža otečenih prstiju zadebljava se uzrokujući sklerodaktiliju, javljaju se fleksije i kontrakture proksimalnih interfalangealnih zglobova te prsti šake izgledaju poput pandža (13). Stvaraju se zvjezdasti, trofički ožiljci, a ponavljani napadaji ishemije mogu uzrokovati atrofiju, ulceracije i na kraju autoamputaciju dijelova prstiju. Promjene mogu zahvatiti i lice, nos dobiva izgled kljuna, reducirano je otvaranje usta (*mikrostomija*), izražene su perioralne i radijalne brazde. Javljaju se teleangiektazije na licu i grudima, hiperpigmentacija i hipopigmentacija kože dajući joj izgled „sol i papar“, suhoća i svrbež kože te gubitak kose (13,14). Mogu se pojaviti opsežne supkutane kalcifikacije, promjene boje na prstima od blijede do lividno-crvene uslijed hladnoćom izazvanog vazospazma, smanjen motilitet ezofageusa, povećana zategnutost kože prstiju i dilatacija krvnih žila što skupnim imenom nazivamo CREST-ov sindrom (15).

Krvnožilne promjene u SSc-u čini proliferacija intime, otok medije, aktivacija trombocita te stvaranje fibrinskih depozita što ima za posljedicu obliteraciju krvnih žila i ishemiju (12). Najraniji simptom u 95% bolesnika koji boluju od SSc-a koji se javlja Raynaudov je fenomen hladnoćom izazvani periferni vazospazam. To je prvi i nagovještavajući simptom u SSc-u. Raynaudov fenomen klinički je obilježen trifazičnim promjenama boje kože okrajina. Na početku atake koža postaje blijeda uslijed gubitka protoka (blijeda ishemija), zatim lividna zbog povratka deoksigenirane krvi i nakon toga nastupa reperfuzija i crvenilo kože (crvena hiperemija) (47). Do RP-a dolazi uslijed poremećene ravnoteže između snažne vazokonstrikcije i slabe vazodilatacije. Endotelna disfunkcija, poremećaj glatkih mišićnih stanica, disfunkcija autonomnog živčanog sustava, ali i djelovanja solubilnih medijatora, dovodi do poremećene ravnoteže vaskularnog tonusa što rezultira obliteracijom krvnih žila i ishemijom s razvojem ulceracija, infarkta ili gangrene (48). Uslijed vaskularne disfunkcije dolazi i do oštećenja organa: gastrointestinalnog trakta, pluća, bubrega i srca (47).

1.1.5.3. Promjene na unutarnjim organima

Prognoza ovisi o zahvaćenosti unutarnjih organa. Promjene na unutarnjim organima prisutne su u 80– 90% oboljelih, a zahvaćeni su gotovo svi organi, najčešće probavni sustav, pluća, bubreg, srce i koštanomišićni sustav (Slika 5.) (11).



Preuzeto od: Allanore Yi sur. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15002

Slika 5. Zahvaćenost organa u SSc-u

U gotovo 90% bolesnika zahvaćen je gastrointestinalni trakt. Bilo koji dio gastrointestinalnog trakta može biti zahvaćen, od usne šupljine do anusa. Gastrointestinalne manifestacije pojavljuju se i kod lcSSc-a i kod dcSSc-a, ali i u odsutnosti kožnih manifestacija. U 8% slučajeva pacijenti razvijaju teške kliničke simptome. Ova grupa pacijenata pokazuje povećanu smrtnost sa samo 15% preživjelih nakon 9 godina bolesti (49). Mogu biti oštećene brojne funkcije gastrointestinalnog trakta: motilitet, digestija, apsorpcija i ekskrecija. Simptomi su bol, disfagija, povraćanje, dijareja, konstipacija, fekalna inkontinencija i gubitak mase. Najčešće su promjene na jednjaku i to u 2/3 distalnog dijela jednjaka. Nerijetko dolazi do razvoja Barrettova jednjaka (metaplazija) koja nastaje nakon ezofagitisa, striktura i ulceracija jednjaka. Pojedini bolesnici koji boluju od SSc-a s gastričnim manifestacijama mogu imati hemoragije i gubitak željeza uslijed razvoja gastrične antralne vaskularne ektazije –GAVE ili „*watermelon stomach*“. Česte su promjene tankog i debelog crijeva, hipomotilitet, pseudoobstrukcije i stvaranje divertikla. Promjene značajno utječu na prognozu i kvalitetu života te je stopa smrtnosti kod onih koji boluju od SSc-a uslijed gastrointestinalnih manifestacija 6-12% (50). Nedavna istraživanja identificirala su novi mehanizam u patogenezi poremećaja motiliteta gastrointestinalnog trakta, gdje posreduje funkcionalni anti-muskarin receptor autoantitijela (49). Prevalencija pothranjenosti u bolesnika koji boluju od SSc-a je 18-56%. Premda patološka zbivanja u gastrointestinalnom traktu doprinose pothranjenosti, kaheksija u sklopu kronične

upale također se odražava na malnutriciju u bolesnika koji boluju od SSc-a. Razne studije pokazale su međusobni utjecaj lošeg nutritivnog statusa, aktivnosti i težine oboljenja (49).

U SSc-u česta je intersticijska bolest pluća koja zajedno s plućnom arterijskom hipertenzijom predstavlja vodeći uzrok smrti. Promjene su prisutne u 70% bolesnika. Najčešći je nalaz fibroza intersticija s destrukcijom malih dišnih putova i bronhiektazijama, zadebljanjem malih intrapulmonalnih arterija i stvaranjem mikrocista (51). Kod ovih bolesnika povećana je učestalost karcinoma alveolarnih stanica i bronhogenih karcinoma (52). Intersticijska bolest pluća javlja se u bolesnika s dcSSc-om i prisustvom protutijela na topoizomerazu I. Klinički znaci zahvaćenosti pluća su dispneja, kašalj, atipična prsna bol i slabost. Funkcionalni testovi pluća: difuzijski kapacitet ugljičnog monoksida (DLCO, engl. *diffusing capacity of the lung forcarbon monoxide*) i forsirani vitalni kapacitet (FVC, engl. *forced vital capacity*) uz radiološke snimke ključni su u dijagnosticiranju plućnih komplikacija. FVC/DLCO manji od 1,6 ukazuje na intersticijsku bolest pluća (53). Bolesnici s promjenama većim od 20% volumena pluća imaju prošireni oblik plućne bolesti s brzim narušavanjem plućne funkcije i visokom smrtnošću (54).

Plućna hipertenzija u SSc-u može biti posljedica intersticijske bolesti pluća i disfunkcije lijeve klijetke, ali i primarna kao posljedica obliterirajuće plućne arteriopatije (55). Jedini način izravnog mjerenja vrijednosti plućnog arterijskog tlaka kateterizacija je desnog srca. Dijagnoza PAH-a postavlja se kada su vrijednosti plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg (56).

Zahvaćenost bubrega manifestira se proteinurijom, azotemijom i/ili hipertenzijom u 45% bolesnika (57). Manifestira se kao naglo nastala arterijska hipertenzija praćena glavoboljom, smetnjama vida, srčanim zatajivanjem, perikarditisom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, trombocitopenijom i oliguričnim zatajivanjem bubrežne funkcije. Renalna kriza u SSc-u s malignom hipertenzijom i brzoprogresivnom bubrežnom insuficijencijom specifična je komplikacija koja je do otkrića ACE-inhibitora (angiotenzin konvertaze) bila vodeći uzrok smrti s godišnjom smrtnošću koji iznosi 85 % (58,59).

U SSc-u mogu biti zahvaćene sve srčane strukture, može se manifestirati bolešću miokarda, perikarda i srčanih zalistaka te poremećajima ritma i provođenja. Zahvaćenost srca često je slabo prepoznata zbog odsustva simptoma sve do razvoja srčanog popuštanja. Kod bolesti srca u SSc-u bolesnika dolazi do oštećenja mikrocirkulacije s poremećajem vazoreaktivnosti (miokardijalni Raynaudov fenomen) s oštećenjem ili bez oštećenja krvnih žila. Kliničke manifestacije variraju od simptoma zatajivanja srca kao što su zaduha, nepodnošenje napora,

oticanje nogu, pojava ascitesa, bol u prsima i aritmija (osjećaj nepravilnog i ubrzanog rada srca) (60). Prevalencija kardijalnih manifestacija u SSc-u je 15-35%, klinička prisutnost predstavlja loš prognostički znak (61).

Koštanomišićne manifestacije pojavljuju se kao jedno od najranijih obilježja SSc-a. Zglobna obilježja u SSc-u značajno pridonose invaliditetu i smanjenju kvalitete života oboljelih. Zahvaćeni su zglobovi bolni, najčešće distalni interfalangealni, a mogu se predstavljati akutnom ili kroničnom upalom. Zahvaćenost tetiva češće se javlja u dcSSc-u na početku bolesti. Manifestira se kao palpabilno čujno trenje tetiva u području koljena, prstiju, ručnih zglobova i gležnjeva, a posljedica su fibroze tetiva i okolnih zglobnih struktura. Potkožni kalcifikati mogu se javiti na stopalima, koljenima i nogama, odnosno na mjestima podložnim pritisku i trenju. Koštana resorpcija česta je manifestacija SSc-a, a resorpcija distalnih falangi javlja se u 20% bolesnika (62).

Mišićne promjene u SSc-u obilježene su slabošću mišića, a miopatski simptomi javljaju se u 80% bolesnika. Neki bolesnici razvijaju miozitis karakteriziran mišićnom slabošću proksimalnih mišića i povećanjem mišićnih enzima što je česta pojava u poliomiozitisu. Od neuroloških poremećaja čest je sindrom karpalnog tunela te različite neuropatije (63).

1.2. KLINIČKA SLIKA SSc-A S POSEBNIM OSVRTOM NA PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI

1.2.1. Slina

Kada govorimo o slini, govorimo o kompleksnoj mješavini tekućina nastalih egzokrinim izlučivanjem žlijezda slinovnica te gingivalnih džepova i transudata oralne sluznice. Slina, koja neprekidno protječe usnom šupljinom, mješavina je sekreta velikih žlijezda slinovnica i malih akcesornih žlijezda koje se nalaze ispod cijele sluznice usne šupljine. Sastoje se od acinusa i odvodnih kanala. Udio pojedinih žlijezda u ukupnoj količini izlučene sline i u njezinu sastavu različit je. Tri su glavne žlijezde slinovnice: zaušna žlijezda (*glandula parotis),* podčeljusna žlijezda (*glandula submandibularis*) i podjezična žlijezda (*glandula sublingualis*), te luče 90% ukupnog volumena sline, a preostalo luče male žlijezde slinovnice. Odrasle osobe normalno luče 0,4 ml/min ili 1-1,5 l/dan (64,65).

Zaušna žlijezda parna je žlijezda, čisto serozna, luči 60-65% volumena sline. Oblik joj je piramidalan i obavijena je gustom fibroznom čahurom. Sustav odvodnih kanala sastoji se od sekrecijskih cjevčica kroz koje prolazi izlučeni sekret do glavne izvodne cijevi (*ductus parotideus Stenoni)* i usne šupljine. Otvor u obrazu pokriva mala papila iznad bukalne površine prvog gornjeg kutnjaka (66).

Podčeljusna žlijezda također je parna žlijezda, mješovita ali pretežno serozna, orašasta oblika, smještena ispod donje čeljusti. Luči 20– 30% ukupnog volumena sline. Odvodni kanal (*ductus Whartoni)* završava na dnu usne šupljine, postranično od *frenuluma linguae*, s otvorom *caruncula sublingualisa* (*pappila salivaria sublingualis*) (66).

Podjezična žlijezda također je mješovita, ali pretežno mukozna žlijezda, trokutasta oblika, leži odmah ispod sluznice dna usne šupljine i izdiže dno u dva nabora s obje strane jezika (*plica sublingualis*). Luči 2– 5% ukupnog volumena sline. Najmanja je žlijezda i nema jedinstveni odvodni kanal, već ima niz malih kanala koji se otvaraju uzduž podjezičnog nabora (*ductus sublinguales minores*). Odvodni kanal prednje žlijezde zove se *ductus sublingualis* (66).

Nakupine malih žlijezda slinovnica nalaze se posvuda po usnoj šupljini, rasute su po površini jezika, na unutrašnjoj strani usana, obraza i nepca. Pretežno su mješovite iako mogu biti posve serozne ili mukozne (66).

Proizvodnja sline počinje u acinusima gdje se izlučuju organski (mucini i proteini) i anorganski (razni elektroliti) sastojci. Slina je hipotonična vodena otopina (89% vode). Od anorganskih tvari sadrži ione kalija, natrija, kalcija, anorganskih fosfata, bikarbonata, magnezija, klora, joda i fluora. Od organskih tvari u slini nalazimo: proteine, serumske proteine (IgG, IgM, IgA), globuline, albumine, salivarne enzime (amilaze, lizozim, lipazu, peroksidazu i mješane enzime), mukoproteine, glikoproteine, hormone, ugljikohidrate, lipide, spojeve dušika, laktoferin (spoj željeza i proteina). U slini još nalazimo i oralne mukozne transudate, deskvamirane epitelne i krvne stanice, nazalne sekrete, viruse, gljivice, bakterije i ostatke hrane. Svojim biološkim i biokemijskim svojstvima neophodna je za normalnu funkciju oralnog miljea. Kiselost sline nije ujednačena, pH-vrijednost ovisi o gubitku ugljičnog dioksida, o metabolizmu bakterija te o vrsti hrane. Međutim, puferski sustav sline, bikarbonatni ioni, fosfatni ioni te proteini održavaju acido-baznu ravnotežu u slini, pH-vrijednost sveukupne sline iznosi od 5,8 do 7,1 (66,67).

Stvaranje sline regulirani je proces. Razlikujemo nestimuliranu (QS) i stimuliranu slinu (QSS). Nestimulirana slina je slina u mirovanju, postoji mali konstantni protok koji u obliku filma prekriva, vlaži i podmazuje oralna tkiva. Povećani protok sline, tj. stimuliranu slinu, može se postići kemijskom i/ili mehaničkom stimulacijom te žvakanjem hrane. Između obroka lučenje se sline smanjuje, a noću gotovo prestaje dok spavamo (64).

Mikrobiološki sastav sline ima važnu ulogu u stvaranju bakterijskog plaka. Smanjenje protoka sline dovodi do povećanja koncentracije određenih mikroorganizama, kao što su *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* i *Candida albicans*, koji mogu biti razlog povećane pojave karijesa i oralne kandidijaze (64,65). Slina olakšava ispravan govor, podmazuje sluznicu, remineralizira caklinu, pomaže pri okusu hrane i stvaranja bolusa, injicira proces probave i stvara obrambene mehanizme protiv infekcije. Kod hiposalivacije prisutni su brojni simptomi: teškoće govora, žvakanja i gutanja, promjenjen je okus i postoji potreba za pijenjem velike količine vode. Usnice su suhe i fisurirane, a jezik je obložen, eritematozan i fisuriran. Slina je ljepljiva, prisutan je angularni heilitis, karijes na atipičnim mjestima, mukozitis i oralne ulceracije. Smanjeno lučenje sline rezultira povećanim razvojem karijesa, infekcijama (kandidijaze), pečenjem usne šupljine, glosodinijom (pečenje jezika), disfagijom, disgeuzijom (promjena okusa), teškoćama pri pravilnom izgovaranju riječi, oralnim lezijama i gastroezofagealnim refluksom (65). Slina, također, stvara premaz na tvrdoj i mekoj sluznici oralne šupljine i zadržava vlažnost ne samo usne šupljine nego i orofarinksa i jednjaka. Sastav sline djeluje kao pufer pri promjeni aciditeta u usnoj šupljini. Salivarni proteini mogu se apsorbirati na zubnu površinu stvarajući organski film na kojem se odvijaju procesi demineralizacije i remineralizacije (64,68). Kako se smanjuje volumen sline, tako se smanjuje i koncentracija IgA-a, laktoferina, salivarnih proteina i peptida (68). Premda je malo poznato kako oboljenje od SSc-a djeluje na žlijezde slinovnice, neke prijašnje studije pokazale su da se promjene u žlijezdama slinovnicama (povećana ekspresija E-selektina i TNF-α i infiltracija masnim stanicama) mogu detektirati u ranim stadijima oboljenja, prije pojavljivanja promjena na koži i kada još ne postoje kriteriji za dijagnozu SSc-a (67). Slina sadrži veliki broj antimikrobnih proteina koji bi mogli imati važnu ulogu u smanjenju oralne infekcije (67). Identifikacija salivarnih proteina specifičnih za SSc bila bi važna kao potencijalni biomarker u ranom prepoznavanju bolesti. Calgranulin A i calgranulin B prisutni su u slini kod kroničnih upala i dermatoza. Uključeni su u metabolizam arahidonične kiseline u ljudskim neutrofilima. Izgleda da igraju važnu ulogu u upalnoj i imunološkoj reakciji. Visoka koncentracija ovih proteina možda ima ulogu u inhibiciji aktivnosti metalproteinaza. Redukcija aktivnosti

metalproteinaza utječe na smanjenje razgradnje ekstracelularnog matriksa kod pacijenata koji boluju od SSc-a što vodi prema ekstenzivnoj fibrozi (67).

1.2.2. Hipofunkcija žlijezda slinovnica

Kserostomija ili suhoća usta oboljenje je uzrokovano smanjenim lučenjem sline uslijed različitih faktora. To je klinička manifestacija disfunkcije žlijezda slinovnica. Normalno se luči 0,4-0,5 ml/min, 0,2-0,4 ml/min upućuje na oligosijaliju, a količina manja od 0,2 ml/min ukazuje nam na kserostomiju (69). U prosjeku od 30% do 40% bolesnika sa SSc-om pokazuju znakove kserostomije. Prisutna je kod dvije trećine bolesnika koji boluju od SSc-a, a nastaje iz dvaju razloga: autoimune destrukcije žlijezdanog tkiva, što je tipično za Sjögrenov sindrom ili fibrozu žlijezdanog tkiva što rezultira smanjenim lučenjem sline što pak vodi otežanom žvakanju i lošijoj oralnoj higijeni (70). Prospektivno istraživanje uzastopnih bolesnika sa SSc-om pokazuje prevalenciju sekundarnog SS-a u postotku od 68%. U istom istraživanju biopsija malih žlijezda slinovnica pokazuje žljezdanu fibrozu kod 58% bolesnika sa SSc-om i sekundarnim SS-om, dok 23% bolesnika pokazuje i limfocitni sijaloadenitis kao dijagnostički pokazatelj pridruženog sekundarnog SS-a (71). Osim smanjenog izlučivanja u bolesnika sa SSc-om, koje je povezano s pojavom autoprotutijela karakterističnih za sekundarni SS, smanjene su i pH-vrijednosti u odnosu na zdravu populaciju (72,73). U ovih bolesnika regulacija salivarne pH-vrijednosti lošija je nego što je slučaj sa zdravom populacijom. Nakon konzumacije slastica, pH-vrijednost je niža, slina kod ovih bolesnika ne djeluje kao efikasan pufer te je povećan rizik od karijesa (65). Nije dokazano da su niže vrijednosti sijalometrije povezane s težinom bolesti SSc-a (74).

