

Povezanost aktivnosti i težine sistemskog eritemskog lupusa s brojem klasifikacijskih kriterija i duljinom trajanja bolesti

Anić, Felina

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:078091>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET**

Felina Anić

**POVEZANOST AKTIVNOSTI I TEŽINE SISTEMSKOG
ERITEMSKOG LUPUSA S BROJEM
KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA I DULJINOM
TRAJANJA BOLESTI**

Doktorski rad

Rijeka, 2015.

**SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET**

Felina Anić

**POVEZANOST AKTIVNOSTI I TEŽINE SISTEMSKOG
ERITEMSKOG LUPUSA S BROJEM
KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA I DULJINOM
TRAJANJA BOLESTI**

Doktorski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: prof.dr.sc. Srđan Novak

Doktorska disertacija obranjena je dana 18.11.2013.g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari
2. prof.dr.sc. Branimir Anić
3. prof.dr.sc. Jagoda Ravlić-Gulan

Rad ima 107 listova

UDK:

Predgovor

Disertacija je izrađena u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinike za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci i Kliničkog
bolničkog centra Rijeka

Voditelj rada: prof.dr.sc. Srđan Novak

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Srđanu Novaku na strpljenju, velikoj stručnoj
pomoći te moralnoj podršci tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije.
Velika hvala prof.dr.sc. Davoru Štimcu, predstojniku Klinike za internu
medicinu na pruženim stručnim savjetima kao i na neizmjerljivoj potpori tijekom
istraživanja i rada na Zavodu. Hvala obitelji koja je uvijek bila uz mene.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Ustanoviti povezanost između broja ACR klasifikacijskih kriterija kao i duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR damage index) te utvrditi povezanost između vrijednosti laboratorijskih odrednica aktivnosti bolesti kao i njihovih kombinacija (komponente komplementa, CRP, anti-dsDNA) s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR damage index).

Ispitanici i metode

Presječno istraživanje provedeno na Odjelu reumatologije i kliničke imunologije KBC-a Rijeka obuhvatilo je 110 bolesnika sa sigurnom dijagnozom SLE-a koji su zadovoljavali 4 ili više ACR klasifikacijska kriterija. Navedeni bolesnici bili su u redovitoj kontroli liječnika, a svi su pregledani tijekom tri konsekutivna mjeseca, odnosno u periodu od 9.-11.mj.2013. godine. U svih bolesnika zabilježili smo opće podatke (dob, duljina trajanja bolesti, spol) i broj ACR klasifikacijskih kriterija. Aktivnost bolesti odredili smo koristeći se indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI), a težinu bolesti pomoću indeksa oštećenja (SLICC/ACR damage index). Također smo u svih bolesnika odredili laboratorijske i imunološke parametre aktivnosti bolesti (CRP, C₃, C₄ komponenta komplementa, anti-dsDNA).

Rezultati

Prosječna dob ispitanika u trenutku provođenja istraživanja iznosila je 47±14 godina, a prosječna duljina trajanja bolesti 10±7 godina. Bolest je više zastupljena u žena u odnosu na muškarce (n=97/13, 88%/12%). Prosječni ukupni broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija iznosio je 5 ± 1. Najzastupljeniji ACR kriterij u vrijeme provođenja analize bio je pozitivan nalaz antinuklearnog faktora. Potom su po učestalosti slijedili: imunološki poremećaj, neerozivni artritis, hematološki poremećaj, leptirasti osip, bubrežne promjene, serozitis i fotosenzitivnost, oralne ulceracije, neuropsihijatrijski poremećaj i diskoidni osip. U 33% bolesnika uočena je prisutnost aktivne bolesti (SELENA SLEDAI skor ≥ 6). Značajno veće vrijednosti indeksa oštećenja organa detektirane su u muškaraca u odnosu na žene. Detektirana je slaba pozitivna povezanost između broja ACR klasifikacijskih kriterija i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti.

Nije uočena korelacija između broja ACR klasifikacijskih kriterija i SLICC/ACR indeksa oštećenja. Dobiveno je postojanje dobre i pozitivne povezanosti između duljine trajanja bolesti i SLICC/ACR indeksa oštećenja, ali bez povezanosti između duljine trajanja bolesti i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Analiza povezanosti vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara pokazala je postojanje slabe negativne povezanosti između C₃ i C₄ komponente komplementa i kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA. Zabilježena je manje jaka, ali postojeća povezanost između vrijednosti CRP-a i anti-dsDNA. Dobra, značajna i negativna korelacija uočena je između vrijednosti C₃ komponente komplementa i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti kao i dobra, značajna i pozitivna povezanost između vrijednosti CRP-a i broja SELENA SLEDAI obilježja. Vrlo jaka povezanost dobivena je između kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Između vrijednosti CRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja detektirano je postojanje dobre i pozitivne korelacije.

Zaključak

U našem istraživanju pokazano je da broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom slabo korelira s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i pritom nije povezan s vrijednostima SLICC/ACR indeksa oštećenja. Veća duljina trajanja bolesti u SLE bolesnika povezana je s većim vrijednostima indeksa oštećenja organa, a s druge strane ne korelira s vrijednostima SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti.

Ključne riječi

Aktivnost bolesti; Anti-dsDNA; Duljina bolesti; Klasifikacijski kriteriji; Oštećenje tkiva; Sistemski eritemski lupus; Sniženi komplement

SUMMARY

Objectives

To establish the correlation between number of ACR classification criteria, as well as disease duration with disease activity index (SELENA SLEDAI) and damage index (SLICC/ACR damage index) and to determine the correlation between laboratory findings of disease activity and their combinations (complement components, CRP, anti-dsDNA antibodies) with disease activity index (SELENA SLEDAI) and damage index (SLICC/ACR damage index).

Patients and Methods

In this cross-sectional study that was conducted at the Department of rheumatology and clinical immunology CHC Rijeka 110 patients with clear diagnosis of SLE who fulfilled 4 or more ACR classification criteria were included. These patients were in a regular physician's control and all of them were examined consequently during the period of three-months, respectively in a period from September to November 2013. In all patients we recorded general data (age, disease duration, gender) and number of ACR classification criteria. Disease activity was assessed by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and severity by Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index. In all patients we determined laboratory and immunology parameters of disease activity (CRP, C₃, C₄ complement components, anti-dsDNA).

Results

The average age of our patients at the time of conducting the study was 47 ± 14 years, while average disease duration was 10 ± 7 years. Women were more affected than men ($n=97/13$, 88%/12%). The average total number of fulfilled ACR classification criteria was 5 ± 1 . The most common ACR classification criterion at the time of conducting the study was the positive ANA titer. Other most frequently present ACR classification criteria were as follows: immunology disorder, non-erosive arthritis, hematological disorder, malar rash, renal disorder, serositis and photosensitivity, oral ulcers, neurological disorder and discoid rash. In 33% of our patients was detected presence of active disease (SELENA SLEDAI score ≥ 6). A significantly higher values of SLICC/ACR damage index were detected in men compared to women. A weak, positive correlation between number of ACR classification criteria and SELENA SLEDAI disease activity index was detected. Correlation between number of ACR

classification criteria and SLICC/ACR damage index was not observed. The presence of good and positive correlation was detected between disease duration and SLICC/ACR damage index but with no correlation between disease duration and SELENA SLEDAI disease activity index. Analysis of correlation between laboratory and immunology parameters showed presence of weak negative correlation between C_3 and C_4 complement components and categorized values of anti-dsDNA antibodies. Less strong, but also existing correlation was detected between values of CRP and anti-dsDNA antibodies. A good, significant and negative correlation was observed between C_3 complement component and SELENA SLEDAI disease activity index. Also, a good, significant and positive correlation was detected between CRP value and number of SELENA SLEDAI components. A very strong correlation was detected between categorised values of anti-dsDNA antibodies and SELENA SLEDAI disease activity index. Between value of CRP and SLICC/ACR damage index a good and positive correlation was detected.

Conclusion

In our study we showed that the number of fulfilled ACR classification criteria in patients with systemic lupus erythematosus correlates weak with disease activity index (SELENA SLEDAI) and it is not associated with SLICC/ACR damage index. Greater disease duration in SLE patients is associated with higher SLICC/ACR damage index, but on the other hand, does not correlate with SELENA SLEDAI disease activity index.

Key words:

Activity of disease; Anti-dsDNA; Duration of disease; Classification criteria; Accrual of damage; Systemic lupus erythematosus; Low complement

SADRŽAJ:

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Uvodne napomene	1
1.2. Epidemiološki podaci	2
1.3. Etiologija i patogeneza sistemskog eritemskog lupusa	3
1.4. Klinička slika	5
1.4.1. Opći/konstitucijski simptomi	5
1.4.2. Koža i sluznice	5
1.4.3. Mišićno-koštani sustav	6
1.4.4. Bubrezi	6
1.4.5. Centralni i periferni živčani sustav	9
1.4.6. Serozne ovojnice	10
1.4.7. Pluća	10
1.4.8. Srce i krvožilni sustav	10
1.4.9. Gastrointestinalni sustav	11
1.4.10. Hematopoetski sustav	11
1.4.11. Ostali organski sustavi	12
1.5. Laboratorijski pokazatelji SLE-a	13
1.5.1. Nespecifični laboratorijski parametri	13
1.5.2. Specifični serološki nalazi	14
1.5.2.1. Antinuklearna protutijela (ANA)	14
1.5.2.2. Protutijela na dsDNA (ADNA)	14
1.5.2.3. Protutijela anti-Sm i anti-U1RNP	15
1.5.2.4. Protutijela anti-SSA/Ro i anti-SSB/La	15
1.5.2.5. Antihistonska protutijela	15
1.5.2.6. Antifosfolipidna protutijela	16
1.5.2.7. Komplement	16
1.6. Dijagnoza	16