Kod bolesnika sa sSS-om nalazimo i povećanje autoprotutijela kao što je reumatoidni faktor (RF), antinuklearna antitijela, zatim anti-SSA/Ro (Sjögrenov sindrom autoantigen A) i anti-SSB/Ro (Sjögrenov sindrom autoantigen B) koja su specifična za Sjögrenov sindrom (68,75), kao i nerijetko povišene krioglobuline. Promjene u DNA metilaciji T-limfocita i B-limfocita potvrđene su na biopatu malih žlijezda slinovnica i čini se da imaju ključnu ulogu u SS-u (76). Hiperaktivnost B-stanica, koja se odražava kroz hipergamaglobulinemiju, odnosno povećanu produkciju protutijela uz promjene subpopulacije B-stanica, bitan je čimbenik patogeneze SS-a. Poznato je da bolesnici sa SS-om imaju 16 puta veći rizik oboljenja od non-Hodgkinovog limfoma ili MALT limfoma (*mucosa associated lymfoid tumor*), koji zahvaćaju žlijezde slinovnice i gastrointestinalni trakt (68,77). Histopatološka slika SS-a kronični je periduktalni sijaloadenitis. U ranom stadiju oboljenja dolazi do agregacije limfocita u lobulusima žlijezde.

Inicijalno, limfociti infiltriraju prostor oko malih interlobularnih i intralobularnih duktusa, zatim određuju atrofičku involuciju acinusa. Limfocitni se infiltrat zatim širi na parenhim te kao konačni rezultat nastaje difuzna infiltracija limfocita i poremećaj tkivne arhitekture. Limfociti injiciraju epitelijalne lezije u duktusu te hijalin, materijal sličan bazalnoj membrani, biva prisutan u lumenu duktusa. Destrukcija salivarnih žlijezda u bolesnika koji boluju od SS-a odvija se zamjenom žlijezdanog tkiva masnim i fibroznim, pri čemu adipociti zauzimaju veliki dio žlijezdanog tkiva. Nedavne studije ukazuju na mogućnost veze između aktivnosti bolesti i nadomještanja žlijezdanog tkiva masnim. Sugerira se i mogućnost aktivne uloge adipocita u imunološkoj reakciji u žlijezdanom okolišu (68).

Slina igra glavnu ulogu u podmazivanju oralne sluznice prevenirajući oštećenja nastala traumom i trenjem. Traumatske lezije nastaju nakon jedenja hrane, posebno grublje i abrazivnije hrane poput prepečenog kruha ili suhih prepršenih listića krumpira jer je sluznica suha. Smanjena vlažnost usne šupljine otežava nošenje protetskih nadomjestaka, a samim tim otežava se proces govora i hranjenja (65). Salivarni epidermalni faktor rasta (engl. *salivaryepidermal growth factor* – EGF) smatra se važnim citoprotektivnim čimbenikom koji štiti sluznicu od ozljeda i doprinosi cijeljenju rana u oralnoj šupljini uz održavanje integriteta sluznice usne šupljine i gastrointestinalnog trakta (78).

Suhoća usne šupljine mjeri se nestimuliranom slinom i stimuliranom slinom, za potvrdu dijagnoze uvriježena je biopsija malih žlijezda slinovnica (79).

U bolesnika koji boluju od SSc-a koji imaju suhoću usne šupljine neophodno je postići adekvatnu oralnu hidrataciju da bismo eliminirali simptome suhoće, prevenirali karijes i infekciju. Cilj je postići normalan govor te normalno gutanje i ishranu. Slinu nadomještamo umjetnom slinom koja u sebi ima ione kalcija, fosfora i flora. Na tržištu postoji velika ponuda umjetne sline kao zamjenski produkt u vidu gela, spreja i pastila. Za lokalnu stimulaciju sline preporučuju se žvakaće gume bez šećera, iako se prednost daje bombonima s okusom limuna. Za sustavnu stimulaciju daje se pilokarpin pacijenatima koji još uvijek imaju zdrave dijelove žlijezda slinovnica, a nemaju kontraindikaciju za primjenu lijeka. Bolesnici bi trebali izbjegavati uzimanje alkohola i pušenje (68,80).

1.2.3. Orofacijalna fibroza i mikrostomija

Doktor dentalne medicine može uočiti klinička obilježja kod rane ili ograničene SSc-e prije reumatološkog postavljanja dijagnoze (80). Orofacijalne su manifestacije uobičajene u oko 80% pacijenata sa SSc-om i pogoršavaju sliku oboljenja (Slika 6.). S obzirom na težinu kliničkih manifestacija zahvaćenih visceralnih organa u SSc-u koje su prioritet u liječenju, orofacijalni se simptomi često previde (81). Subkutane abnormalne depozicije kolagena tipa 1 i tipa 3 u usnicama jedan je od čimbenika nastanka mikrostomije koja ograničava otvaranje usta. Lice izgleda kao maska nalik mišu, javlja se atrofija nazalnih područja. Na licu se vide karakteristične cirkularne brazde oko usta ili perioralne „linije zviždanja“ kod oko 70% bolesnika, kao i brazde oko očiju uzrokovane periorbitalnom fibrozom (82). Mikrostomija i smanjeni interincizalni razmak otežavaju održavanje oralne higijene, liječenje usne šupljine i protetsku rehabilitaciju. Protetski nadomjestci teško se vade iz usne šupljine te mogu nastati ozljede usta i oralne sluznice. Smanjena snaga usnica i lica otežava govor, sputava izraz lica i kontrolu salivacije. Fibroza frenuluma jezika odražava se na govor, kontrolu sline i stvaranje bolusa. Više je izgubljenih zubi i parodontalnih oboljenja (82,83). Kod velikog broja bolesnika, što im predstavlja veliki estetski problem, prisutne su cirkularne brazde (80%), čvršća usta (77%), tanke usnice (73%) te gubitak linija usta (68%) (84). Težinu oboljenja SSc-om može pojačati pridruženi Sjögrenov sindrom u vidu orofacijalnih manifestacija koje uključuju fibrozu salivarnih i lakrimalnih žlijezda, a simptomi su suha usta, kserostomija, suhe oči, čije posljedice mogu biti keratokonjuktivitis ili kseroftalmija (72).



Slika 6. Karakterističan izgled lica u SSc-u (preuzeto iz arhive Refrenetnog centra za SSc, KBC Split)

Posljedice mikrostomije estetske su i funkcionalne. Davanjem uputa bolesnicima, jednostavnim dnevnim vježbama rastezanja usta možemo značajno poboljšati njihovu rastezljivost i otvaranje, dok se estetsko poboljšanje pokušava postići tretmanom frakcijskim CO_2 laserom, tkivnim filerima, injekcijama botulina i šminkom (9,80). Kirurške intervencije poput komisuroplastike i stavljanja masnih autografstova rade se samo kod težih slučajeva SSc-a (80).

1.2.4. Radiološke promjene čeljusti

Kod bolesnika koji boluju od SSc-a radiološki je vidljiva resorpcija u kutu donje čeljusti, na mjestu hvatišta masetera u 10– 33%, obostranih kondila u 13,7%, koronoidalnog procesusa i uzlaznog ramusa. Mehanizmi koji dovode do ovakovog stanja slabo su poznati, ali se pretpostavlja da su vaskularni poremećaj. Resorpcija donje čeljusti može rezultirati asimetrijom lica, malokluzijom, osteomijelitisom i patološkim frakturama (80). Klasičan radiološki nalaz ujednačeno je proširenje parodontalnog ligamenta, osobito oko stražnjih zubi (85). SSc je kolageni poremećaj u vidu povećanja stvaranja kolagena što dovodi do napetosti mišića. Kada su zahvaćeni mastikatorni mišići i kada oni postanu glomazniji, dolazi do povećanja mastikatorne okluzalne sile što dovodi do primarne okluzalne traume a rezultat je prošireni parodontalni ligamentni prostor. Jače okluzalne sile na stražnjim zubima vjerojatno su odgovorne za proširene parodontalne prostore (86).

1.2.5. Teleangiektazije usne šupljine

Teleangiektazije su kožne vaskularne manifestacije i smatra se da nastaju kao sekundarni poremećaj neoangiogeneze u ishemičnom tkivu. Nastaju na vidljivim dijelovima kože ruku i lica te predstavljaju estetski problem, a također se mogu naći i na oralnoj mukoznoj sluznici, tipično na labijalnoj sluznici. Mogu krvariti nakon traumatizacije, ali ne predstavljaju značajan rizik za bolesnika. Sluznica može biti atrofična te se mogu naći i ulceracije kao posljedica loše ishrane, avitaminoze i općenito terapije specifične za SSc (80,87).

Brojnim pacijentima ekstraoralne teleangiektazije predstavljaju estetski problem te ih kamufliraju kremama i šminkom. Tretmani s laserom i intenzivnom fototerapijom kratkog su vijeka kod bolesnika sa SSc-om, a tretmani koji bi imali duži učinak za sada nisu poznati (88).

1.2.6. Atrofija i ulceracije oralne mukoze

Atrofija i ulceracije oralne mukoze nastaju sekundarno u bolesnika sa SSc-om, uslijed siromašne prehrane i nedostataka vitamina B9 i B12. Ponekad nailazimo i na umjereno abradiran jezik. Ulceracije oralne mukoze mogu biti i posljedica lijekova koji se koriste u liječenju SSc-a, posebno citostatika poput metotreksata, azatioprina i ciklofosfamida.

Liječenje uključuje ispravak bilo kojeg nutritivnog nedostatka, topikalno liječenje samih ulceracija i substituciju imunosupresivnih lijekova. Perzistirajuće ulceracije koje ne cijele zahtjevaju posebnu skrb i nerijetko biopsiju (80,87).

1.2.7. Gljivična oboljenja usne šupljine

Bolesnici koji boluju od SSc-a imaju veću prevalenciju gljivičnih oboljenja, većinom kandidijaze (*Candida albicans*). Infekcije nastaju uslijed hiposalivacije i smanjenog puferskog kapaciteta. Javljaju se u više oblika kao eritematozne lezije, ispod protetskih radova na tvrdoj sluznici i kao pseudomembranozna kandidijaza. Od vanjskih mjesta najčešće su zahvaćeni uglovi usnica, javlja se upala koja se odražava kroz suhe, fisurne i eritematozne lezije usnica (65). Kortikosteroidi i antibiotici, naročito u slučaju dužeg liječenja, također su sudionici infekcije usne šupljine, osobito oralne kandidijaze. Prevencija oralne kandidijaze podrazumijeva čišćenje pomičnih protetskih nadomjestaka, dok se u bolesnika s manifestnom oralnom kandidijazom primjenjuje antigljivična terapija (87).

1.2.8. Dentalna i parodontalna oboljenja

Bolesnici oboljeli od SSc-a izloženi su većem riziku oboljenja od karijesa, parodontalnih oboljenja i infekcija od ostatka populacije. Uzrok je slabije lučenje sline, nemogućnost provođenja pravilne higijene usne šupljine te primjena imunosupresivnih lijekova (83). Smanjena je regulacija kiselosti sline, procesi demineralizacije i remineralizacije. Karijes se javlja na atipičnim mjestima kao što su incizalne, labijalne površine te površine uz korijen i na korijenu zuba. U bolesnika koji boluje od SSc-a veća je prisutnost kariogenih i acidofilnih mikroorganizama, kao što su *Streptococcusmutans* i *Lactobacillus species* u odnosu na zdravu populaciju (65, 68). Karijes nastaje kao posljedica djelovanja kiseline iz dentalnog plaka na površinu zuba i stvara uvjete za aktivaciju bakterija koje se nalaze u matriksu plaka. Brojni su čimbenici koji povećavaju incidenciju karijesa kao što je ishrana, oralna higijena i protok te karakteristike sline (količina, sastav, pH-vrijednost, fluoridi). Uslijed smanjene salivacije manje

je i lučenje imunoglobulina A koji prevenira karijes. Protok sline, djelovanje jezika i usnica na zube mobilizira bakterije s njihove površine u usnu šupljinu (79). Orofaringealni poremećaj gutanja prisutan je u 25% bolesnika koji boluju od SSc-a i može se pojaviti kao refleksni mehanizam, tj. gastroezofagealni refluks, ili može nastati sekundarno zadebljanje mišića donjeg dijela farinksa ili gornjeg dijela ezofagusa (49). Stvaranju kisele sline doprinosi neadekvatna salivacija, produkti bakterijskog metabolizma te gastroezofagealni refluks. Ova kisela slina u bolesnika koji boluju od SSc-a erodira caklinu zubi (82).

Kontradiktorni su rezultati o parodontalnim oboljenjima kod SSc-a, pojedini autori ih nalaze u većem broju u odnosu na kontrolnu skupinu dok drugi to ne potvrđuju. Istraživanjem bioptičkog supstrata gingive kod SSc-a potvrđene su promjene. U patohistološkom nalazu gingive kod SSc-a zabilježen je smanjen broj kapilara uz njihov povećan dijametar, kao i zavojitost kapilara, što je vjerojatno razlog posljedičnom poremećaju mikrocirkulacije (89). Poznato je da se čimbenik rasta endotelnih krvnih žila (VEGF) sastoji od 6 strukturalno srodnih proteina koji reguliraju rast i diferencijaciju multiplih komponenata u krvnožilnom sistemu, naročito krvnih i limfnih žila. VEGF je endotelno-specifični faktor rasta koji potencijalno pojačava mikrovaskularnu permeabilnost, promiče angiogenezu i stimulira proliferaciju stanica endotela, kao i njihovu migraciju i opstanak. Drži se da je za angiogenetski efekt poglavito odgovorno posredovanje VEGF-A. CD34 je glukoprotein površinskih endotelnih i hematopoetskih stanica i smatra se važnim markerom za tkivnu vaskularizaciju, odnosno gustoću mikrožilja (MVD). Rezultati studije koju su proveli Ozcelik i sur. upućuju na to da bolesnici koji boluju od SSc-a imaju smanjenu lokanu produkciju VEGF-A i VEGF-C te viši nivo MVD-a i CD34 u tkivu gingive. Zanimljivo je da je MVD značajno viši u pušača, zatim kod gingivitisa, agresivnog parodontitisa te upalnog zbivanja kod implantata. Pacijenti koji boluju od SSc-a imaju smanjeni broj gingivalnih kapilara što vjerojatno predstavlja podlogu za parodontalno oboljenje (90). Važno je napomenuti da blokatori kalcijeva kanala, koji se daju u terapiji Raynadova fenomena, jednako kao i ciklosporini mogu izazvati hiperplaziju gingive (70).

Održavanje oralne higijene predstavlja fizički izazov za bolesnike koji boluju od SSc-a, a koji imaju mikrostomiju i reduciranu ručnu spretnost, njima je reducirana sposobnost korištenja zubne četkice i pomoćnih dentalnih sredstva za čišćenje. Poole i sur. pokazali su da je loša oralna higijena usko povezana s reduciranim oralnim otvorom, povećanim zadebljanjem kože i smanjenom pokretljivošću ruku i prstiju (91). Pravilnom oralnom higijenom i fluoridacijom možemo smanjiti karijes i broj izgubljenih zubi (70). Osim pravilno provođene higijene potrebno je konzumirati hranu koja ne potiče karijes i ne potiče kiselost. Šećerni alkoholi, kao

što su sorbitol i ksilitol, imaju niski kariogeni potencijal. Hrana s visokim udjelom šećera izaziva veći broj karijesa naročito ako se uzima između obroka. Kontrolu i smanjenje dentalnog plaka možemo provoditi koristeći sprejeve, gelove, lakove, žvakaće gume, zubne paste i tekućine za ispiranje usne šupljine. Među njima je poznat klorheksidin, bakteriostatik koji inhibira određene enzime koji interferiraju s bakterijama, zatim ksilitol koji prevenira karijes, reducira broj bakterija i inhibira glikolizu te fluor koji je također značajan za sprječavanje karijesa. Fosfoproteini, odnosno fosfopeptidi koji stabiliziraju kalcij i fosfate u zubima, prisutni su u slini i mlijeku te imaju zadatak inhibicije demineralizacije i remineralizacije (68,79). Zbog mikrostomije i smanjene mogućnosti otvaranja usta, liječenje zubi i promjena u usnoj šupljini u pacijenata koji boluju od SSc-a otežano je, a ponekad i teško moguće, čemu pridonosi i ograničena funkcija ruku oboljelih. Zbog svega navedenog oralna higijena najčešće je teško provediva s posljedičnim povećanim brojem karioznih i izgubljenih zubi te čestim upalama gingive. U ovih bolesnika važne su upute o pravilnom održavanju oralne higijene a kao dobar izbor preporučuju se električne ili dječje četkice s obzirom na to da imaju manji radni dio, zatim zubni konac, interdentalne četkice te vodice za usta. Ovim bolesnicima od iznimnog je značaja redoviti stomatološki nadzor (92,93).

1.3. ORALNO ZDRAVLJE U ODNOSU NA KVALITETU ŽIVOTA

Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* – WHO) 1993. je godine definirala kvalitetu života kao individualnu percepciju stupnja ugodnosti života u što uključuje osobne želje, očekivanja i paradigme, a u podudarnosti je sa sustavom vrijednosti u socio-kulturnom kontekstu (94). Orofacijalna funkcija i zdravlje važan su aspekt općeg zdravlja i kvalitete života svakog čovjeka. Bilo kakav poremećaj orofacijalne funkcije utjecat će ne samo na funkciju žvakanja već i na psihosocijalni status (95). Slade i Spencer osmislili su *Oral Health Impact Profile* 49 (OHIP49) koji pomoću niza jednostavnih pitanja na koje se odgovara odabirom broja na skali od 0 do 4 daje uvid u opće stanje bolesnika s obzirom na njegovo oralno zdravlje. Uključeno je mjerenje disfunkcije, invalidnosti i udobnosti. OHIP49 se sastoji od 49 pitanja podijeljenih u sedam podskupina: ograničenje funkcije (9 pitanja), tjelesna nelagodnost do boli (9 pitanja), psihološka nelagodnost (5 pitanja), tjelesna onesposobljenost (9 pitanja), psihološka onesposobljenost (6 pitanja), socijalna onesposobljenost (5 pitanja) i hendikep (6 pitanja). Odgovor na svako pitanje baziran je prema Likertovoj skali raspona 0-4. Napravljena je i skraćena verzija od 14 pitanja (iz svake podskupine po 2 pitanja), a test je preveden na

brojne jezike (96). U Hrvatskoj je preveden skraćeni oblik OHIP14 dok je u Bosni i Hercegovini preveden OHIP49 (74,97).