1.7. Indeksi aktivnosti bolesti i oštećenja	17
1.8. Klasifikacijski kriteriji	18
1.9. Liječenje	21
1.9.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)	21
1.9.2. Glukokortikoidi	21
1.9.3. Antimalarici	21
1.9.4. Imunosupresivni lijekovi	22
1.9.5. Biološka terapija	23
1.9.6. Transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica	24
1.10. Prognoza bolesti i mortalitet	24
1.11. Komorbiditeti	25
1.11.1. Infekcije	25
1.11.2. Ubrzana ateroskleroza	25
1.11.3. Osteoporoza	25
1.11.4. Maligne bolesti	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	27
2.1. Hipoteza	27
2.2. Ciljevi istraživanja	27
2.3. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos	28
3. ISPITANICI I METODE	29
3.1. Ispitanici	29
3.2. Metode istraživanja	29
3.2.1. Kliničke značajke bolesnika	29
3.2.2. Procjena aktivnosti i težine bolesti	30
3.2.3. Određivanje laboratorijskih i imunoloških parametara	35
3.2.4. Statistička obrada podataka	35
4. REZULTATI	37
4.1. Opće značajke bolesnika oboljelih od SLE-a	37
4.2. Ukupan broj i učestalost klasifikacijskih kriterija ACR-a	38

4.2.1. Učestalost pojedinih podkriterija ACR-a (kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti)	42
4.3. Procjena aktivnosti i težine bolesti	44
4.3.1. Analiza pojedinih obilježja indeksa aktivnosti bolesti	44
4.3.2. Analiza pojedinih obilježja indeksa oštećenja	47
4.4. Povezanost broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija i duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja	52
4.4.1. Povezanost broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja	52
4.4.2. Povezanost duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja	53
4.5. Prisutnost bubrežne bolesti	55
4.6. Povezanost pojedinih deskriptora bolesti sa spolom	56
4.7. Određivanje laboratorijskih i imunoloških parametara	56
4.7.1. Međusobna povezanost laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti	57
4.8. Povezanost vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti kao i njihovih kombinacija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja	60
4.9. Terapija bolesnika u vrijeme provođenja istraživanja	67
5. RASPRAVA	69
5.1. Dob bolesnika u skupini oboljelih od SLE	69
5.2. Spolna razdioba bolesnika oboljelih od SLE-a	70
5.3. Ukupan broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija	71
5.4. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupini bolesnika sa SLE-om	71
5.5. Zastupljenost pojedinih podkriterija ACR-a (kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti)	73

5.6. Analiza pojedinih odrednica indeksa oštećenja	75
5.7. Povezanost aktivnosti i težine s brojem ACR klasifikacijskih kriterija	78
5.8. Povezanost aktivnosti i težine s duljinom trajanja bolesti	79
5.9. Uspoređivanje povezanosti između vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara	80
5.10. Povezanost laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja	81
6. ZAKLJUČCI	84
7. LITERATURA	85

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Uvodne napomene

Sistemska eritemski lupus (SLE- prema engl. Systemic Lupus Erythematosus) je kronična autoimuna bolest nepoznata uzroka karakterizirana oštećenjem tkiva i stanica imunim kompleksima i patogenim autoprotutijelima. Klinički tijek bolesti obilježen je naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Najčešće obolijevaju žene fertilne dobi (90%), premda se bolest može javiti u svim dobnim skupinama.¹⁻⁸

SLE je sistemska bolest koja zahvaća sve organe i organske sustave. U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom važno je odrediti aktivnost odnosno težinu bolesti, koristeći se odgovarajućim indeksom aktivnosti bolesti, odnosno indeksom oštećenja. Do sada je razvijeno nekoliko indeksa koji procjenjuju opću aktivnost bolesti ili aktivnost bolesti u pojedinim organima.^{9,10} U bolesnika s aktivnom bolesti zabilježena je veća pojavnost istovremenog nalaza povišene vrijednosti anti-dsDNA protutijela i snižene vrijednosti komponenti komplementa.¹¹⁻¹⁴ Povećana aktivnost bolesti tijekom vremena dovodi do većeg prisustva oštećenja organa.¹⁵ Rano oštećenje organa povezano je s lošijom prognozom i povećanim mortalitetom.¹⁶⁻¹⁸ U procjeni težine bolesti koristimo klinički indeks koji je sastavila međunarodna grupa autora SLICC/ACR damage index (SLICC/ACR - prema engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology).¹⁶ Navedeni indeks mjeri ireverzibilna oštećenja u bolesnika sa SLE-om koja su nastupila nakon početka bolesti, ali uključuje i učestale komorbiditete. Tijekom godina trajanja bolesti, vrijednost navedenog indeksa oštećenja ostaje ista ili se povećava.

Prognoza bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom prvenstveno ovisi o zahvaćenosti bubrega i središnjeg živčanog sustava bolešću. Ukoliko nema znakova afekcije navedenih organa i organskih sustava, prognoza je dobra. Prognoza bolesti u posljednjih 60-tak godina značajno se promijenila- od 50% petogodišnjeg preživljenja sredinom 20.stoljeća, do 90% dvadesetogodišnjeg preživljenja krajem prošlog stoljeća. Uslijed napretka u dijagnostici, ali i u terapijskom pristupu postignuta je veća stopa preživljenja kao i očekivano trajanje života u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom.^{1,3-6}

1.2. Epidemiološki podaci

Sistemi eritemski lupus je bolest koja najčešće zahvaća žene fertile dobi. Odnos između oboljelih žena i muškaraca kreće se od 9-15:1.^{1,3-6,19} Epidemiološka istraživanja provedena u svijetu pokazala su razlike u mortalitetu koje su ovisne o dobi, spolu, rasi i socioekonomskom statusu bolesnika. Studija provedena u Velikoj Britaniji pokazala je pet puta veću prevalenciju bolesti u afro-karipskoj populaciji i dva puta veću u azijskoj populaciji u odnosu na bjelačku populaciju.²⁰ Također su uočene razlike u učestalosti bolesti ovisne o genetskim i okolišnim čimbenicima kao i o socioekonomskom statusu bolesnika.^{21,22}

Ukupna prevalencija sistemskog eritemskog lupusa prema različitim istraživanjima iznosi od 12 do 50,8 bolesnika na 100.000 stanovnika. Vezano za incidenciju sistemskog eritemskog lupusa, u studijama provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama godišnja incidencija iznosila je između 1,8 i 7,6 novooboljelih na 100.000 stanovnika.^{23,24} U novijim američkim i europskim studijama uočen je porast incidencije SLE-a. Tako je u studiji provedenoj u Rochesteru detektiran porast incidencije na 5,56 novooboljelih na 100.000 stanovnika, dok je istraživanje provedeno u Danskoj zabilježilo porast incidencije na 3,6 novooboljela bolesnika na 100.000 stanovnika.^{25,26}

1.3. Etiologija i patogeneza sistemskog eritemskog lupusa

Sistemski eritemski lupus je sustavna autoimuna bolest koja se prezentira izrazito šarolikom kliničkom slikom, a obilježena je prisustvom različitih autoprotutijela. Poremećeni imunološki odgovor uključuje neadekvatnu regulaciju imunološke reakcije te poliklonsku i za antigen specifičnu hiperreaktivnost limfocita T i B. Razvoj bolesti ovisi o interakciji gena i okoliša. Na genetsku predispoziciju upućuje češće pojavljivanje bolesti u monozigotnih (24-58%) nego dizigotnih (0-6%) blizanaca. Frekvencija bolesti je 10-15 puta veća u ljudi koji imaju bar jednog člana obitelji oboljelog od SLE-a.²⁷ Postoji i korelacija gena iz grupe glavnog sustava tkivne histokompatibilnosti (MHC - prema engl. Major Histocompatibility Complex) razreda II i III s pojavom bolesti i pojedinih protutijela. Geni unutar lokusa HLA (prema engl. Human Leukocyte Antigen) locirani na kratkom kraku kromosoma 6 smatraju se važnim čimbenicima u etiologiji i patogenezi sistemskog eritemskog lupusa. Naročito je detektirana povezanost HLA-DR2 i DR3 s rizikom od pojave SLE-a.²⁸ Haplotipovi gena HLA kao što su HLA B8 DR3 DQw2C4AQO ukazuju na predispoziciju za razvoj bolesti. Recentna literatura pokazala je postojanje i drugih genskih lokusa izvan HLA područja na kratkom kraku kromosoma 6 koji su odgovorni za povećani rizik i razvoj SLE-a. Tako se obitelj gena za receptor za imunoglobulin G (FcγR) locirana na kromosomu 1 može povezati s povećanim rizikom za razvoj bolesti prvenstveno zbog uloge FcγR u odstranjivanju imunokompleksa i infektivnih agensa iz organizma.^{29,30}