Cjelokupno oralno zdravlje značajno je lošije u bolesnika sa SSc-om u usporedbi s općom populacijom. Lošije se oralno zdravlje neosporno odražava na opće zdravlje i kvalitetu života. *Mouth Handicap in Systemic Sclerosis* (MHISS) specifičan je alat koji se rabi za procjenu oštećenja usne šupljine u odnosu na invalidnost u bolesnika oboljelih od SSc-a, koristan je i za procjenu zabrinutosti bolesnika te utjecaj bolesti na njegov svakodnevni život (80).

Bolesnici sa SSc-om i s nižim socioekonomskim statusom (SES) pokazuju lošiji ishod bolesti. Brojni čimbenici utječu na SES: zanimanje, stupanj obrazovanja, prihodi i vrsta posla (72,98, 99). Sustavna skleroza većinom započinje u srednjoj životnoj dobi što znači da se bolest vrlo često pojavljuje godinama nakon završetka obrazovanja. Stupanj obrazovanja kao mjera osnovnog obrazovanja korišten je u kliničkom istraživanju bolesnika sa zloćudnom novotvorinom dojke (100).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Kod difuzne sustavne skleroze snižene su vrijednosti sveukupne nestimulirane i stimulirane sline. Snižena pH-vrijednost oskudne sline dodatno se odražava na zubni status. Kvaliteta oralnog zdravlja u bolesnika s difuznim SSc-om značajno je snižena neovisno o istodobnim obilježljima SS-sindroma. Stupanj oralnog zdravlja povezan je s težinom kliničke slike te kožnom zahvaćenosti. Oralno zdravlje može biti povezano sa stupnjem obrazovanja bolesnika koji boluju od dcSSc-a.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Usporediti vrijednosti sveukupne nestimulirane i stimulirane sline u bolesnika koji boluju od dcSSc-a u odnosu na zdrave ispitanike unutar kontrolne skupine.

2. Usporediti pH-vrijednost sline između bolesnika koji boluju od SSc-a i zdravih ispitanika unutar kontrolne skupine.

3. Utvrditi kvalitetu oralnog zdravlja mjerenu OHIP49 upitnikom kod svih ispitanika.

4. Utvrditi postoji li korelacija vrijednosti sveukupne nestimulirane i stimulirane sline, pH-vrijednosti sline s OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a.

5. Istražiti moguću povezanost upitnika OHIP49 i Medsger zbroja u bolesnika koji boluju od SSc-a.

6. Istražiti povezanost OHIP49 upitnika i ozbiljnosti promjena kože procjenjenih pomoću mRSS-a.

7. Ispitati povezanost stupnja obrazovanja i promjena u usnoj šupljini u bolesnika koji boluju od SSc-a.

4. METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

Svi su ispitanici ispunjavali kriterije ACR-a za definitivnu dijagnozu SSc-a (19). Razlika između ograničenog kožnog i difuznog oblika SSc-a određena je prema kriterijima koje je opisao LeRoy i sur. (11). Početak bolesti određeno je pojavom prvih simptoma koji nisu uključivali Raynaudov fenomen. Ovo presječno istraživanje provodilo se od kolovoza 2015. godine do veljače 2017. godine. U istraživanje je uključen 31 ispitanik sa SSc-om. Većina bolesnika bile su žene (94%). Prosječna dob bolesnika bila je 59 (47 – 68) godina, a prosječno trajanje bolesti od pojave prvih simptoma (isključujući Raynaudov fenomen) bilo je 11 godina. Isključili smo bolesnike s pridruženim sekundarnim SS-om na temelju negativnih anti-Ro i anti-La autoprotutijela te prisustva jednog simptoma (očnog ili oralnog) uz dva od tri objektivna kriterija (tj. očnog simptoma, histopatološkog ili oralnog simptoma) (79). Difuzni je oblik bolesti imalo 90% bolesnika, svi su bili bijelci, a 35% bolesnika imalo je završenu srednju školu. Sve se bolesnike liječilo i redovito kontroliralo u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju, KBC Split. Kontrolna grupa obuhvaćala je 31 zdravog ispitanika odgovarajuće dobi i spola koji nisu uzimali kserostomične lijekove (antikolinergici, triciklički antidepresivi, antihipertenzivi, antihistaminici). U skladu s prijedlogom i planom doktorskog rada u istraživanje je bio uključen 31 bolesnik kojem je dijagnoza postavljena na temelju revidiranih ACR kriterija (18) (Tablica 1.). Svi bolesnici zadovoljavaju klasifikacijske kriterije za SSc (Tablica 2.) (19). Ispitivanje je provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uz strogo poštivanje etičkih i bioetičkih principa u skladu s Nürmberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. Svi su ispitanici prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak u kojem je objašnjen postupak i tijek istraživanj

Tablica 1. Kriteriji za klasifikaciju SSc-a preuzeti su od Američkog reumatološkog društva iz 1980.g.(18)*.

A. VELIKI KRITERIJI

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

B. MALI KRITERIJI

1. Sklerodaktilija: opisane promjene ograničene su samo na prste.

2. Trofički ožiljci i nekroza na prstima uz gubitak potkožnog masnog jastučića kao posljedica ishemijskih promjena.

3. Bilateralna fibroza pluća u bazalnim dijelovima: bilateralni mrežoliki intersticijski uzorak na standardnoj snimci prsnog koša koji nije posljedica primarne plućne bolesti.

*Za postavljanje dijagnoze dovoljan je jedan veliki ili najmanje dva mala kriterija.

Tablica 2. ACR/EULAR kriteriji za klasifikaciju SSc-a iz 2013.g.(19).

Kliničko obilježje	Podobilježje	Zbroj
Zadebljanje kože obje šake proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova	-	9
Zadebljanje kože prstiju	Otečeni prsti Sklerodaktilija (cijeli prsti distalno od metakarpofalangealnih zglobova)	2 4
Lezije vrška prsta	Digitalne ulceracije Rupičasti ožiljci	2 3
Teleangiektazije	-	2
Patološki nalaz kapilaroskopije	-	2
Oštećenje pluća	PAH ili ILD	2
Raynaudov fenomen	-	3
Autoprotutijela specifična za SSc	ACA, anti-Scl-70, anti RNK polimeraza III	3

*Ukupni rezultat određuje se zbrajanjem maksimalnih rezultata svake kategorije. Ukupni rezultat ≥9 dijagnoza potreban je za postavljanje dijagnoze sustavne skleroze.

Kriterij uključenja u studiju je:

- definitivna dijagnoza SSc-a na temelju kriterija ACR/EULAR postavljenih 2013. godine (19).

Kriteriji isključenja su:

- pridruženi sekundarni SS definiran na temelju američko-europskih klasifikacijskih kriterija
- primjena lijekova s kserostomičnim učinkom unatrag dva mjeseca
- pušenje
- akutna ili kronična infekcija (mukozitis ili kandidijaza)
- druga sustavna bolest ili parodontalna bolest
- pridružena neka druga upalna reumatska bolest.

4.2. Postupci

4.2.1. Procjena stanja usne šupljine

Upitnik OHIP sastoji se od 49 pitanja podijeljenih u sedam podskupina i upotrijebljen je za mjerenje utjecaja oralnog zdravlja na kvalitetu života (OHrQoL). Sedam podskupina uključuje: funkcionalna ograničenja (9 pitanja), tjelesna nelagoda (bol) (9 pitanja), psihološku nelagodu (5 pitanja), fizičku nesposobnost (9 pitanja), psihološku nesposobnost (5 pitanja), socijalnu nesposobnost (5 pitanja) i hendikep (6 pitanja). Odgovori bolesnika na svaku podskupinu bili su određeni Likertovom skalom od 0 do 4, od kojih niže vrijednosti indiciraju bolji OHrQoL (96). Ponuđena im je i opcija „ne znam“ za svako pitanje, no ukoliko je više od 9 pitanja označeno s „ne znam“ ili ostavljeno prazno, upitnik je bio odbačen i ispitanici su bili isključeni iz studije.

* Sve ispitanike se zamolilo da se suzdržavaju od jela i pića 90 minuta prije sijalometrije. Ukupna nestimulirana i stimulirana slina sakupila se između 9 i 10 sati ujutro kako bi se izbjegle dnevne varijacije (101).

* Kod svih ispitanika izmjerila se količina sveukupne nestimulirane sline čije normalne vrijednosti iznose 2-3 ml u 5 minuta. Uzorci sveukupne stimulirane sline dobile su se nakon

stimulacije sekrecije 2%-tnom limunskom kiselinom koju je svaki ispitanik mućkao u ustima jednu minutu. Normalne vrijednosti QSS iznose 5 ml u 5 minuta. Uzorci sveukupne nestimulirane i stimulirane sline sakupljali su se u graduiranim epruvetama s otvorom promjera 1,5 cm tako što su ispitanici pljuvali u nju. Kako bi slina bila idealna za istraživanje, ispitanici su je sakupljali u ustima 60 sekunda, a potom su je ispljunuli u graduiranu epruvetu. Postupak se ponavljao maksimalno pet puta kroz pet minuta. Količina sline svih ispitanika testirala se dok su oni u sjedećem položaju.

* Indikatorskim papirom koji se stavlja u usnu šupljinu kako bi se natopio nestimuliranom slinom određuje se pH-vrijednost sline. Nakon jedne minute indikatorski papir bi se izvadio iz usne šupljine i uspoređivala se boja sa skalom koja je pokazivala je li slina kisela ili bazična. Prosječna pH-vrijednost sline je od 6,0 do 6,5. Indikatorski papir kojim se određuje pH-vrijednost sadržavao je skalu boja od 5,5 do 9,0 s razmakom od 0,5.

* Zahvaćenost zubnim karijesom mjerio se KEP-indeksom (KEP-karijes, ekstrakcija, plomba) na temelju broja zuba s karijesom, zuba s ispunom i izvađenih zuba.

* Mjerila se dubina sondiranja na 4 mjesta oko svakog zuba parodontološkom sondom koja je graduirana u mm (AESCULAP DB764R 0,2N) pri čemu je 1-3 mm normalna vrijednost, 4-6 mm je parodontitis, a više od 7 je jaki parodontitis. Količina/brojnost džepova izražava se postotkom (72).

* Međučeljusni razmak mjerio se ako je pacijent imao zub u frontalnoj čeljusti i adekvatni kontra zub u donjoj čeljusti. Navedeni razmak mjerio se pomičnim mjerilom VERNIER CALIPER 150 x 0,02 mm.

* Svim ispitanicima mjerilo se maksimalno otvaranje usta koje normalno iznosi ≥ 40 mm (102).

4.2.2. Kliničko laboratorijski postupak u bolesnika koji boluju od SSc-a

* U skladu s prijedlogom i planom znanstvenog projekta u ispitivanje je bio uključen 31 bolesnik, koji boluje od SSc-a, dijagnoza je postavljena temeljem ACR revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva.

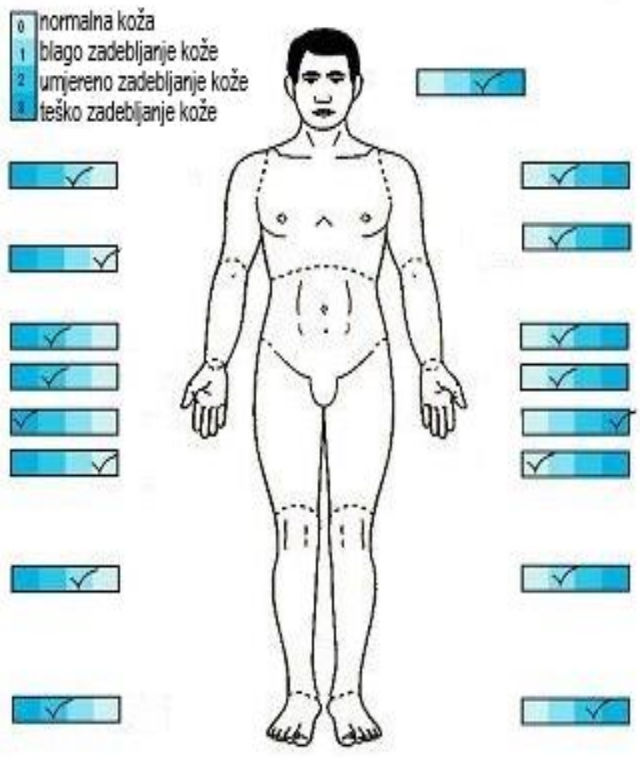
* U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji boluju od SSc-a s aktivnom fazom bolesti, a koja je procijenjena prema EUSTAR-ovim (engl. *European Scleroderma Trial and Research*) kriterijima. Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 2,5, zahvaćenost kardiopulmonalnog sustava nosi 2 boda, zahvaćenost kože 2 boda, sedimentacija eritrocita > 30

mm/h 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test koji nosi 1 bod kada je ispod 20, snižena vrijednost komponenti komplementa nosi 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja nose 0,5 bod i DLCO niži od 80 % nosi 1 bod (103).

* Kožne promjene određivale su se modificiranim Rodnanovim kožnim testom (mRSS) u skladu sa standardiziranim testnim listama (raspon od 0 do 51). Modificirani Rodnanov kožni test (Slika 7.) izvodi se jednostavnom kliničkom palpacijom kože na 17 anatomskih područja tijela: lice, prednji dio prsnog koša, trbušna stijenka (na desnoj i lijevoj strani), nadlaktice, podlaktice, dorzum šaka, prsti, natkoljenice, potkoljenice i dorzum stopala.

Zadebljanje kože uzeto je kao mjera težine bolesti (104,105).

Slika 7. Testna lista za određivanje modificiranog Rodnanova kožnog testa (104).
Koža se opisuje na ljestvici od nula do tri gdje je:



0 –normalna koža

1 – blago zadebljanje kože

2 – umjereno zadebljanje kože

3 – teško zadebljanje kože

* Težina kliničke slike određivala se modificiranim Medsgerovim zbrojem koji objedinjuje devet organskih sustava (zglobove/tetive, mišiće, bubrege, kožu, krvne žile, pluća, srce te opće simptome). Zahvaćenost s obzirom na pojedini organski sustav prikazuje se u rasponu od urednog nalaza (0) do terminalne zahvaćenosti (4) pri čemu je skupni maksimalni zbroj 36 (Tablica 3.) (98).

Tablica 3. Testna lista za procjenu težine kliničke slike SSc-a u skladu s modificiranom Medsgerovom ljestvicom.

	Uredan nalaz	Blaga (1)	Umjerena (2)	Teška (3)	Terminalna (4)
opći status	gubitak TT <5% Htc >0,37 l/l Hgb >123 g/l	gubitak TT 5,0– 9,9% Htc 0,330– 0,369 l/l Hgb 110– 122 g/l	gubitak TT 10,0– 14,9% Htc 0,290– 0,329 l/l Hgb 97– 109 g/l	gubitak TT 15,0– 19,9% Htc 0,250– 0,289 l/l Hgb 83– 96 g/l	gubitak TT >20% Htc<0,250 l/l Hgb<83 g/l
periferne krvne žile	Bez Raynaudova fenomena ili Raynaudov fenomenkojine zahtijeva liječenje	Raynaudov fenomen koji zahtijeva liječenje	ožiljci kože prstiju	ulceracije na vršcima prstiju	gangrena
koža	mRSS 0	mRSS 1– 14	mRSS 15– 29	mRSS 30– 39	mRSS >40
zglobovi/ tetive	udaljenost vršak prsta– dlan pri fleksiji 0– 0,9 cm	udaljenost vršak prsta– dlan pri fleksiji 1,0– 1,9 cm	udaljenost vršak prsta– dlan pri fleksiji 2,0– 3,9 cm	udaljenost vršak prsta– dlan pri fleksiji 4,0– 4,9 cm	udaljenost vršak prsta– dlan pri fleksiji >5 cm
mišići	uredna snaga proksimalnih mišića	blaga slabost proksimalnih mišića	umjerena slabost proksimalnih mišića	značajna slabost proksimalnih mišića	neophodna tuđa pomoć
probavni sustav	uredna pasaža jednjaka i/ili tankog crijeva	hipoperistaltika distalnog dijela jednjaka i/ili tankog crijeva	Bakterijsko prerastanje koje zahtjeva antibiotsko liječenje	malapsorpcija pseudo-opstrukcija	parenteralna prehrana
pluća	DLCO >80% FVC >80% RTG bez fibroze sPAP <35mmHg	DLCO 70– 79% FVC 70– 79% RTG fibroza sPAP 35– 49 mmHg	DLCO 50– 69% FVC 50– 69% sPAP 50– 64 mmHg	DLCO <50% FVC<50% sPAP>65mm Hg	potreban kisik
srce	EKG: normalan LVEF >50%	EKG: smetnje provođenja LVEF 45– 49%	EKG: aritmije LVEF 40– 44%	EKG: aritmije LVEF 30– 40%	srčano zatajenje LVEF <30%
bubreg	bez podatka o SRC, kreatinin <115 µmmol	SRC u anamnezi kreatinin <130 µmmol	SRC u anamnezi kreatinin 130– 210 µmmol	SRC u anamnezi kreatinin 210– 440 µmmol	SRC u anamnezi kreatinin >440 µmmol/dijaliza

TT: tjelesna težina, Htc: hematokrit, Hgb: hemoglobin, mRSS: modificirani kožni test po Rodnanu, DLCO: difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid, FVC: forsirani vitalni kapacitet, RTG: radiogram, sPAP: procijenjeni sistolički tlak plućne arterije, mmHg: milimetar žive, EKG: elektrokardiogram, EF: ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, SRC: sklerodermijska renalna kriza.

*Samo je jedna stavka potrebna da bi se bolesniku dodijelila procjena određenog stupnja težine bolesti.