Vezano za utjecaj okoliša na razvoj bolesti, poznato je djelovanje ultravioletnog zračenja (UV-B i rijetko UV-A). Ultravioletne zrake izazivaju apoptozu DNA iz keratinocita i drugih stanica kože te posljedično oslobađanje autoantigena. Virusi (najčešće EBV) mogu dovesti do pokretanja autoimunog procesa zbog molekularne mimikrije između vanjskih i vlastitih antigena koji imaju zajedničke epitope. Također je poznata pojava lupusa uzrokovanog lijekovima (DLE - prema engl. Drug Induced Lupus) osobito u genetski predisponiranih osoba koje su tzv. spori acetilatori, obzirom da se navedeni lijekovi metaboliziraju u jetri pomoću jetrene acetil transferaze. Od navedenih lijekova potrebno je spomenuti prokainamid, izoniazid, metildopa, hidralazin, penicilamin, sulfasalazin, karbamazepin, propiltiouracil i kaptopril.

Veća učestalost sistemskog eritemskog lupusa u žena najvjerojatnije je uzrokovana hormonskim faktorima, odnosno poremećenim metabolizmom estrogenih i androgenih hormona. Estrogeni ubrzavaju pojavu same bolesti, potiču stvaranje protutijela na DNA i utječu na razvoj bubrežnog oštećenja, dok testosteron ima određeni zaštitni učinak.^{31,32} U

istraživanjima je pokazano da bolesnici sa SLE-om neovisno o spolu imaju veće razine estrogena, a niže koncentracije testosterona.^{33,34}

Osnovni poremećaj u sistemskom eritemskom lupusu je hiperreaktivnost autoreaktivnih B i T limfocita koja je uzrokovana poremećajem apoptoze, poremećajem tolerancije, oštećenim klirensom imunih kompleksa i poremećajem regulatornih stanica i protutijela. U patogenezi SLE-a bitno je istaknuti: poremećaj u funkciji T limfocita, prekomjernu aktivaciju B limfocita, poremećaj u lučenju citokina, pojačanu apoptozu stanica, poremećaj u funkciji fagocita, neadekvatno otklanjanje apoptotičkog materijala. Poremećaj u funkciji T limfocita manifestira se prvenstveno u vidu smanjenog stvaranja citokina (IL-2) koji omogućavaju preživljenje regulatornih T limfocita, a povećane produkcije citokina (IL-4,5,6,10) koji potiču rast, diferencijaciju i aktivaciju limfocita B. Posljedično tome, dolazi do neadekvatne produkcije i/ili funkcije regulatornih stanica koje normalno suprimiraju autoreaktivne B-stanice i efektorske T limfocite čije je preživljavanje dodatno omogućeno poremećajem u apoptozi.

Kao bitan čimbenik u patogenezi SLE-a potrebno je istaknuti apoptozu ili programiranu staničnu smrt.³⁵ U bolesnika sa SLE-om oštećen je klirens apoptotičkih stanica. Za vrijeme apoptoze kromatin se degradira prije nego stanice izgube integritet membrane. Makrofazi fagocitozom uklanjaju apoptotične stanice sprečavajući na taj način kontakt ostataka stanične jezgre s imunim sustavom. Kod oštećenog klirensa nastaje mogućnost kontakta dijelova stanične jezgre s imunim sustavom.³⁶

U odnosu na apoptozu, nekroza je "slučajna" smrt stanice koja uzrokuje povećanu produkciju proupalnog staničnog detritusa. Neadekvatno otklanjanje apoptotičkog materijala kao i njegovo povećano nakupljanje u bolesnika sa SLE-om uzrokuje sekundarnu nekrozu apoptotičkih stanica, posljedično sazrijevanje dendritičnih stanica i aktivaciju T limfocita. Dendritične stanice fagocitiraju apoptotički materijal, prezentiraju autoantigene T limfocitima (CD4+ stanicama). Aktivacijom CD4+ T stanica dolazi do lučenja proupalnih citokina (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-21) koji uzrokuju diferencijaciju i aktivaciju B limfocita. Posljedično plazma stanice produciraju autoantitijela koja sudjeluju u formiranju imunokompleksa.³⁷⁻⁴⁰ Odstranjivanje imunokompleksa regulirano je putem receptora za Fc fragment imunoglobulina (FcγR) i komplementa na dendritičnim stanicama. U bolesnika sa SLE-om, zbog mutacije gena za receptor za Fc fragment imunoglobulina (FcγR) otežano je odstranjivanje imunokompleksa što posljedično dovodi do njihovog nakupljanja u bubregu, koži, plućima i drugim organima gdje uzrokuju upalu i oštećenje tkiva različitim mehanizmima osobito fiksacijom i aktivacijom komplementa.

1.4. Klinička slika

S obzirom da je sistemski eritemski lupus autoimuna bolest koja zahvaća različite organe i organske sustave, klinička je slika bolesti vrlo raznolika. Tijek bolesti može varirati od vrlo blagog do fulminantnog oblika s progresivnim oštećenjima organa te ponekad i letalnim ishodom. Većina bolesnika tijekom života ima naizmjenične egzacerbacije i remisije bolesti. Prave remisije doživi oko 20% bolesnika.

1.4.1. Opći/konstitucijski simptomi

Učestalost općih ili konstitucijskih simptoma u SLE bolesnika iznosi oko 95%. Manifestiraju se u vidu opće slabosti, umora, adinamije, povišene tjelesne temperature, gubitka tjelesne težine i limfadenopatije. Povišena tjelesna temperatura najčešće se manifestira pojavom subfebriliteta, dok visoke temperature praćene zimicama i tresavicama pobuđuju sumnju o mogućoj infekciji kao uzroku febriliteta.⁴¹ U bolesnika sa SLE-om čest je gubitak na tjelesnoj težini, osobito u slučaju zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava.⁴² Pažljivim fizikalnim pregledom u bolesnika sa SLE-om obično se otkriva prisutnost limfadenopatije, osobito uvećanje aksilarnih limfnih čvorova.

1.4.2. Koža i sluznice

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom vrlo je česta zahvaćenost kože, osobito na početku bolesti. Prisutna je u oko 85% bolesnika, a pritom razlikujemo dva oblika kožnih promjena: kožne promjene specifične za lupus i nespecifične kožne promjene.⁴³ Kožne promjene specifične za SLE pojavljuju se u tri oblika: akutni, subakutni i kronični oblik. Akutna kožna lezija (30-50%) manifestira se pojavom "leptirastog" eritema koji prelazi preko korijena nosa, može biti u razini ili iznad razine kože i fotosenzitivan je. Subakutni kožni lupus (10-15%) karakterizira pojava eritematoznih papula odnosno papuloskvamoznih žarišta koje mogu biti anularne ili policiklične. Kronični kožni lupus (10-20%) manifestira se pojavom diskoidnih lezija odnosno eritematoznog plaka koji se pretvara u ožiljak s centralnom atrofijom ili u vidu lupusnog panikulitisa (tzv. lupus profundus).^{42,44} Bolest se može manifestirati i velikim brojem nespecifičnih kožnih promjena u vidu panikulitisa, urtikarije, periungvalnog eritema, urtikarijalnog osipa, liveda retikularis, vaskulitisa (leukocitoklastični, urtikarijalni). Fotosenzitivnost odnosno abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje uzrokuje ili pojačava kožni osip pojavljuje se u oko 40% bolesnika. Bolest se može manifestirati i pojavom alopecije koja može biti difuzna ili lokalizirana (areata).

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom česta je zahvaćenost sluznica usne i nosne šupljine, najčešće u vidu bolnih ulceracija koje su locirane na sluznici usana, obraza te na nepcu. Kao komplikaciju zahvaćenosti nosne sluznice ulceracijama potrebno je istaknuti perforaciju nosnog septuma.⁴⁵

1.4.3. Mišićno-koštani sustav

Zahvaćenost mišićno-koštanog sustava najčešće se manifestira artralgijama (u oko 90% bolesnika) i mijalgijama. Za razliku od reumatoidnog artritisa, SLE karakterizira pojava neerozivnog artritisa koji može biti deformirajući. Neerozivan, deformirajući artritis u SLE bolesnika naziva se Jaccoudova artropatija, a pojavljuje se u 3-43% bolesnika.⁴⁶ Izuzetno rijetko, može doći do preklapanja SLE-a i reumatoidnog artritisa što se naziva rhupus, a manifestira se pojavom erozivnog simetričnog poliartritisa praćenog deformitetima.⁴⁷ Manje uobičajena obilježja zahvaćenosti mišićno-koštanog sustava uključuju pojavu subkutanih nodula, kalcinoze, hondritisa i avaskularne nekroze. Avaskularna nekroza kosti javlja se u 4-9% SLE bolesnika, a manifestira se lokaliziranim bolovima u pojedinom zglobu, najčešće u kuku. Pored uzimanja glukokortikoidne terapije njezinom razvoju pridonose slijedeći čimbenici: vaskulitis, antifosfolipidni sindrom, Raynaudov fenomen, masna embolija.⁴⁸