* Bolesnicima je napravljen detaljan fizikalni pregled i izvađena im je krv za laboratorijsku dijagnostiku, uz detaljnu analizu koja je uključivala brzinu sedimentacije eritrocita, razinu C3 i C4 komponenti komplementa i testove jetrene i bubrežne funkcije. Određivana su im specifična autoprotutijela: anticentromerna protutijela metodom indirektne imunofluorescencije na Hep2-stanicama, anti Scl-70 ELISA metodom te prisustvom antinuklearnih autoprotutijela, kao i autoprotutijela na ekstraktibilni nuklearni antigen (106).

* Instrumentalna istraživanja uključivala su elektrokardiografiju, ezofagografiju, RTG toraksa, mjerenje plućne funkcije koristeći DLCO te doppler ehokardiografiju za mjerenje ejekcijske frakcije lijevoga ventrikula i procjenu sistoličkog tlaka plućne arterije (sPAP). Odsustvo trikuspidalne regurgitacije pokazatelj je normalnog sPAP-a, dok je abnormalnim rezultatom smatran tlak >25 mmHg.

4.2.3. Stupanj obrazovanja

Stupanj obrazovanja koristio se kao zamjenska mjera SES-a, a mjeren je pomoću parametara „nije završena srednja škola“ i „završena srednja škola ili više“. Stupanj obrazovanja samo je dio SES-a no uzet je kao mjera SES-a s ciljem utvrđivanja koliko stupanj obrazovanja može utjecati na ishod bolesti bolesnika koji boluje od SSc-a.

4.2.4. Statistički postupci

Za ispitivanje povezanosti parametara, uz 70% snage istraživanja i razinu statističke značajnosti od 0,05 potreban nam je bio 31 sudionik. Normalnost distribucije podataka testirala se Shapiro-Wilkovim testom. Ovisno o distribuciji, podaci su prikazani pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije (za normalno distribuirane varijable), odnosno medijana i interkvartilnog raspona za varijable čija raspodjela značajno odstupa od normale. Sukladno navedenom, skupine su bile međusobno uspoređivane pomoću Studentova t-testa (za normalno distribuirane varijable), ili Mann-Whitneyjeva testa (za neparametrijske varijable i varijable čija distribucija značajno odstupa od normale). Razlike između kontrolne skupine i bolesnika koji boluju od SSc-a analizirane su nakon testiranja jednosmjernom analizom varijance, odnosno Kruscal-Walisovim testom za neparametrijske podatke. Korelacije između varijabli testirane su pomoću Pearsonova testa korelacije (normalna distribucija), odnosno Spearmanova testa korelacije za neparametrijske varijable uz izračun jednadžbe linearne regresije te uz prikaz regresijskog pravca. Za one varijable koje su u bivarijantnoj korelaciji pokazale statistički značajnu

povezanost izračunali smo linearni model multiple regresije kako bi se vidjelo koja ulazna varijabla najviše utječe na ishod. Stupanj značajnosti $p<0,05$ smatrao se statistički značajnim.

5. REZULTATI

5. 1. Ispitanici

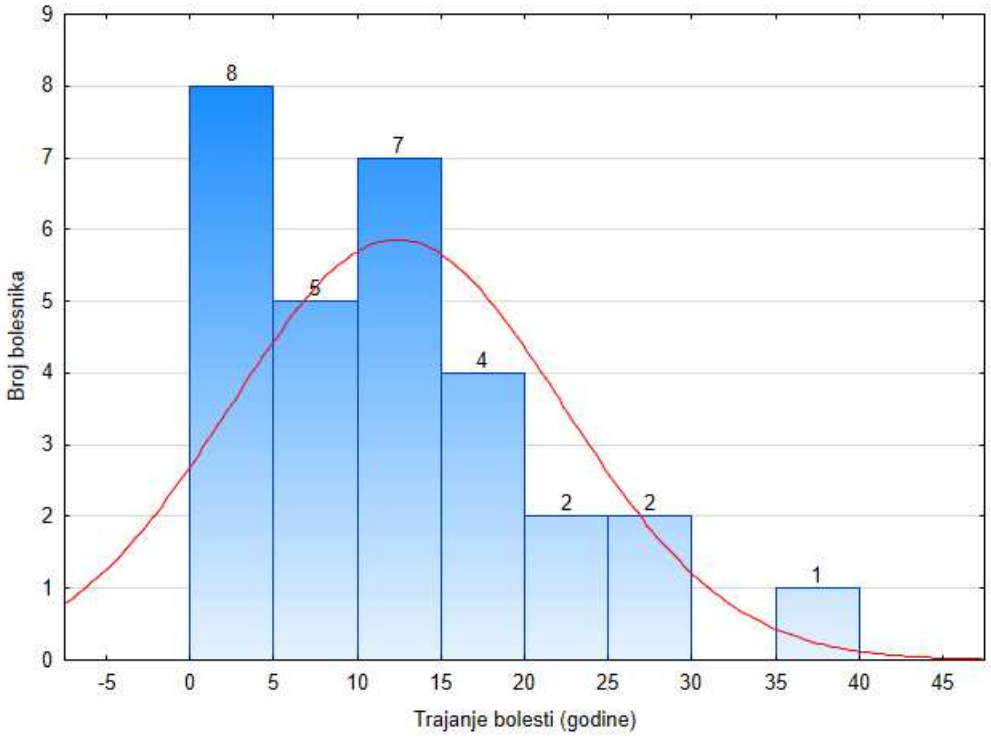
Tablica 4: Klinički i laboratorijski parametri u bolesnika koji boluju od SSc-a

Obilježja		$\bar{X}$ ± SD/M (IQR)/n (%)
Dob (godine)		59 (47 –68)
Spol	Ženski	29 (93,55)
Trajanje SSc-a (godine)		11 (4 –18)
SSc podskupine	lcSSc	3 (9,67)
	dcSSc	28 (90,33)
OHIP 49		43,68 (21,07)
Prisutnost autoprotutijela	ANA pozitivni (negativna ACA i anti-SCL70)	2 (6,45)
	ACA	10 (32,26)
	Anti-Scl 70	18 (58,06)
Razina obrazovanja	osnovna škola	20 (64,52)
	visoka škola ili više	11 (35,48)
mRSS	blagi/umjereni	22 (70,97)
	završni stadij	9 (29,03)
Zahvaćenost GI trakta	prisutna	21 (67,74)
Zahvaćenost zglobova/tetiva	prisutna	27 (87,10)
Zahvaćenost mišića	prisutna	21 (67,74)
Digitalni ulkusi	prisutni	6 (19,35)
Zahvaćenost perifernih krvnih žila	prisutna	27 (87,10)
Zahvaćenost pluća	prisutna	27 (87,10)
Radiografija prsnog koša	normalan	22 (70,97)
	intersticijska bolest pluća	9 (29,03)
FVC		91,23 ± 21,77
DLCO		68,33 ± 20,16
Zahvaćenost srca	prisutna	24 (77,42)

*$\overline{X}$ – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; M – medijan; IQR – interkvartilni raspon; n – broj pacijenata

SSc sustavna skleroza; lSSc ograničena sustavna skleroza; dSSc difuzna sustavna skleroza; OHIP-49 Oral Health Related Quality of Life; ANA protutijela na staničnu jezgru; ACA protutijela na centromeru; Anti-Scl70 protutijela na topoizomerazu I; mRSS modificirani Rodnanov kožni test; GI trakt gastrointestinalni trakt; FVC forsirani vitalni kapacitet; DLCO difuzni kapacitet pluća za ugljikov monoksid.

Slika 8. Trajanje bolesti SSc-a



Srednja starosna dob bolesnika ispitne skupine je 59 godina (IQR=47– 68), te je najčešći spol bolesnika ženski spol (29; 93,55%). Srednje trajanje SSc-a je 11godina, dok je najčešći SSc-ov podtip dcSSc (n=28; 90,33%).

Srednji OHIP49 zbroj je 43,68 (SD=21,07). Najčešća je razina obrazovanja osnovna škola (n=20; 64,52%). Najčešći mRSS umjerene je razine (n=22; 70,97%).

Prema spolu uzet je homogen uzorak, odnosno spolna struktura promatranih bolesnika jednaka je kao i u kontrolnoj skupinoj ($p>0,999$).

Srednja vrijednost testa OHIP49 statistički je značajno veća među bolesnicima u odnosu na kontrolnu skupinu ($p<0,001$).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u dobi ispitne i kontrolne skupine ($t=0,84$; $p=0,404$).

Tablica 5. Dob bolesnika

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	M	IQR	M	IQR			
Dob	59	47-68	54	48-60	0,84	60	**0,404**

$M - medijan; IQR - interkvartilni\ raspon; n - broj\ pacijenata$; t – test; p-signifikantnost

5.2. Prisutnost specifičnih autoprotutijela

Svim bolesnicima utvrđena je pozitivna ANA, dok su protutijela anti RO, anti LA i anti RO-TRIM bila negativna.Većina bolesnika koji boluju od SSc-a imala je utvrđenu prisutnost anti-Scl-70, ali ta razlika nije bila statistički značajna (58,06% vs. 41,94%, P=0.369)

U većine bolesnika koji boluju od SSc-a utvrđena je razina negativnosti za ACA (25,81% vs.74,19%, p=0,007) i za RNP (29,03% vs. 70,97%, p=0,020).

Tablica 6. Zastupljenost specifičnih autoprotutijela

n=31	ne		da		$\chi 2$	p*
	n	%	n	%		
ANA	0	0,00	31	100,00	n/a	<0,001
SCL70	13	41,94	18	58,06	0,806	0,369
ACA	23	74,19	8	25,81	7,258	0,007
RNP	22	70,97	9	29,03	5,452	0,020
ANTI RO	31	100,00	0	0,00	n/a	<0,001
ANTI LA	31	100,00	0	0,00	n/a	<0,001
ANTI RO-TRIM	31	100,00	0	0,00	n/a	<0,001

$\chi 2$ test; p=signifikantnost; n=broj ispitanika

ANA protutijela na staničnu jezgru; SCL70 protutijela na topoizomerazu I; ACA protutijela na centromeru; RNP ribonukleoprotein; ANTI RO anti SS-A, protutijela na eksktibilni nuklearni antigen (Ro); ANTI LA anti SS-B, protutijela na ekstaktibilni nuklearni antigen (La); ANTI RO-TRIM RO52, SSA, poliklonsko protutijelo.

5.3. Broj zubi i razmak

Tablica 7. Broj zubi i razmak u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
Razmak između zubi**	3,79	0,89	4,76	0,50	4,99	49	<0,001
Broj zubi	17,52	6,90	24,35	6,90	4,71	56	<0,001

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; t – test;df – stupnjevi slobode; p-signifikantnost

**razmak između zubi gornje i donje čeljusti (mm).

Prosječan međučeljusni razmak gornje i donje čeljusti u oboljelih osoba je 3,79, dok je u kontrolnoj skupini 4,76 te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (t=4,99; p<0,001).

Prosječan broj zubi oboljelih osoba je 17,52, dok je u kontrolnoj skupini 24,35 te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (t=4,71; p<0,001).

5.4. KEP

Srednja razina KEP-a bolesnika je 25,68 (SD=6,55) u odnosu na kontrolnu skupinu kojoj je utvrđena KEP vrijednost 20,77(SD=5,73). Ispitivanjem je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (t=3,14; p=0,003).

Tablica 8. KEP u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
KEP	25,68	6,55	20,77	5,73	3,14	60	0,003

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; t – test;df – stupnjevi slobode; p–signifikantnost
KEP – karijes, ekstrahirani, plombirani zubi

5.5. Parodontalni status

Tablica 9. Razlike u udjelu parodontalnih džepova između bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
udio parodontalnih džepova 1 – 3 mm (%)	79,35	18,47	78,93	22,19	0,08	56	0,939
udio parodontalnih džepova 4 – 6 mm (%)	19,94	17,81	19,63	19,25	0,06	56	0,949
udio parodontalnih džepova 7 i više (%)	0,70	2,05	1,44	5,61	0,64	56	0,524

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; t – test; df – stupnjevi slobode; p – signifikantnost

Srednja vrijednost udjela parodontalnih džepova dubine 1-3 mm kod bolesnika je 79,35%, te je veći u odnosu na udio parodontalnih džepova dubine 1- 3 mm kod kontrolne skupine kojoj je utvrđen udio od 22,19% te ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika (t=0,08; p=0,939).

Udio parodontalnih džepova dubine 4-6 mm kod bolesnika je 19,94%, dok je srednja vrijednost udjela kod kontrolne skupine 19,63% te ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika (t=0,06; p=0,949).

Udio bolesnika s parodontalnim džepovima dubine 7 mm i više, čini 0,70% skupine, dok u kontrolnoj skupini čini 1,44%. Ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika (t=0,64; p=0,524).

5. 6. Vrijednosti sveukupne nestimulirane i stimulirane sline bolesnika oboljelih od SSc-a i kontrolne skupine.

Tablica 10. Vrijednosti nestimulirane i stimulirane sline bolesnika oboljelih od SSc-a i kontrolne skupine

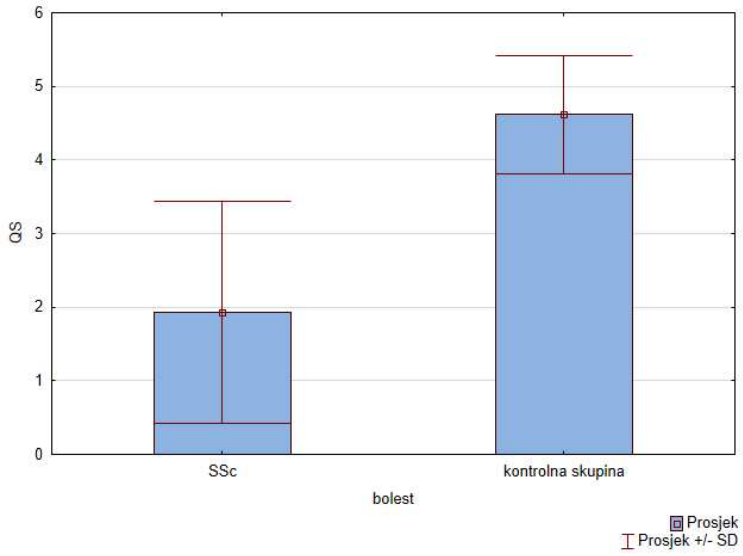
	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
QS	1,93	1,50	4,62	0,80	8,78	60	<0,001
QSS	3,32	1,67	8,03	1,43	11,95	60	<0,001

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; t – test; df – stupnjevi slobode; p – signifikantnost

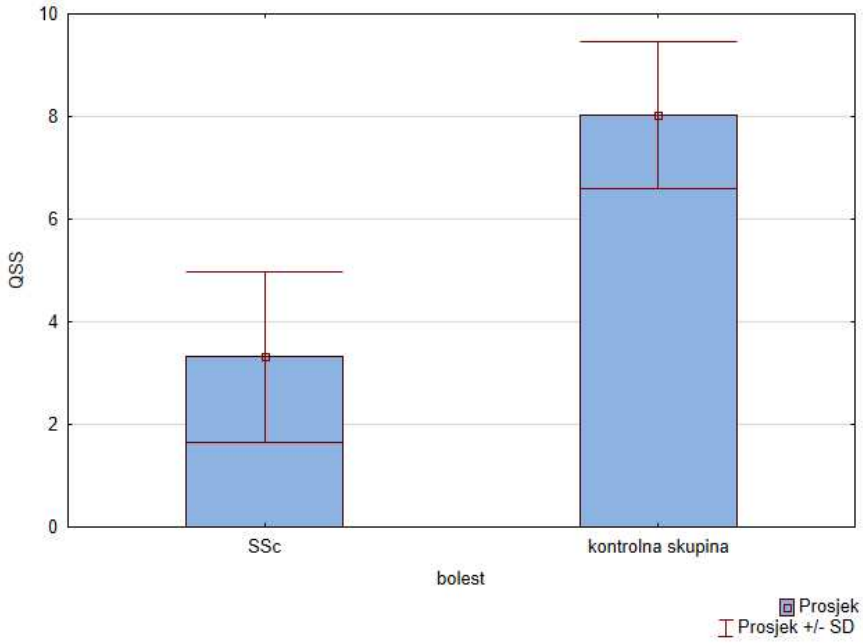
QS nestimulirana slina; QSS stimulirana slina

Bolesnici imaju srednju razinu nestimulirane sline 1,93, dok je kod kontrolne skupine srednja razina 4,62. Ispitivanjem je utvrđena statistički iznačajna razlika (t=8,78; p<0,001). Vrijednost stimulirane sline među bolesnicima iznosi u prosjeku 3,32, dok u kontrolnoj skupini iznosi 8,03. Ispitivanjem je utvrđena statistički značajna razlika (t=11,95; p<0,001).

Slika 9. QS u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine



Slika10. QSS u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine



5.7. pH-vrijednosti sline u bolesnika koji boluju od SSc-a i u kontrolnoj skupini

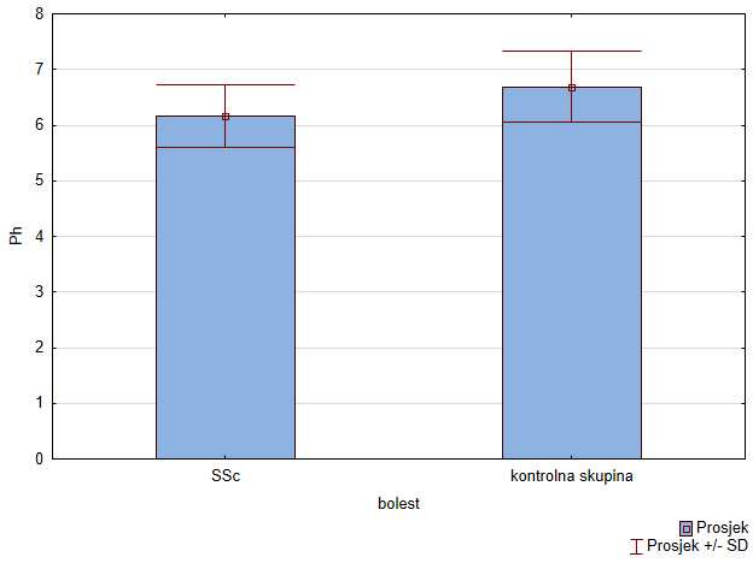
Tablica 11. pH-vrijednosti sline u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
pH	6,16	0,57	6,69	0,64	3,43	60	0,001

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; t – test;df – stupnjevi slobode; p – signifikantnost

Srednja razina pH-vrijednosti bolesnika u prosjeku je 6,16, dok je u kontrolnoj skupini utvrđena prosječna pH-vrijednost 6,69 te je ispitivanjem utvrđena statistički značajna razlika (t=3,43; p=0,001).