Zahvaćenost mišića prisutna je u 60% bolesnika sa SLE-om, a najčešće se manifestira pojavom mišićne boli, slabosti i osjetljivosti. Pritom je važno razlikovati miopatiju u sklopu osnovne bolesti od idiopatske upalne miopatije, miopatije uzrokovane lijekovima (steroidi, antimalarici, statini), miopatije u sklopu endokrinoloških (bolesti štitnjače) i neuroloških bolesti (demijelinizacijska polineuropatija).⁴⁹⁻⁵³

Kao komplikaciju zahvaćenosti mišićno-koštanog sustava u bolesnika sa SLE-om potrebno je istaknuti pojavu spontane rupture tetive koja je uzrokovana upalnim promjenama u samoj tetivi kao i dodatnim nepovoljnim učinkom uzimanja glukokortikoidne terapije.

1.4.4. Bubrezi

Zahvaćenost bubrega u sistemskom eritemskom lupusu nastaje zbog taloženja cirkulirajućih imunokompleksa ili zbog stvaranja imunokompleksa „in situ” u području bazalne membrane glomerula i mezangija. Zahvaćenost bubrega važan je prediktor ukupnog morbiditeta i mortaliteta.⁵⁴ Promjene u bubrežnom parenhimu (imunoglobulinski depoziti) otkrivaju se na autopsiji u gotovo svih oboljelih, ali se klinički prezentiraju u oko 50% bolesnika, najčešće u vidu proteinurije (50%), cilindriurije (50%), nefrotskog sindroma (25%) ili reduciranog klirensa kreatinina (5-10%). Tijek bubrežne bolesti je različit, od nepostojanja

simptoma do slike brzonapredujućeg GN-a, koji u roku od nekoliko tjedana završava hemodijalizom. Bolesnici s trajno prisutnim patološkim nalazom urina, povišenim titrom anti-dsDNA protutijela i sniženim vrijednostima komplementa imaju visoki stupanj rizika za razvoj teškog oblika nefritisa. U bolesnika sa sumnjom na pojavu zahvaćenosti bubrega sistemskim eritemskim lupusom uz analizu biokemijskih parametara i urina potrebno je učiniti i biopsiju bubrega. Navedeni postupak indiciran je u početku nastupa bubrežne bolesti, prije uvođenja terapije, a ponekad i tijekom samog liječenja radi eventualne modifikacije terapije u slučaju nezadovoljavajućeg tijeka bolesti.⁵⁵ Stupanj bubrežnog oštećenja procjenjuje se kompleksnom analizom bioptičkog materijala svjetlosnom mikroskopijom, imunofluorescencijom (određivanje imunodepozita u području glomerularne bazalne membrane i mezangija) i elektronskom mikroskopijom.⁵⁶ Svjetska zdravstvena organizacija (SZO-WHO prema engl. World Health Organization) 1975. godine predložila je prvu histološku klasifikaciju lupus nefritisa koji se prema nalazu svjetlosne mikroskopije može podijeliti u 6 kategorija (Tablica 1).⁵⁷ Do sada je provedeno nekoliko revizija histološke klasifikacije bubrežnih promjena, a zadnja je donesena 2003. godine od strane Međunarodnog društva za nefrologiju i Međunarodnog društva za bubrežnu patologiju- ISN/RPS klasifikacija (prema engl. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (Tablica 2).⁵⁸

Tablica 1. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema WHO iz 1975. godine ⁵⁷

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

Tablica 2. Klasifikacija lupusnog nefritisa prema ISN/RPS iz 2003. godine ⁵⁸

I	Minimalni mezangijski LN
	Uredan nalaz na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
II	Mezangijski proliferativni LN
	Nalaz proliferacije mezangija na svjetlosnoj mikroskopiji; nalaz imunih depozita u mezangiju imunoflorescentnom mikroskopijom
III	Fokalni LN
	Fokalni*, segmentalni** ili globalni endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s fokalnim subendotelnim imunim depozitima
	3 (A) aktivne lezije
	3 (A/C) aktivne i kronične lezije
	3 (C) kronične inaktivne lezije; fokalni sklerozirajući LN
IV	Difuzni LN
	Difuzni***, segmentalni ili globalno**** endo- ili ekstrakapilarni GN, tipično s difuznim subendotelnim imunim depozitima
	4-S (A) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni LN
	4-G (A) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni LN
	4-S (A/C) aktivne lezije; difuzni segmentalni proliferativni i sklerozirajući LN
	4-G (A/C) aktivne lezije; difuzni globalni proliferativni i sklerozirajući LN
	4-S (C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni segmentalni i sklerozirajući LN
	4-G (C) kronične inaktivne lezije s ožiljcima: difuzni globalni sklerozirajući LN
V	Membranski LN
	Globalni ili segmentalni subepitelni imuni depoziti ili njihove morfološke sekvele na svjetlosnom mikroskopu
	Subepitelni depoziti moraju uključiti >50% glomerularne areje u najmanje 50% glomerula
	Kad se pojavljuje u kombinaciji s razredom 3 ili 4 treba biti dijagnosticiran
VI	Uznapredovali sklerozirajući LN
	>90% glomerula globalno skleroziranih bez rezidualne aktivnosti