Slika 11. pH-vrijednost u bolesnika koji boluju od SSc-a i u kontrolnoj skupini



Tablica 12. Odnos pH-vrijednosti sline u oboljelih od SSc-a i kontrolne skupine

	Snižen		Normalan		Povišen			
Skupina	n	%	n	%	n	%	χ2	p*
SSc	9	29,03	17	54,84	5	16,13	10,28	0,006
Kontrolni	4	12,90	10	32,26	17	58,84		

**χ2 test; p – signifikantnost; n=broj ispitanika*

Bolesnici imaju najčešće normalne pH-vrijednosti (6,0-6,5), dok su kod kontrolne skupine najčešće povišene pH-vrijednosti. Ispitivanjem je utvrđena zavisnost pH-vrijednosti i skupine, odnosno bolesnici imaju niže pH-vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu.

5.8. Odnos OHIP49 i sastavnica OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a i u kontrolnoj skupini

U strukturi OHIP49 utvrđena je statistički značajna razlika u svim sastavnicama osim u psihološkoj nelagodnosti bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (t=1,85; p=0,069).

Tablica 13. Sastavnice OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p*
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
ograničene funkcije	13,06	5,26	3,52	5,89	6,73	60	**<0,001**
tjelesna nelagodnost	7,35	3,84	2,94	3,31	4,85	60	**<0,001**
psihološka nelagodnost	8,29	3,98	6,26	4,63	1,85	60	0,069
tjelesna onesposobljenost	7,58	4,73	1,71	3,84	5,36	60	**<0,001**
psihološka onesposobljenost	3,68	3,86	1,52	3,35	2,36	60	**0,022**
socijalna onesposobljenost	1,45	2,79	0,06	0,36	2,74	60	**0,008**
OHIP49	43,68	21,07	16,00	19,61	5,35	60	**<0,001**

$\bar{X} - aritmetička\ sredina;\ SD = standardna\ devijacija$; *t – test; df – stupnjevi slobode; p – signifikantnost*
OHIP49 *Oral Health Related Quality of Life*

Tablica 14. Razlike u hendikepu između bolesnika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine

	SSc		kontrolna skupina		t	df	p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
HENDIKEP	2,26	3,43	0,00	0,00	3,67	60	0,001

$\bar{X} - aritmetička\ sredina; SD = standardna\ devijacija$; *t – test;df – stupnjevi slobode; p – signifikantnost*

Hendikep je potvrđen kod bolesnika (2,26) dok u kontrolnoj skupini nije potvrđen ($\bar{X}$=0; SD=0) uz statistički značajnu razliku (t=3,67; p=0,001).

5.9. Odnos QS-a, QSS-a i pH-vrijednosti prema OHIP49 i sastavnicama OHIP49

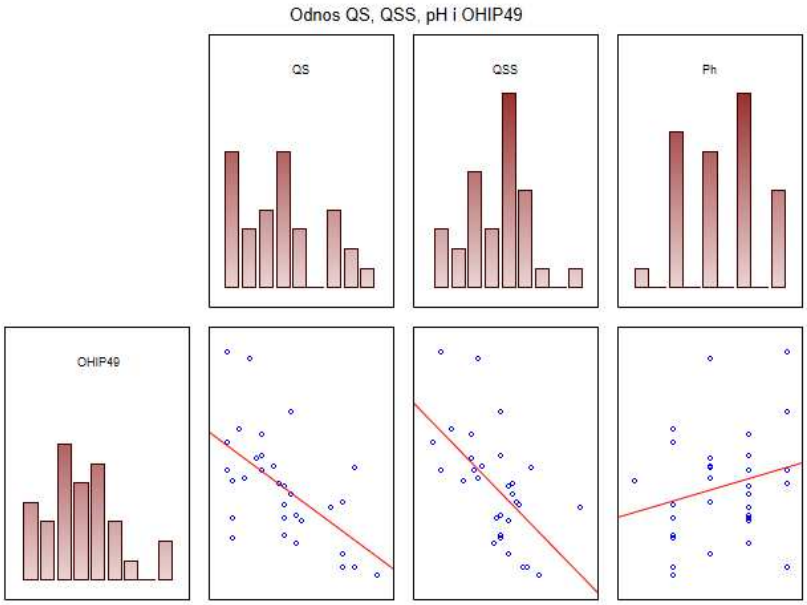
Tablica 15. Odnos vrijednosti QS, QSS, pH sline prema OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a

Zavisna varijabla: OHIP49 R= ,6861 R²= 47,07% F(3,27)=8,0046 p<0,001				
	β	**Standardna pogreška β**	**t(27)**	**p**
α	1,42	32,62	0,04	0,966
QS	-5,08	3,29	-1,54	0,134
QSS	-4,06	2,95	-1,37	0,181
pH	10,63	5,22	2,04	0,051

R – koeficijent parcijalne korelacije; R²– koeficijent determinacije F-F omjer; p – signifikantnost

Prema procijenjenom modelu 47,07% sume kvadrata promjene OHIP49 od njegove aritmetičke sredine protumačeno je promjenom u QS, QSS te pH. Međutim statistički značajan utjecaj na kretanje OHIP49 za QS, QSS ipH nije utvrđen.

Slika 12. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i OHIP49



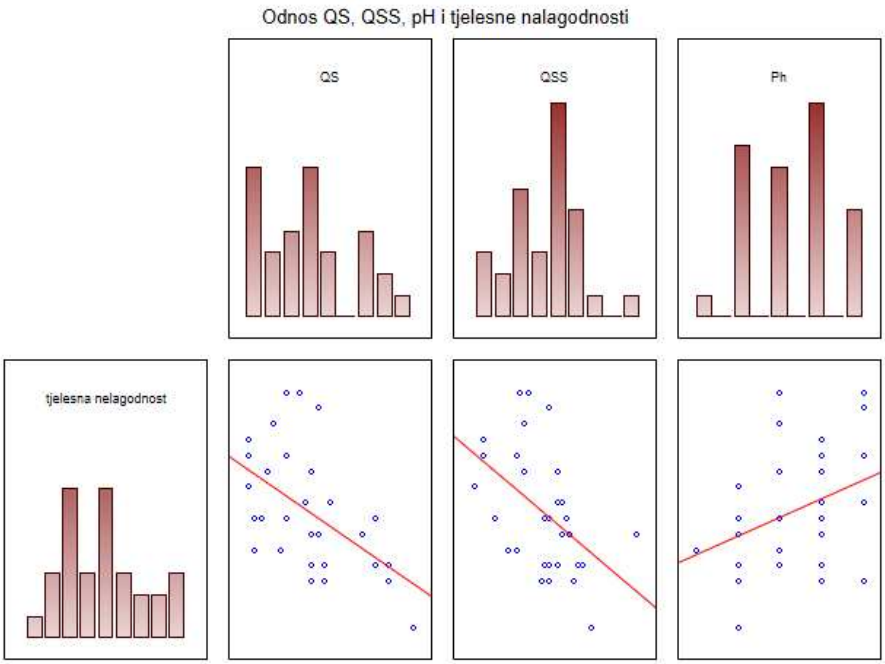
Tablica 16. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i sastavnica OHIP49

	β	Standardna pogreška β	t(27)	p
α	-6,45	5,98	-1,08	0,290
QS	-1,26	0,60	-2,10	0,045
QSS	-0,26	0,54	-0,47	0,641
pH	2,77	0,96	2,90	0,007

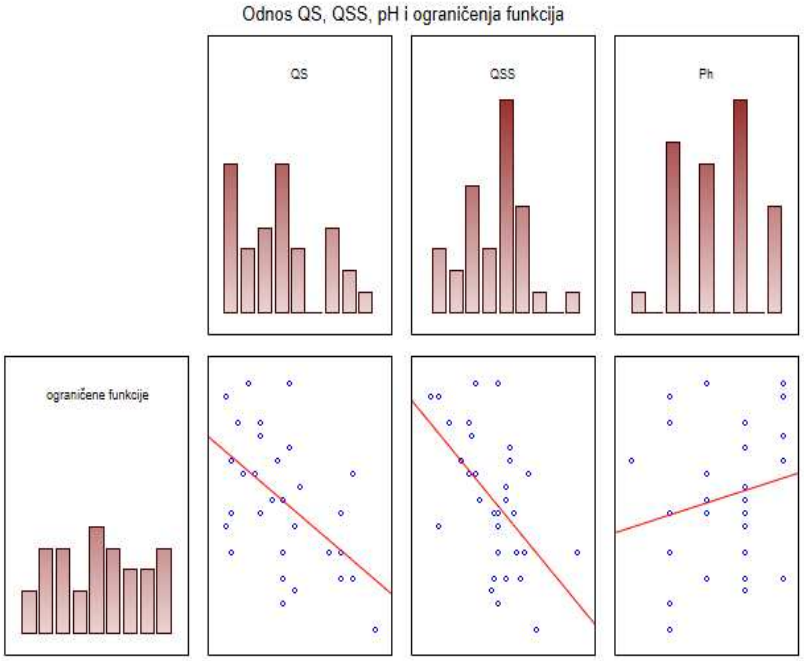
R – koeficijent parcijalne korelacije; R²– koeficijent determinacije F-F omjer; p – signifikantnost

Ispitivanjem QS, QSS i pH sa sastavnicama OHIP49 nije utvrđen statistički značajan utjecaj.

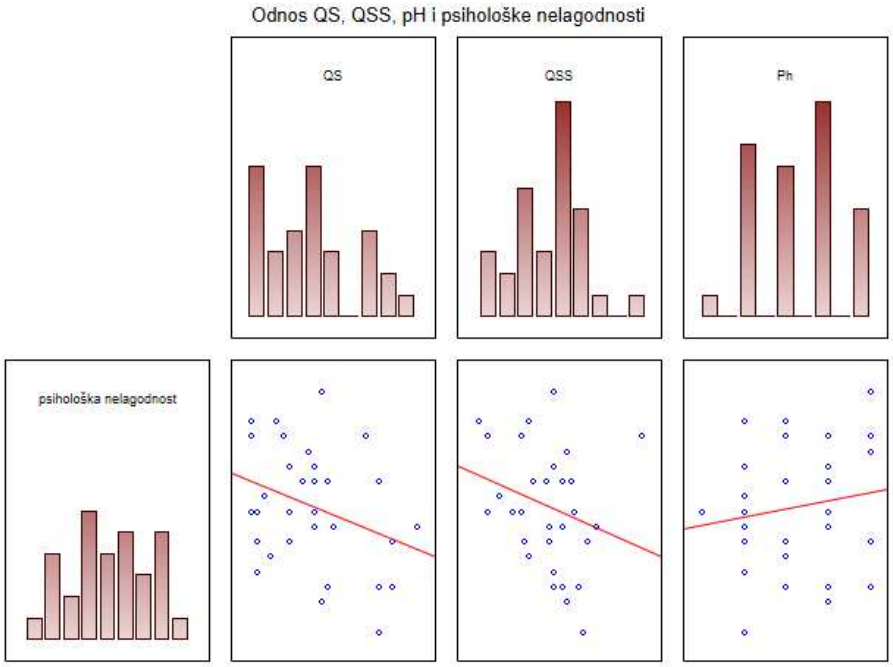
Slika 13. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i tjelesne nelagodnosti



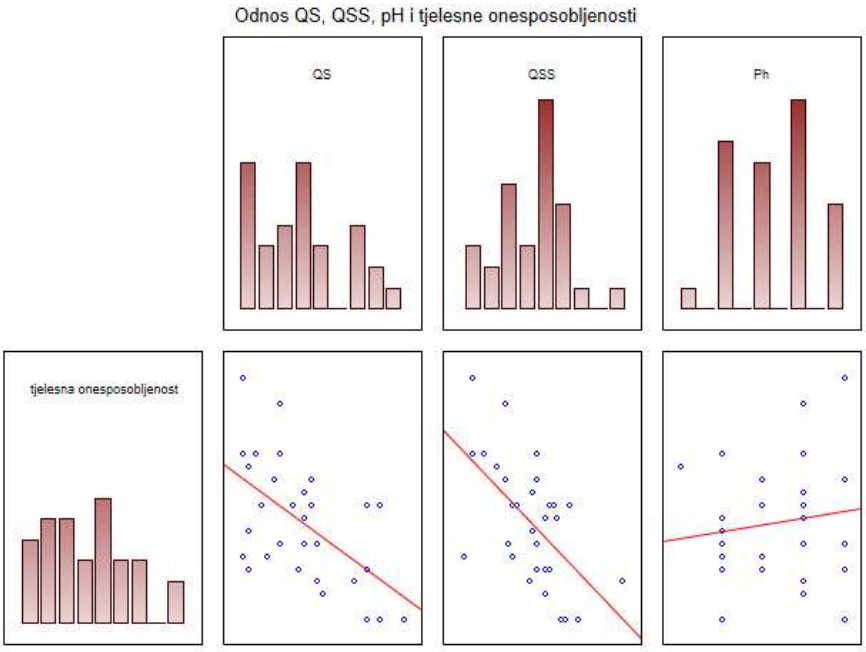
Slika 14. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i ograničenja funkcije



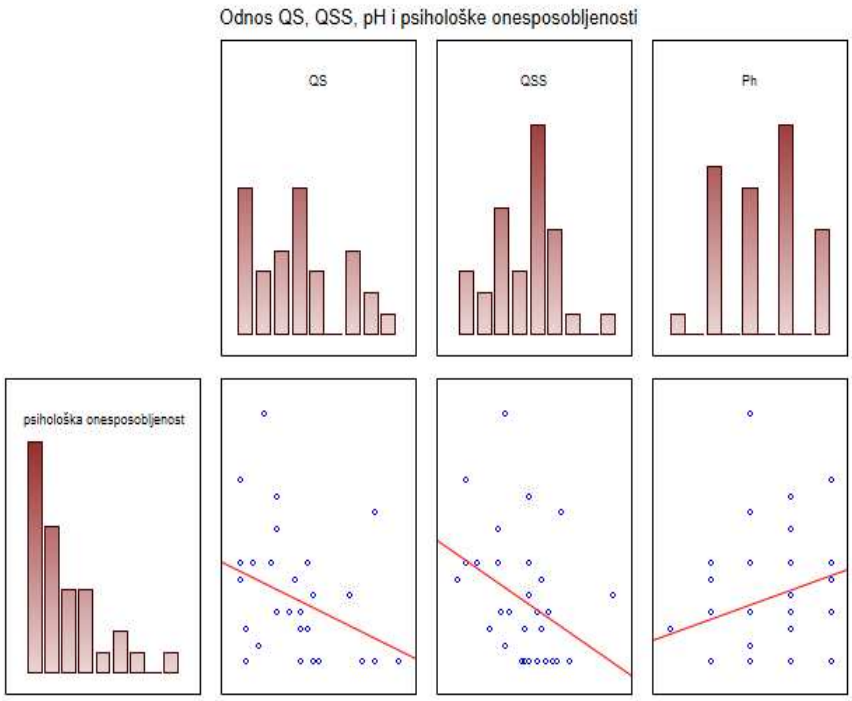
Slika 15. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i psihološke nelagodnosti



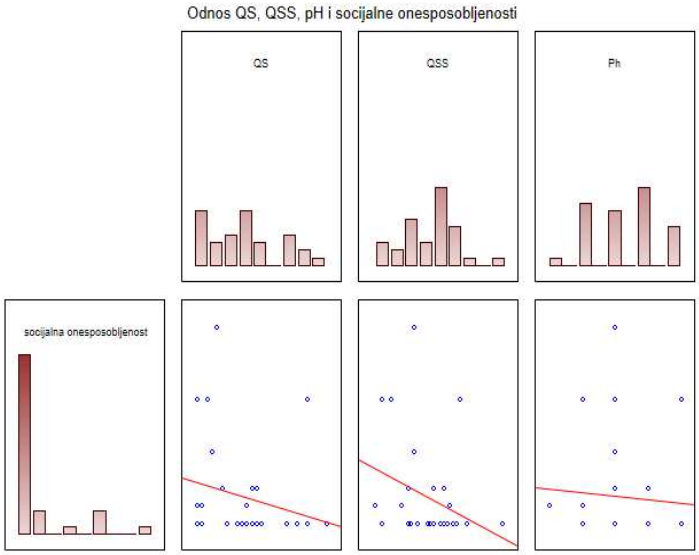
Slika 16. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i tjelesne onesposobljenosti



Slika 17. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i psihološke onesposobljenosti



Slika 18. Odnos QS-a, QSS-a, pH sline i socijalne onesposobljenosti



5. 10. Povezanost OHIP49 i Medsgerova zbroja u bolesnika koji boluju od SSc-a

Tablica 17. Korelacijska matrica između OHIP49 i Medsgerova zbroja

	n=31	
	OHIP49	Medsger
OHIP49	1	
	p=---	
Medsger	r=0,430	1
	p=0,016	p=---

**r – koeficijent korelacije; p – signifikantnost; n=broj ispitanika*

Povezanost između OHIP49 zbroja i Medsgerova zbroja pozitivna je i statistički značajna (r=0,430; p=0,016), odnosno porastom razine OHIP49 može se očekivati i porast razine Medsgerova zbroja i obratno.

5.11. Povezanost OHIP49 i mRSS-a u bolesnika koji boluju od SSc-a

Tablica 18. Korelacijska matrica između OHIP49 i mRSS-a

	n=31	
	OHIP49	mRSS
OHIP49	1	
	p=---	
mRSS	r=0,521	1
	p=0,003	p=---

**r – koeficijent korelacije; p – signifikantnost; n=broj ispitanika*

Povezanost između OHIP49 i mRSS-a pozitivna je i statistički značajna (r=0,521; p=0,003), odnosno porast vrijednosti OHIP49 praćen je porastom razine mRSS-a i obratno.

5.12. Razlike u ispitivanim skupinama u odnosu na OHIP49 i stupanj obrazovanja

Srednji OHIP49 kod bolesnika je 43,68 (SD=21,07), dok je u kontrolnoj skupini 16 (SD=10,60). Najčešća razina obrazovanja bolesnika osnovna je škola (n=20; 64,52%).

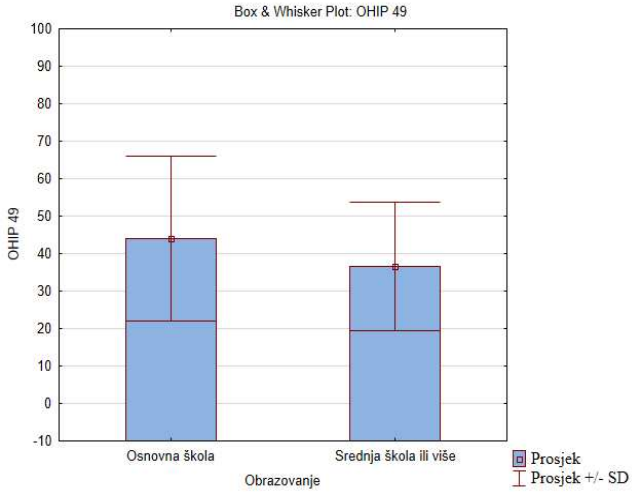
Tablica 4. Razlike između bolesnika i kontrolne skupine: obrazovanje i OHIP49

	SSc skupina (n=31)	Kontrolna skupina (n=31)	p
Završena srednja škola ili više	11 (35,48)	16 (51,61)	0,203*
OHIP49	43,67 ± 21,06	16,00 ± 10,60	<0,001***

∗ $\chi 2$ *test; ** Fisher egzaktni test; *** T-test; p – signifikantnost;n=broj ispitanika*

OHIP49 *Oral Health Related Quality of Life*

Slika 19. Odnos OHIP49 i stupnja obrazovanja



p=0.001

6. RASPRAVA

Zadnjih dvadesetak godina više se istražuje etiopateogeneza i kliničke manifestacije SSc-a, premda je još uvijek mnogo toga nepoznato o ovoj relativno rijetkoj i ozbiljnoj bolesti. Sustavna skleroza bolest je obilježena mikroangiopatijom, poremećenim imunološkim odgovorom i remodeliranjem tkiva koje redovito uključuje i usnu šupljinu (43). Klinički znaci u usnoj šupljini u skladu su s fibroznim pojavama na drugim dijelovima tijela. Usnice postaju krute, usni se otvor suzuje, oko usta gube se nabori kože te lice poprima izgled maske. Jezik postaje tvrd i krut što otežava govor i gutanje te posljedično uvelike smanjuje kvalitetu života (82,83). Istraživanjem koje je provedeno na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split i na Odjelu parodontologije Stomatološke poliklinike Split u razdoblju od kolovoza 2015. godine do veljače 2017. pokazali smo da bolesnici s difuznim oblikom SSc-a imaju značajne promjene u usnoj šupljini. Smanjena je količina sveukupne sline, uključujući stimuliranu i nestimuliranu, potvrđene su i niže pH vrijednosti sline u bolesnika koji boluju od SSc-a u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Većina studija navodi da je oskudno izlučivanje sline izravno povezano s pridruženim sekundarnim Sjögrenovim sindromom i prisustvom specifičnih autoprotutijela (65,72). U našem je istraživanju, naprotiv, dokazana smanjena količina stimulirane i nestimulirane sline u bolesnika koji boluju od SSc-a bez pridruženog Sjögrenova sindroma te s negativnim titrom specifičnih autoprotutijela.

Kod svih istraživanih bolesnika koji boluju od SSc-a potvrđena su pozitivna ANA, dok su ACA i RNP bili najčešće negativni, a ANTI-RO i ANTI-LA kao i anti TRIM protutijela bila su negativna kod svih istraživanih bolesnika.

Ovo istraživanje bilo je presječno, korelacijsko, sudjelovao je 31 bolesnik sa SSc-om te isto toliko zdravih ispitanika kao kontrolna skupina. Prosječna starosna dob bolesnika koji boluju od SSc-a bila je 59 godina te je većina (90%) imala difuzni oblik SSc-a.

Poznato je da neliječeni zubni karijes dovodi do gubitka zubi što dovodi do poteškoća s govorom, hranjenjem te smanjuje već narušenu kvalitetu života. Etiologija parodontalne bolesti u SSc-u više uzročna je i nedostatno razjašnjena. Osim već spomenute oskudne količine sline, bolesnici sa SSc-om imaju smanjen međučeljusni razmak što uvelike otežava rutinsko stomatološko liječenje. Stoga je prevalencija parodontitisa i gubitka zubi očekivana u odnosu na zdravu populaciju. Među našim ispitanicima utvrđeno je da je međučeljusni razmak 3,79 cm u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje je razmak 4,76 cm, što je značajno manje ($p<0,001$).

Prosječan broj preostalih zubi u usnoj šupljini ispitanika je 17,52 a u kontrolnoj skupini 24,35 ($p<0,001$). Ovi podaci odgovaraju dosadašnjim izvješćima u literaturi (15,83,107).

Smanjen međučeljusni razmak posljedica je patoloških promjena u vezivnom tkivu usana i posljedičnog suženja oralnog otvora, poznato i kao mikrostomija (15). Međutim, dubina parodontalnog prostora koja bi ukazivala na parodontitis u naših bolesnika sa SSc-om nije se značajno razlikovala od kontrolne grupe ispitanika. Naprotiv, kanadska grupa autora u svome je istraživanju u bolesnika sa SSc-om potvrdila značajan broj zubi koji su imali džepove dublje od 3 mm, dok je normalan nalaz ispod 3 mm, čime su potvrdili postojanje parodontitisa (83). Otežano gutanje krute hrane uz ograničene mogućnosti održavanja oralne higijene dodatno pogošavaju ishod bolesti SSc-a (72,82).

Stimulirana i nestimulirana slina kao i pH-vrijednost mirujuće sline te KEP indeks značajno se razlikuju u ispitanika i kontrolne skupine.

Istraživani bolesnici koji boluju od SSc-a imali su statistički značajno snižene vrijednosti sveukupne nestimulirane sline ($t= 8,78$; $p<0.001$), kao i stimulirane sline ($t=11,95$; $p<0,001$) u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne skupine. Ovo je prva studija u kojoj je dokazano smanjeno lučenje sline u oboljelih od SSc-a, vezano isključivo za osnovnu bolest a bez pridruženog Sjögrenova sindroma ili serološke prisutnosti SS specifičnih autoprotutijela.

Negativna korelacija između srednje vrijednosti protoka sline i OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a pokazuje da smanjen protok sline utječe na oralno zdravlje te posljedično i na težinu same bolesti.

Bolesnici sa SSc-om često pate od suhoće usne šupljine koja je posljedica oslabljene funkcije žlijezda slinovnica. Uvriježen je stav da je kserostomija posljedica smanjenog lučenja sline. Uzroci suhoće usne šupljine su pak višeuzročni. Pored ostalih čimbenika suhoća se u SSc-u povezuje i s lijekovima koji se primjenjuju u liječenju same bolesti (70,108,109).

Općenito se smatra da nestimulirana slina potječe uglavnom od submandibularne žlijezde, dok je izvor stimulirane sline parotidna žlijezda (110). Smanjeno lučenje sline u oboljelih od SSc-a u odnosu na oba izvora posljedica je zamjene žlijezdanog tkiva fibroznim tkivom s posljedičnom atrofijom acinusa (111). Opće prihvaćeno je mišljenje da aerobne bakterije mogu imati značajnu ulogu u disfunkcji žlijezda slinovnica u bolesnika koji boluju od SSc-a (111,112).

Histopatološki nalaz malih labijalnih žlijezda slinovnica pokazuje fibrotične promjene, a u nekim slučajevima nailazi se i na elemente pridruženog Sjögrenova sindroma. Dosadašnja su istraživanja smanjeno lučenje sline, tj. kserostomiju u bolesnika koji boluju od SSc-a, uglavnom povezivala s pridruženim Sjögrenovim sindromom ili prisustvom autoprotutijela vezanih za SS.

Baron i sur. u svojoj su studiji ispitivali veći broj bolesnika koji boluju od SSc-a. Bilo ih je 163 dok je u kontrolnoj grupi bio 231 zdravi ispitanik. Njihovi su rezultati pokazali značajnije smanjenje lučenja sline u odnosu na naše, vjerojatno radi uključivanja bolesnika s pridruženim Sjögrenovim sindromom. Valja napomenuti da su u ovu studiju bili uključeni i bolesnici s pozitivnim ANTI-RO i ANTI-LA i anti TRIM protutijelima, kao i oni koji su uzimali kserostomične lijekove (72,83) što je očito utjecalo na ovakve rezultate.

Prospektivna studija bolesnika sa SSc-om koju je proveo Vidal pokazala je 68 % prevalencije sekundarnog SS-a u bolesnika sa SSc-om. U istom istraživanju biopsija malih žlijezda slinovnica pokazuje žljezdanu fibrozu u 58% bolesnika sa SSc-om i sekundarnim SS-om, dok je u 23% bolesnika dokazan sijaloadenitis kao dijagnostički pokazatelj pridruženog SS-a (94).

Knaś i sur. potvrdili su u bolesnika sa SSc-om niske vrijednosti nestimulirane i stimulirane sline, kao i da sama bolest narušava obrambeni sustav oboljelih bez obzira o kojem se obliku bolesti radi (113).

Chu i sur. proveli su istraživanja oralnog zdravlja u kineskoj populaciji u Hong Kongu. Iako je uzorak bio mali, u ovoj su studiji dobili korisne informacije o oralnom zdravlju bolesnika sa SSc-om. Njihovi bolesnici koji boluju od SSc-a pokazuju smanjeno izlučivanje sline i promjenjene pH-vrijednosti sline koje su niže u odnosu na zdravu populaciju (15). U studiji u kojoj su obrađena 42 bolesnika sa SSc-om dokazali su manji protok nestimulirane ($p=0,003$) i stimulirane sline ($p=0,048$) (15).

Slični rezultati dobiveni su našim istraživanjem. Potvrdili smo statistički značajnu razliku pH-vrijednosti sline u bolesnika s SSc-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima kontrolne skupine ($t=3,43$; $p<0,001$).

Neadekvatan protok sline ugrožava pufersko stanje unutar usne šupljine i omogućava povećanje kiselosti sline, čemu dodatno doprinosi metabolizam prisutnih bakterija (82). Kineski autori također su protvrdili značajno smanjene pH-vrijednosti sline u bolesnika koji boluju od SSc-a ($p<0,001$) (15). Na temelju rezultata zaključili su da smanjeni protok sline i niža pH-vrijednost

sline mogu povećati rizik razvoja karijesa. Također kao posljedicu navode teškoće u nošenju protetskih nadomjestaka, promjene osjeta okusa te nastanak osjeta pečenja usne šupljine (15).

Disfunkcija jednjaka započinje neuropatijom koja progredira prema miopatiji i nerijetko razvoju fibroze. Dolazi do poremećaja kontrakcije i smanjenja amplitude glatkih mišića jednjaka što se manifestira disfagijom. Jednjak je najčešće zahvaćen organ u bolesnika koji boluju od SSc-a, gotovo u 75–90% slučajeva. Karakteristično je da postoji smanjena ili odsutna primarna peristaltika u donje dvije trećine jednjaka s redukcijom tonusa ezofagealnog sfinktera što vodi dilataciji i promjenama jednjaka. Ova dva čimbenika predispozicija su za gastroezofagealni refluks (GERD) što dodatno doprinosi kiselosti sline (49).

Bolesnici s dugotrajnim obilježjima GERD-a mogu razviti teški ezofagealni refluks s pridruženom peptičkim suženjem i Barrettovim jednjakom uz potencijalni razvoj adenokarcinoma jednjaka. Gastroezofagealni refluks može posljedično djelovati na oralnu sluznicu stvaranjem oralnih lezija te dentalnih erozija koje su direktna posljedica dodatne pojačane kiselosti sline (49,65).

Abnormalna sluznica i prekomjerni rast mikroorganizama unutar distalnog dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnika koji boluju od SSc-a mogu utjecati na kapacitet apsorpcije što vodi malnutriciji, gubitku težine i nedostatku važnih vitamina i minerala. Posljediično dolazi do atrofije oralne sluznice i pojave ulceracija (49). Oralne manifestacije koje su redovito prisutne, premda su često zanemarane, predstavljaju značajan čimbenik komorbiditeta te dodatno narušavaju kvalitetu života bolesnika koji boluju od SSc-a (80).

Za istraživanje kvalitete oralnog zdravlja rabili smo OHIP49 upitnik koji su osmislili Slade i Spencer radi procjenjivanja stanja oralnog zdravlja. Četrdeset i devet jedinstvenih izjava podijeljenih u sedam podgrupa opisuju posljedice oralnih promjena prema iskazima dobivenim u razgovorima s pacijentima (96). Postoji kompleksan odnos između kvalitete života, stava i ponašanja prema oralnom zdravlju te statusa oralnog zdravlja (114).

Postavljajući pitanja bolesnicima s difuznim oblikom SSc-a dobili smo podatke o žvakanju bilo vlastitim zubima bilo protetskim nadomjestkom te bolovima u usnoj šupljini. Pitali smo ih jesu li zbog toga bili zabrinuti, potišteni, uznemireni, razdražljivi i zbog toga izbjegavali kontakt s drugim ljudima, jesu li imali problema i poteškoća u obavljanju uobičajenih poslova te koliko su financijski oštećeni (96).

Usporedbom oralnog zdravlja mjerenog pomoću OHIP49 s težinom kliničke slike i kožnom zahvaćenosti u bolesnika sa SSc-om dokazali smo statistički značajnu povezanost između OHIP49 i *Medsger score* (r=0,43; p=0,016) kao i OHIP49 i mRSS-a (r=0,521; p=0,003) što naglašava važnost praćenja promjena u usnoj šupljini kao mogućeg predskazatelja ishoda bolesti SSc-a. Srednje vrijednosti OHIP49 kod naših pacijenata koji boluju od SSc-a bile su značajno više nego kod kontrolne skupine (t=5,35; p<0,001).

Gledajući OHIP49 po njegovim podgrupama statistički značajna razlika prisutna je u svim sastavnicama osim u elementu psihološke nelagodnosti gdje nije utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa SSc-om i zdravih ispitanika. Mogući je razlog relativno mirno prihvaćanje bolesti, što se dijelom objašnjava povećanim razinama serotonina u ovih bolesnika (115).

Srednja razina prisutnosti hendikepa uočena je u bolesnika sa SSc-om dok u grupi zdravih ispitanika nije uočena. Baron i sur. također su u bolesnika koji boluju od SSc-a dobili značajno više vrijednosti ukupnog zbroja OHIP49, kao i u svim podgrupama u odnosu na zdravu populaciju što odgovara našim rezultatima (83). Kvaliteta zdravlja procijenjena pomoću OHIP49 u bolesnika koji boluju od SSc-a, značajno se razlikovala od ukupnog OHIP49 kod kontrolne grupe (p<0,001). Sve sastavnice OHIP49 također su bile statistički značajno lošije u istraživanoj skupini (83).

U drugom istraživanju ista grupa autora uspoređivala je kvalitetu oralnog zdravlja procijenjenu pomoću OHIP49 i općeg zdravlja procijenjenu pomoću *Short Form Health Survey* (SF-36) u bolesnika sa SSc-om. Ukupni OHIP49 imao je statistički negativnu korelaciju sa SF-36 profilom psihičkog zdravlja kao i sa SF-36 profilom fizičkog zdravlja, iz čega proizlazi da loša kvaliteta oralnog zdravlja rezultira lošom kvalitetom općeg zdravlja (85).

Veale i sur. također su ukazali na značajno lošiju kvalitetu zdravlja u bolesnika sa SSc-om kada se usporedi s općom populacijom (80).

Zanimljivo je da bolest SSc-a zahvaća orofacijalnu regiju u čak 80% slučajeva. Promjene u usnoj šupljini mogu ponekad biti prva manifestacija difuznog oblika SSc-a, čemu je i usmjereno naše istraživanje.

Zbog ozbiljnosti bolesti i usmjeravanja liječenja na teške sustavne manifestacije, orofacijalni simptomi slabije su prepoznati i često se, nažalost, previde (81).

Najčešći razlozi kasnog uočavanja promjena u usnoj šupljini nedovoljna je suradnja specijalista oralne medicine, specijalista reumatologije ili je jednostavno posljedica usmjerenosti liječnika i bolesnika prema teškim sustavnim manifestacijama bolesti (80).

Poznato je da sveukupno oralno zdravlje prati kvalitetu života bolesnika koji boluju od SSc-a, koja je značajno smanjena u usporedbi s kvalitetom života opće populacije (80).

U prosjeku od 30% do 40% bolesnika sa SSc-om pokazuje znakove i simptome kserostomije koja nastaje kao posljedica hiposalivacije. Posljedično dolazi do pojačanog nakupljanja plaka, gubitka sposobnosti remineralizacije zuba, gubitka puferske sposobnosti sline, sniženih pH-vrijednosti sline i promjene oralne mikrobne flore što povećava rizik od razvoja zubnog karijesa (70,71).

Karijes je oboljenje na koje utječu niže pH-vrijednosti sline jer pogoduju razvoju kariogenih bakterija (116). Kada su dijagnosticirane orofacijalne promjene, liječenje se usmjerava na prevenciju infekcija i karijesa. Neliječeni zubni karijes dovodi do gubitka zubi, a to dodatno otežava govor i smanjuje već narušenu kvalitetu života u bolesnika koji boluju od SSc-a (83).

Status zubi ispitivali smo pomoću KEP-indeksa (karijes, ekstrahirani, plombirani zubi) koji je bio statistički značajno veći u bolesnika sa SSc-om nego kod kontrolne grupe ($t=3,14$; $p=0,003$).

Naša studija pokazala je da i srednja razina karijesa, mjerena KEP-om, statistički značajano utječe na kvalitetu života bolesnika koji boluju od SSc-a procijenjenu pomoću upitnika OHIP49.

Endemska dentalna fluoroza pojavljuje se u nekim dijelovima svijeta. Uslijed pretjerane količine fluora u zubima oni su pjegavo smeđi što je veliki estetski problem kad su zahvaćeni prednji zubi.

Brazilska grupa autora provela je istraživanje pomoću upitnika OHIP14 i ustanovila da se kvaliteta života ovih bolesnika značajno poboljšala u funkcionalnom i psihosocijalnom pogledu nakon što su zube tretirali estetskim restorativnim materijalima (117).

Kanadski su znanstvenici u svojoj studiji ispitivali posebno svaku podgrupu KEP-a te su potvrdili značajnu razliku između bolesnika koji boluju od SSc-a i zdrave populacije u broju karioznih zubi, dok se broj ekstrahiranih i plombiranih zubi nije značajno razlikovao između ove dvije grupe ispitanika (83).

Za razliku od kanadskih i naših rezultata, Chu i sur. nisu utvrdili značajnu razliku između kontrolne skupine i bolesnika koji boluju od SSc-a u odnosu na broj zubi i KEP (15).

Jedna od uloga zubi započinjanje je probave, odnosno formiranje zalogaja s ostalim mekim strukturama u ustima (jezik, obraz) i slinom kao medijatorom stvaranja bolusa. Amilaze su glavni probavni enzimi sline te su važne za razgradnju škroba u usnoj šupljini. Jezik i slina sudjeluju u diferenciranju okusa (66).

Svaki čovjek tijekom života promijeni u dva navrata zube: prvo ima mliječne, a zatim trajne. Naziv zuba određuje njegova funkcija, a prema funkciji razlikujemo četiri vrste zuba: sjekutiće, očnjake, pretkutnjake i kutnjake. Zubima meljemo hranu i pripremamo je za nastavak probavnog procesa u želucu. Ako je hrana nedovoljno pripremljena i kao takva dospije u želudac, izaziva dodatno opterećenje ovog probavnog organa. Posljedice su GERD, gastritis, kao i druga oboljenja (49).

S obzirom na funkcijsku ulogu svakog pojedinog zuba važno je da su svi ili da je što veći broj zubi prisutan u ustima, a ako ih nema potrebno ih je nadoknaditi protetskim nadomjescima.

U našem istraživanju bolesnika s difuznim SSc-om potvrdili smo značajno manji broj zdravih zubi (17,52; $p<0,001$) nego što je u kontrolnoj grupi. Naši rezultati podudaraju se s podacima kanadske grupe istraživača (83).

Prema nedavnom istraživanju koje je također provedeno u Kanadi, registrirana je radiološki vidljiva resorpcija u kutu donje čeljusti, na mjestu hvatišta masetera. Ovaj radiološki nalaz upućuje na ujednačeno proširenje parodontalnog ligamenta, osobito oko stražnjih zuba te jasno razgraničava bolesnike koji boluju od SSc-a od zdrave populacije (85,93).

Ostali karakteristični radiološki nalazi u bolesnika koji boluju od SSc-a uključuju kalcinozu mekih tkiva čeljusti, koju je moguće pogrešno procijeniti ili zamijeniti s intrakoštanim lezijama (82).

Studija oralnog zdravlja koju su proveli knadski znanstvenici pokazuje da radiološki nalaz erozije mandibule i proširenja parodontalnog ligamenta jasno razlikuje bolesnike koji boluju od SSc-a od kontrolne grupe sa zdravom gingivom (83).

Za razliku od kanadskih znanstvenika, Chu i sur. nisu utvrdili da se gingiva razlikuje u ispitanika koji boluju od SSc-a i kontrolne skupine. U ovom istraživanju bolesnici koji boluju

od SSc-a imali su zubni kamenac te su brojni imali parodontalno oboljenje, ali nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na zdravu populaciju (15).

Srednja vrijednost parodontalnih džepova u našem istraživanju nije se statistički značajno razlikovala između bolesnika s dijagnosticiranom SSc-om i kontrolne grupe ($p>0,05$).

Naprotiv, Baron i sur. utvrdili su značajne razlike pri mjerenju dubine parodontalnog džepa ili kliničke razine pričvrstka zuba u bolesnika sa SSc-om. U ovom istraživanju klinička razina pričvrstka zuba (recesija gingive plus dubina džepa) ukazivala je na parodontalno oboljenje kod bolesnika sa SSc-om, za razliku od nalaza u kontrolnoj grupi koji su bili u granicama normale (83).

Međučeljusni razmak kod naših ispitanika sa SSc-om značajno se razlikovao od vrijednosti dobivenih u kontrolnoj grupi (3,79; $p<0,001$). Kanadski su znanstvenici u sličnoj studiji također našli statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa.

Premda su Chu i sur. dobili statistički značajnu razliku međučeljusnog razmaka između ispitivanih i kontrolnih ispitanika, međučeljusni razmak u bolesnika koji boluju od SSc-a bio je u granicama normale (15,83).

Kvaliteta života bolesnika sa SSc-om može biti značajno smanjena zbog nemogućnosti dovoljnog otvaranja usta i pravilnog održavanja oralne higijene. Mogućnosti saniranja oštećenih zubi oskudne su neovisno stavljaju li se ispune u oštećene zube ili se zubi vade. Zbog nemogućnosti dovoljnog otvaranja usta otežano je tretiranje karijesa. Određeni zahvati u bolesnika koji boluju od SSc-a mogu dovesti do pojavljivanja izuzetno jake boli u temporomandibularnim zglobovima kao i čestih glavobolja (80).

Uslijed smanjene snage usnica i lica te fibroze frenuluma, otežan je govor, kontrola sline i stvaranje bolusa (81). Da bi se uspostavila normalna funkcija žvakanja, ishrane i govora, potrebna je protetska oralna rehabilitacija koja je teško provediva zbog suhoće usne šupljine i mikrostomije.

Protetski nadomjesci teško se vade te mogu nastati ozljede oralne sluznice i usta (15,82,83). Najveći estetski problem i zabrinutost bolesnika koji boluju od SSc-a cirkumoralna su obilježja (80%), čvrsta usta (77%), tanke usnice (73%) i gubitak linija lica (68%) (82).

Na osnovi našeg istraživanja neosporno je da je oralno zdravlje značajno narušeno u bolesnika koji boluju od SSc-a. Od posebnog značaja je povezanost oralnog zdravlja procjenjenog

pomoću OHIP49 s parametrima kožne zahvaćenosti kao i stupnjem serioznosti bolesti procijenjene na osnovi *Medsger score*. Ovi rezultati naglašavaju potrebu rane procjene oralne zahvaćenosti, odnosno stupnja oralnog zdravlja kao mogućeg prediktora razvoja bolesti. Moguće je da bi kreiranje upitnika s većom osjetljivosti za orofacijalne simptome i većim naglaskom na njih pomoglo u boljem prepoznavanju ovih promjena. Sličan, prikladan upitnik osmislili su Cerosimo i sur. kako bi bolje procijenili suhoću usne šupljine u bolesnika s Parkinsonovom bolešću (118).

Sustavna skleroza većinom se pojavljuje u srednjoj životnoj dobi što znači da se bolest vrlo često pojavljuje godinama nakon završenog obrazovanja. SSc se najčešće javlja kod žena u njihovoj reproduktivnoj dobi godinama nakon završetka školovanja. Uzevši u obzir tijek i prognozu SSc-a, pretpostavlja se da je lošiji stupanj obrazovanja povezan sa lošijim ishodom bolesti (100). U ovom istraživanju srednja vrijednost OHIP49 u odnosu na SES, podudarala se s dosadašnjim studijama (44,41), ali stopa bolesnika sa SSc-om s nivoom edukacije „završena srednja škola ili više“ bila je niža (35% vs 50%) (85).

S obzirom na to da su se prethodne studije provodile u dobro razvijenim zemljama s izvrsnom medicinskim razinom, razlike koje smo dobili mogu se pripisati boljoj medicinskoj skrbi bolesnika.

Prema objavljenim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, kratica:WHO) iz 2014. godine, standard života u Republici Hrvatskoj u usporedbi sa standardom života u Kanadi upućuje na to da u našoj zemlji trošimo 64,35% manje sredstava za zdravstvenu skrb naših stanovnika (119).

Stupanj obrazovanja korišten je u kliničkom istraživanju bolesnika sa zloćudnom novotvorinom dojke. Herndon i sur. ocjenjivali su više od 6000 bolesnica s rakom dojke i zaključili da buduća istraživanja treba usmjeriti na žene s lošijim socioekonomskim statusom mjerenim obrazovnim statusom kao zamjenom (100).

Pretpostavljamo da bolesnici sa SSc-om s višom obrazovnom razinom bolje brinu o svom oralnom zdravlju. Obrazovanje više od osnovne škole bilo je povezano s boljom oralnom kvalitetom života i boljom procjenom zdravlja u bolesnika sa SSc-om.

Pojedina istraživanja nisu pokazala povezanost stupnja obrazovanja s lošijim ishodima bolesti, također nisu potvrdila povezanost između orofacijalnih manifestacija i težine bolesti (74,100,120).

Minassian i sur. ustanovili su da je stopa moždanog udara i infarkta srca u porastu u prva četiri tjedna nakon invazivnog tretmana u oralnoj šupljini u općoj populaciji (121).

Bolesnici sa SSc-om dodatno su izloženi kardiovaskularnim poremećajima te držimo da je oralna skrb važna i u smislu prevencije ovih događanja.

Premda je naše istraživanje imalo ograničenja, OHIP49 nije posebno validiran za SSc, uzorak je mali, a trajanje bolesti razlikovalo se među bolesnicima, držimo da smo istaknuli važnost prepoznavanja i procjene oralnih zbivanja u osoba oboljelih od difuzne sustavne skleroze.

Orofacijalne manifestacije ponekad su prvi simptom ove ozbiljne bolesti, ali često su neprepoznate. Bolja suradnja specijalista oralne medicine i specijalista reumatologa mogla bi poboljšati prepoznavanje i ranu dijagnozu oralnih promjena u SSc-u.

Rano uočavanje orofacijalnih manifestacija moglo bi poslužiti kao putokaz u otkrivanju zahvaćenosti ostalih sustava. Također pravovremeni tretman oralnih promjena uz potrebnu edukaciju utjecao bi ne samo na kvalitetu oralnog zdravlja već posredno i na ishod bolesti SSc-a.

7. ZAKLJUČAK

1. Bolesnici sa SSc-om imaju snižene vrijednosti sveukupne nestimulirane i stimulirane sline u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne skupine.

2. Ispitanici koji boluju od SSc-a imaju slinu niže pH-vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu.

3. U bolesnika koji boluju od SSc-a statistički je lošije oralno zdravlje kao i sastavnice OHIP49 u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a što se ne odnosi na psihološku nelagodnost.

4. Smanjena količina sveukupne sline i niže pH-vrijednosti sline utječu na oralno zdravlje procijenjeno OHIP49 u oboljelih od SSc-a.

5. Promjene OHIP49 odnosu na QS,QSS i pH-vrijednost sline nisu se značajno statistički razlikovale u bolesnika koji boluju od SSc-a, slični rezulati su dobiveni i u odnosu na sastavnice OHIP49.

6. Težina kliničke slike procijenjena pomoću *Medsger score* u bolesnika koji boluju od SSc-a statistički je značajno povezana s kvalitetom oralnog zdravlja mjerenog pomoću OHIP49.

7. OHIP49 korelira s modificiranim Rodnanovim kožnim testom, odnosno kožnom zavaćenosti u SSc.

8. Lošije oralno zdravlje u bolesnika koji boluju od SSc-a povezano je s nižim stupnjem obrazovanja.

8. LITERATURA

1. Anibiae N, Tafakhori Z. Early diagnosis of progressive systemic sclerosis (scleroderma) from a panoramic view: report of three cases. Dentomaxillofacial Radiology 2011; 40: 457-62.

2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet 2017; 390: 1685-99.

3. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA i sur. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. Arthritis Rheum 2009; 61: 400-4.

4. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S i sur. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. Ann Rheum Dis 1994; 53: 502-5.

5. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA i sur. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 596-602.

6. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L i sur. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1129-37.

7. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV i sur. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 714-20.

8. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D i sur. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. Clin Rheumatol 2010; 29: 419-21.

9. Tolle SL. Scleroderma: considerations for dental higienists. Int J Dent Hygiene 2008; 6: 77-83.

10. Silman AJ. Scleroderma and survival. J Rheumatolog supplay 1997; 24: 58-61.

11. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R i sur. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subset and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-5.

12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med 2009; 7: 1989-2003.

13. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48: 4-8.

14. Allanore Y, Simms R, Distler O i sur. Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15002.

15. Chu CH, Yeung CMK, Lai IA, Leung WK, Mok MY. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. Clin Oral Invest 2011; 15: 931-39.

16. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. Curr Opin Rheumatol 2004; 16: 723-32.

17. Kucharz EJ, Kopec-Medrek M. Systemic sclerosis sine csleroderma. Adv Clin Exp Med 2017; 26 : 875-80.

18. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatizm Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.
19. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American Collage of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-47.
20. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest 2007; 117: 557-67.
21. Wucherpfenning KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. J Clin Invest 2001; 108: 1097-104.
22. Altorok N, Tsou PS, Coit P, Khanna D, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies. Ann Rheum Dis 2015; 74 : 1612-20.
23. Mayes MD, Bossini-Castillo L, Gorlova O i sur. Immunochip analysis multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. American journal of human genetics 2014; 94 : 47-61.
24. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. Rheumatology 2006; 45: 23-5.
25. Artlett CM. Immunology of sistemic sclerosis. Front Biosci 2005; 1: 1707-19
26. Moroi Y, Peebles C, Fritlzer MJ, Steigerwald J, Tan EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 1627-31.
27. Silver RM. Clinical problems: the lungs. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 825-40.
28. Boin F, Rosen A. Autoimmunity in systemic sclerosis: Current concepts. Curr Rheumatol Rep 2007; 9: 165-72.
29. Worda M, Sgonc R, Dietrich H i sur. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorioallantonic membrane assay. Arthritis Rheum 2003; 48: 2605-14.
30. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M,Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naive B cells and diminished but activated B cells. Arthritis Rheum 2004; 50: 1918-27.
31. Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? Arthritis Rheum 2004; 50: 1721-33.
32. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P i sur. CXCL10 (alpha) and CCL2 (beta) chemokines in systemic sclerosis-a longitudinal study. Rheumatology 2008; 47: 45-9.

33. Kurasawa K, Hirose K, Sano H i sur. Increased IL-17 production in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2000; 43: 2455-63.
34. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N i sur. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 1992; 19: 1566-71.
35. Manzur M, Ganss R. Regulator of G protein signaling 5: A new player in vascular remodeling. Trends Cardiovasc Med 2009; 19: 26-30.
36. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. Arthritis Rheum 2013; 65: 1953-62.
37. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ i sur. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2008; 58: 3902-12.
38. Cossu M, Andracco R, Santaniello A i sur. Serum levels of vasculars dysfunction markers reflects disease severity and stage in systemic sclerosis patients. Rheumatology 2016; 55: 1112-6.
39. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: Emerginging concepts and implications for targeted therapy. Autoimmun Rev 2011; 10: 267-75.
40. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair , contraction, and the myofibroblast. Wound Repair Regen 2005; 13: 7-12.
41. Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Hinz B.The myofibroblast in wound healing and fibrosis: Answered and unanswered questions. F1000 Res 2016; 26: 5.
42. Schubert K, Polte T, Bönisch U i sur. Thy-1 (CD90) regulates the extravasation of leukocytes during inflammation. Eur J Immunol 2011; 41: 645-56.
43. Colletti M, Galardi M, De Santis M i sur. Exosomes in Systemic Sclerosis: Messengers Between Immune, Vascular and Fibrotic Components? Int J Mol Sci 2019; 20: 4337.
44. Steen VD. Autoantibodies in systemic scelorosis. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 35-42.
45. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. An Rheum Dis 2007; 66: 940-4.
46. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet 2017; 390: 1685-99.
47. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynad's phenomenon and the role of capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003; 48: 3023-30.
48. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C i sur. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. Autoimmun Rev 2017; 16 : 774-86.

49. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenezis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45 : 883-98.
50. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48: 36-9.
51. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1994; 37: 1283-9.
52. Silver RM. Clinical problems: the lungs. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 825-40.
53. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 97-9.
54. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. Am Fam Physician 2008; 78: 961-8.
55. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. J Rheumatol 2006; 33: 269-74.
56. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719-25.
57. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 692-6
58. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. Clin Dermatol 1994; 12: 253-8.
59. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med 1990; 113: 352-7.
60. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 48-53.
61. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1991; 34: 1371-80.
62. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Huges M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis.Seminars in arthritis and rheumatism 2020; 50: 329-34.
63. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 783-96.
64. González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. Oral Dis 2014; 20: 153-61.

65. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in Patients With Primary Sjögren Syndrome. Multidisciplinary Care by Dentists and Rheumatologists. Reumatol Clin 2015; 11: 387-94.
66. Ciglar I, Škaljac G, Buntak-Kobler D, Prpić-Mehičić G. Čimbenici zubnoga kvara. U: Šutalo J i sur. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. „Naklada Zadro“, Zagreb, 1994; 131-6.
67. Giusti L, Bazzichi L, Baldini C i sur. Specific proteins identified in whole saliva from patients with diffuse systemic sclerosis. J Rheumatol 2007 ; 10: 2063-9.
68. Bolstad A, Skarstein K. Epidemiology of Sjögren Syndrome – from Oral Perspective. Curr Oral Health Rep 2016; 3: 328-36.
69. Navazesh M, Christensen CM, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. J Dent Res 1992; 71: 1363-9.
70. Crincoli V, Fatone L, Fanelli M i sur. Orofacial manifestations and temporomandibular disorders of systemic scleroderma: an observational study. Int J Mol Sci 2016; 17: 189.
71. Avouac J, Sordet C, Depinay C i sur. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. Arthritis Rheum 2006; 54: 2243-9.
72. Baron M, Hudson M, Tatibouet S i sur. Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: study III. Arthritis Care Res(Hoboken) 2015; 67: 681-90.
73. Jung S, Martin T, Schmittbuhl M i sur. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. Oral Dis 2017; 23: 424-39.
74. Hadzipasic-Nazdrajic A. Quality of Life with Removable Denatures. Mater Sociomed 2011; 23(4): 214-20.
75. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I i sur. Novel aspects of Sjögren syndrome in 2012. BMC Med 2013; 11: 93.
76. Ferro F, Marcucci E, Orlandi M, Baldini C,Bartoloni-Bocci E.One year in review 2017: primary Sjögren syndrome. Clin Exp Rheumatol 2017; 35: 179-91.
77. Ramos-Casals M, Brito –Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. BMY 2012; 11: 821.
78. Azuma N, Katada Y, Sano H. Deterioration in saliva quality in patients with Sjögren's syndrome: impact of decrease in salivary epidermal growth factor on severity of intraoral manifestations. Inflammation and Regeneration 2018; 38: 6.

79. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R i sur. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revized version of the European criteria proposed by American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-8.
80. Veale BJ, Jablonski RY, Frech TM, Pauling JD. Orofacial manifestations of systemic sclerosis. British Dental Journal 2016; 221: 305-10.
81. Del Rosso A, Maddali-Bongi S. Oral health in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53: 1355-56.
82. Albilia JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sandor GK. Small mouths. Big problems? A rewiew of scleroderma and its oral health implications. J Can Dent Assoc 2007; 73: 831-6.
83. Baron M, Hudson M, Tatibouet S i sur. The Canadian systemic sclerosis oral health study: orofacial manifestations and oral health related quality of life in systemic sclerosis compared to the general population. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 1386-94.
84. Paquette DL, Falanga V. Cutaneous concerns of scleroderma patients. J Dermatol 2003; 30: 438-43.
85. Baron M, Hudson M, Tatibuet S i sur. The Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study II: the relationship between oral and global health-related quality of life in systemic sclerosis. Rheumatology 2015; 54: 692-6.
86. Auluck A. Widening of periodontal ligament space and mandibular resorption in patients with systemic sclerosis. Dentomaxillofacial Radiology 2007; 36: 441-2.
87. Alantar A, Cabane J, Hachulla E i sur. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 1126-33.
88. Dinsdale G, Murray A, Moore T i sur. A comparasion of intense pulsed light and laser treatment of teleangiectases in patients with systemic sclerosis: a within-subject randomized trial. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 1422-30.
89. Scardinia GA, Pizzigatti ME, Messina P. Periodontal mikrocirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis. J Periodontol 2005; 76: 1991-5.
90. Ozcelik O, Cenk Haytac M, Ergin M, Antmen B, Seydaoglu G. The immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factors A and C And microvessel density in gingival tissues of systemic sclerosis patients: their possible effects gingival inflamation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105: 481-5.
91. Poole JL, Brewer C, Rossie K, Good CC, Conte C, Steen V. Factors related to oral hygiene in persons with scleroderma. Int J Dent Hyg 2005; 3: 13-7.
92. Poole J, Conte C, Brewer C i sur. Oral hygiene in scleroderma: The effectiveness of a multi-disciplinary intervention program. Disability and Rehabilitation 2010; 32: 379-84.

93. Dagenais M, MacDonald D, Baron M i sur. The Canadian systemic sclerosis oral health study IV: oral radiographic manifestations in systemic sclerosis compared with the general population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015; 120: 104-11.
94. Vidal N. Study protocol for the World Health Organization Project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res 1993; 2: 153-9.
95. Larson P, List T, Lundström I, Marcusson A, Ohrbach R. Reliability and validity of a Swedish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-S). ACTA ODONTOL SCAND 2004; 62: 147-52.
96. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health 1994; 11: 3-11.
97. Rener-Sitar K, Petricevic N, Celebic A, Marion LJ. Psyhometric Properties of Croatian and Slovenian Short Form of Oral Health Impact Profile Questionnares. Croat Med J 2008; 49: 536-44.
98. Medsger TA Jr, Bombardieri S,Czirjak L i sur. Assessment of disease severity and prognosis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 42-6.
99. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E i sur. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. Am J Public Health 1992; 82: 816-20.
100. Herndon JE, Kornblith AB, Holland JC i sur. Effect of socioeconomic status sa measured by education level on survival in breast cancer clinical trials. Psychooncology 2013; 22: 315-23.
101. Navazesh M, Methods for collecting saliva. Ann N Y Acad Sci 1993; 694: 72-7.
102. Cox SC, Walker DM. Establishing a normal range for mouth opening: its use in screening for oral submucous fibrosis. Br J Oral Maxillofac Surg 1997; 35: 40-2.
103.Valentini G, Iudici M, Walker UA i sur. The European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. Ann Rheum Dis 2017; 76: 270-6.
104. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J i sur. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995; 22: 1281-5.
105. Khanna D, Furst DE, Clements PJ i sur. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord 2017; 2: 11-8.
106. Habash-Beseiso DE,Yale SH, Glurich I, Goldberg JW. Serologic testing in connective tissue diseases. Clin Med Res 2005; 3: 190-3.

107. Isola G , Williams RC, Lo Gullo A i sur. Risk association between scleroderma disease characteristic, periodontitis, and tooth loss. Clin Rheumatol 2017; 36: 2733-41.
108. Mortazavi H, Baharvand M, Movahhedian A i sur. Xerostomia due to systemic disease: a review of 20 conditions and mechanisms. Ann Med Health Sci Res 2014; 4: 503-10.
109. Bajraktari IH, Kryeziu A, Sherifi F i sur. Oral manifestations of systemic sclerosis and correlation with anti-topoisomerase I antibodies (SCL-70). Med Arch 2015; 69: 153-6.
110. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal- efficacy monitoring. Biogerontology 2004; 5: 223-33.
111. Zalewska A, Knaś M, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E i sur. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. J Oral Pathol Med 2014; 43: 61-8.
112. Su H, Baron M, Benarroch M i sur. Altered salivary redox homeostasis in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2010; 37: 1858-63.
113. Knaś M, Zalewska A, Waszkiewicz N i sur. Salivary: flow and proteins of the innate and adaptive immunity in the limited and diffused systemic sclerosis. J Oral Pathol Med 2014; 43: 521-9.
114.Vigu AL, Stanciu D, Lotrean LM i sur. Complex interrelations between self-reported oral health attitudes and behaviors, the oral status, and oral health-related quality of life. Patient Prefer Adherence 2018; 12: 539-49.
115. Klimiuk PS, Grennan A, Weinkove C, Jayson MI. Platelet serotonin in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1989; 48: 586–9.
116. Valm AM. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. J Mol Biol 2019; 431: 2957-69.
117. De Almedia Santa-Rosa DD, Ferreira RC, Araújo Drummond AM, DeMagalháes CS, Duarte Vargas AM, Ferreira EFE. Impact of aesthetic restorative treatment on anterior teeth with fluorosis among residents of an endemic area in Brazil: intervention study. Oral Health 2014; 14: 52.
118. Cerosimo MG, Raina GB, Calandra CR i sur. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2011; 1: 169-73.
119. World Health Organization, European Office, Copenhagen, Denmark. European Health for All Database (HFA-DB) (Online). 2005 Jan (cited 2018 Feb 22). Available from: http://www.thehealthwell.info/node/5569
120. Rodrigeuz E. Keeping the unemployed healthy: The effect of means-tested and entielement benefits in Britain, Germany, and the United States. Am J Public Health 2001; 91: 1403-11.

121. Minassian C, D`Aiuto F, Hingorani AD i sur. Invasive dental treatment and risk for vascular events: a self-controlled case series. Ann Intern Med 2010; 153: 499-506.

9. SAŽETAK

Uvod: SSc je rijetka autoimuna bolest obilježena ekcesivnom fibrozom tkiva. Zbog fibroze žlijezda slinovnica i atrofije acinusa dolazi do smanjenog lučenja sline. Snižene pH-vrijednosti sline i promjene oralne mikrobijalne flore povećavaju rizik razvoja zubnog karijesa što se odražava na sveukupno oralno zdravlje.

Cilj: Istražiti odnos sveukupne, nestimulirane i stimulirane sline i pH-vrijednosti sline i kvalitete oralnog zdravlja u bolesnika koji boluju od SSc-a bez pridruženog SS-a ili autoprotutijela vezanih za SS. Ispitati postoji li korelacija između kvaliteta oralnog zdravlja, težine bolesti i kožne zahvaćenosti u ovih bolesnika.

Metode: U istraživanju je sudjelovao 31 bolesnik sa SSc-om, od kojih je 90% imalo difuzni oblik, te 31 kontrolni ispitanik bez SSc-a. Ovo presječno istraživanje provodilo se od kolovoza 2015. do veljače 2017. godine. Svi su ispitanici ispunjavali kriterije Američkog koledža za reumatologiju (*American College of Rheumatology*) za dijagnozu SSc-a. Stanje oralnog zdravlja određivano je stomatološkim pregledom usne šupljine. Istraživan je QS, QSS, pH-vrijednost sline, KEP, parodontalni status i međučeljusni razmak. Kvaliteta života ispitivana je pomoću upitnika OHIP49. Težina bolesti procijenjena je na osnovi tzv. modificiranog *Medsger score*, a zahvaćenost kože modificiranim Rodnanovim kožnim testom. Stupanj obrazovanja koristio se kao zamjenska mjera SES-a. Podaci su obrađeni za normalnost distribucije podataka Shapiro-Wilkovim testom. Skupine su se uspoređivale pomoću Studentova t-testa ili Mann-Whitneyjeva testa. Razlike između kontrolne skupine i bolesnika koji su bolovali od SSc-a testirale su se jednosmjernom analizom varijance, odnosno Kruscal-Walisovim testom za neparametrijske podatke. Korelacije između varijabli testirale su se pomoću Pearsonova testa, odnosno Spearmanova testa za neparametrijske varijable, $p<0,05$ smatrao se statistički značajnim.

Rezultati: U bolesnika koji boluju od SSc-a značajno je manje lučenje QS (1,93; $p<0,001$) i QSS (3,32; $p<0,001$) u odnosu na zdravu populaciju. Snižene su pH-vrijednosti sline (6,16; $p=0,001$). Sveukupni rezultati OHIP49 testa značajno su lošiji u odnosu na kontrolnu skupinu (43,68; $p<0,001$) što se odnosi i na sastavnice OHIP49 izuzimajući psihološku nelagodnost. Kvaliteta oralnog zdravlja korelira s *Medsger score* ($r=0,430$; $p=0,016$) i s mRSS-om ($r=0,521$; $p=0,003$). Bolesnici sa SSc-om imaju više karioznih, izvađenih i plombiranih zubi (25,68;

p=0,003) i manji međučeljusni razmak (3,79; p<0,001) u odnosu na kontrolne ispitanike. Viši rezultati OHIP49 potvrđeni su u bolesnika koji boluju od SSc-a s nižim SES-om (p=0,001).

Zaključak: Smanjeno sveukupno lučenje sline uz niže pH-vrijednosti sline korelira s lošijim KEP-om, manjim brojem zubi i međučeljusnim rasponom, kao i lošijim oralnim zdravljem. Lošije oralno zdravlje korelira s promjenama kože i težom kliničkom slikom, kao i nižim stupnjem obrazovanja bolesnika koji boluju od SSc-a.

Ključne riječi: Sustavna skleroza, orofacijalne promjene, oralno zdravlje, OHIP49, slina, pH, karijes, zubi, međučeljusni raspon, KEP, obrazovanje, SES.

10. SUMMARY

Introduction: SSc is a rare autoimmune disease characterized by excessive tissue fibrosis. Due to fibrosis of the salivary glands and atrophy of the acinus, there is a reduced secretion of saliva. Decreased saliva pH values and changes in the oral microbial flora increase the risk of developing dental caries, which is reflected in overall oral health.

Objective: To explore the relationship of overall, unstimulated and stimulated saliva and saliva pH on the oral health quality in SSc patients without associated SS or SS-related autoantibodies. To examine whether there is a correlation between oral health quality and clinical picture severity in SSc patients.

Methods: The study involved 31 patients with SSc, of which 90% had a diffuse form, and 31 control subjects without SSc. This cross-sectional study was conducted from August 2015 to February 2017. All subjects met the American College of Rheumatology criteria for a definitive diagnosis. The state of oral health was determined by a dental examination of the oral cavity. We examined QS, QSS, pH, KEP, Periodontal Status, and Intermaxillary Range. We examined the quality of life using the OHIP49 questionnaire. The severity of the clinical picture and the activity of the underlying condition with the use of clinical and laboratory parameters were determined on the premises of the modified Medsger score and skin involvement by the modified Rodnan skin score. The level of education was used as a surrogate for SES measures, measuring “not completed secondary school” and “completed secondary school or higher”. Data was processed for data distribution normality by the Shapiro-Wilk distribution normality test. The groups were compared using the Student’s t-test or the Mann-Whitney test. Differences between the control group and SSc patients were tested by one-way analysis of variance, ie by the Kruscal Walis test for non-parametric data. Correlations between variables were tested using the Pearson test, or Spearman's test for nonparametric variables. The degree of significance $p < 0.05$ was considered significant.

Results: In SSc patients there was significantly less secretion of QS (1.93; $p < 0.001$) and QSS (3.32; $p < 0.001$) compared to the healthy population. Saliva pH values were lowered (6.16; $p = 0.001$). Overall OHIP49 was significantly worse compared to the control group (43.68; $p < 0.001$), which also applies to the components excluding psychological discomfort. Oral health quality correlated with Medsger score ($r = 0.430$; $p = 0.016$) and mRSS ($r = 0.521$; $p = 0.003$).

Patients with SSc have more carious, extracted and filled teeth (25.68; p = 0.003) and a smaller intermaxillary range (3.79; p <0.001) compared to control subjects. Higher OHIP49 results were confirmed in SSc patients with lower SES (p = 0,001).

Conclusion: Decreased overall salivation at lower pH values correlates with poorer KEP, fewer teeth and intermaxillary range as well as poorer oral health. Poorer oral health correlates with skin changes and a more severe clinical picture, as well as a lower level of education of SSc patients.

Key words: Systemic sclerosis, orofacial changes, oral health, OHIP 49, saliva, PH, caries, teeth, intermaxillary range, KEP, education, SES.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18. veljače 1952. godine u Splitu. Srednju Školu za zdravstvene tehničare završila sam u Splitu. Upisala sam se na Stomatološki fakultet u Zagrebu 1970. godine. Diplomirala sam 1975. godine. Poslijediplomski studij Stomatologije u Zagrebu upisala sam1976. i magistrirala 1982. godine. Započela sam specijalizaciju iz Dentalne i oralne patologije s parodontologijom na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu1987. godine i položila specijalistički ispit 1990. godine. Nakon obveznog pripravničkog staža od 1975. do 1976. u Poliklinici za zaštitu zubi i usta Split zaposlila sam se u Domu zdravlja „Dr Petar Vitezica Split“ od 1976. do 1990. godine. Od 1990. pa do danas radim kao specijalist u Stomatološkoj poliklinici Split. Od 2011. do2017. godine radila sam kao asistent na Medicinskom fakultetu Split, a od 2017. pa do danas radim kao vanjski suradnik na Medicinskom fakultetu Split. Upisala sam doktorski studij „Biologija novotvorina“ na Medicinskom fakultetu Split, Sveučilište u Splitu, 2010.godine i položila sve ispite. Bila sam članica Upravnog vijeća Stomatološke poliklinike Split od 2014. do 2018., predsjednica Stručnog vijeća Stomatološke poliklinike Split od 2014. do2018., članica Upravnog odbora HLZ-a od 2005. do2017. Još uvijek sam sindikalna povjerenica HLS-a, članica HLZ-a od 1984., članica HED-a od 1990. godine. Dobitnica sam: Zahvalnice HLZ-a 1996., Diplome HLZ-a 2012., Povelje HLZ-a 2017. Autorica i koautorica sam četiriju objavljenih radova. Kao aktivni ili pasivni sudionik prisustvovala sam brojnim kongresima i simpozijima.

12. DODATAK

OHIP-49

Ponuđeni odgovori su: 0=nikad, 1=skoro nikad, 2=ponekad, 3=prilično često, 4=veoma često.

Molim zaokružite broj pored odgovora s obzirom na to koliko ste često iskusili opisanu poteškoću u vremenskom razdoblju od 1 mjeseca.

Ograničenje funkcije

1. Jeste li imali poteškoće prilikom žvakanja hrane zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

2. Jeste li imali poteškoće prilikom izgovaranja riječi zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

3. Jeste li primijetili da neki vaš zub ne izgleda kako treba ?

4. Jeste li imali osjećaj da su problemi sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom negativno utjecali na vaš izgled ?

5. Jeste li imali utisak neuobičajenog, ustajalog mirisa iz usta koji je bio uzrokovan problemima sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

6. Jeste li imali osjećaj da vam se osjet okusa izmijenio zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

7. Jeste li primjetili da se hrana zadržavala tokom jela na zubima ili protetskim radom?

8. Jeste li imali osjećaj da vam se probava pogoršala zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

9. Jeste li imali osjećaj da vam protetski rad loše naliježe?

Tjelesna nelagodnost

10. Jeste li imali osjećaj dugotrajne boli u ustima?

11. Jeste li ste imali osjećaj bolne čeljusti ?

12. Jeste li imali glavobolju zbog problema sa zubima,usnom šupljinom ili protetskim radom?

13. Jeste li imali osjećaj osjetljivih zuba, npr . pri uzimanju hladne ili vruće hrane ili pića?

14. Jeste li imali zubobolju?

15. Jeste li imali bolove u zubnom mesu?

16. Jeste li imali nelagodnosti pri konzumiranju neke hrane zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

17. Jeste li imali bolna mjesta (točke) u ustima ?

18. Je li vas smetao protetski rad?

Psihološka nelagodnost

19. Jeste li bili zabrinuti zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

20. Je li vas brinulo šta drugi ljudi misle o vama zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

21. Je li vam bilo teško zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

22. Je li vam bilo nelagodno zbog izgleda vaših zuba ili protetskog rada?

23. Jeste li bili napeti zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

Tjelesna onesposobljenost

24. Jeste li nerazgovjetno govorili zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

25. Jesu li drugi ljudi pogrešno razumjeli neke vaše riječi zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

26. Jeste li imali dojam da je hrana lošijeg ukusa zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

27. Je li vam se dogodilo da ne možete dobro očetkati svoje zube zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

28. Jeste li morali izbjegavati neku vrstu hrane zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

29. Je li vam je ishrana postala nedovoljna zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

30. Je li vam se dogodilo da niste mogli jesti svojim protezama zbog problema sa njima ?

31. Je li vam se dogodilo da ste se izbjegavali nasmijati zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

32. Je li se dogodilo da ste morali prekinuti obrok zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

Psihološka onesposobljenost

33. Je li vam se dogodilo davam je prekinut san zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

34. Je li vam se dogodilo da ste bili uznemireni zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

35. Je li vam se dogodilo da ste imali poteškoću opustiti se zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom ?

36. Je li vam se dogodilo ste bili potišteni ili depresivni zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

37. Je li vam se dogodilo da ste se teško koncentrirali zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

38. Je li vam se dogodilo da ste se osjećali postiđeno zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

Socijalna onesposobljenost

39. Je li vam se dogodilo da ste izbjegavali izaći zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

40. Jeste li bili manje tolerantni u odnosima s bračnim partnerom ili članovima obitelji zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

41. Jeste li uopće teže izlazili na kraj s drugim ljudima zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

42. Je li vam se dogodilo da ste bili razdražljivi prema drugim ljudima zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

43. Jeste li imali poteškoće u obavljanju uobičajenih poslova zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

Hendikep

44. Jeste li imali dojam da vam se cjelokupno zdravlje pogoršalo zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

45. Jeste li pretrpjeli neki financijski gubitak koji je bio u vezi sa problemom sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

46. Jeste li osjetili da vam društvo drugih ljudi nije tako ugodno kao prije zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

47. Jeste li imali utisak da je vaš život općenito manje zadovoljavajući nego prije zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom?

48. Jeste li bili potpuno nesposobni funkcionirati zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom ?

49. Jeste li iskusili da ne radite nešto svojim uobičajenim, punim kapacitetom zbog problema sa zubima, usnom šupljinom ili protetskim radom ?