* Fokalno zahvaćanje definirano je zahvaćenošću <50% svih glomerula

** Segmentalne lezije definirane su zahvaćenošću <50% glomerularne petlje

*** Difuzno zahvaćanje definira se zahvaćenošću >50% svih glomerula

**** Globalne lezije definirane su s >50% zahvaćenosti glomerularne petlje

1.4.5. Centralni i periferni živčani sustav

U sistemskom eritemskom lupusu bilo koji dio živčanog sustava (mozak, moždane ovojnice, leđna moždina, kranijalni i periferni živci) može biti zahvaćen. Promjene mogu varirati od diskretnih poremećaja kognitivnih funkcija (koji su najčešći) preko glavobolja do razmjerno rijetkih očitovanja kao što su pojava cerebrovaskularnog infarkta, epilepsije i psihoze.⁵⁹ U manifestacije zahvaćenosti centralnog živčanog sustava ubrajamo aseptički meningitis, cerebrovaskularnu bolest, demijelinizacijski sindrom, glavobolju koja uključuje migrenoznu glavobolju, koreju, mijelopatiju, epilepsiju, akutno konfuzno stanje, anksioznost, kognitivni poremećaj, poremećaj raspoloženja i psihozu. Jedna od najčešćih manifestacija zahvaćenosti centralnog živčanog sustava je pojava glavobolje koja se pojavljuje u 25-70% bolesnika. Cerebrovaskularna bolest je prisutna u 5-18% bolesnika, u vidu tranzitorne ishemijske atake, hemiplegije, afazije, sljepoće ili drugih poremećaja moždanih funkcija.⁶⁰⁻⁶² Pored uobičajenih čimbenika rizika, riziku od pojave cerebrovaskularne bolesti pridonosi prisutnost antifosfolipidnih antitijela kao i povećana aktivnost bolesti.^{62,63} Epilepsija u sistemskom eritemskom lupusu pojavljuje se u 7-20% bolesnika, a njezinom razvoju pridonosi pojava antineuronskih i antifosfolipidnih protutijela, fokalne ishemijske, ishemijskog ili hemoragijskog moždanog infarkta.⁶⁴ Mijelopatija je rijetka manifestacija zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, koja se javlja u približno 1% bolesnika, a manifestira se progresivnom ili iznenadnom slabosti ili paralizom, obostranim senzornim deficitom i nemogućnosti kontrole sfinktera. U manifestacije zahvaćenosti perifernog živčanog sustava ubrajamo akutnu upalnu demijelinizacijsku poliradikulopatiju (Guillain-Barre sindrom), poremećaj autonomnog živčanog sustava, mononeuropatiju, mijasteniju gravis, kranijalnu neuropatiju, polineuropatiju i plexopatiju. Periferna neuropatija najčešće se manifestira pojavom distalne senzorne ili senzomotorne neuropatije (66% bolesnika). Manje je uobičajena pojava kranijalne neuropatije koja se obično manifestira poremećajem vida, šumom u ušima, vrtoglavicom, nistagmusom ili ptozom kapaka. Psihijatrijske manifestacije prisutne su u 70% bolesnika sa SLE-om, a mogu varirati od blagih kognitivnih poremećaja do teških depresija i psihoza.⁶⁵

Postavljanje dijagnoze sistemskog lupusa s afekcijom živčanog sustava zahtijeva primjenu raznih laboratorijskih, slikovnih i elektrofizioloških metoda te suradnju kliničara različitih specijalnosti.⁶⁵ EEG je promijenjen u gotovo 70% bolesnika, najčešće u vidu difuzne pojave valova manjih amplituda ili manjih fokalnih izbijanja. Analiza cerebrospinalne tekućine najčešće pokazuje prisutnost pleocitoze s mononuklearnim stanicama, proteinurije, snižene razine glukoze, a pritom se mogu detektirati i oligoklonski imunoglobulini i

antineuronska protutijela. Lumbalna punkcija indicirana je uvijek kad bolesnik ima simptome zahvaćanja centralnog živčanog sustava, a liječi se imunosupresivnom terapijom, bilo u svrhu isključenja infekcije ili zahvaćenosti navedenog sustava samom bolešću. U slučaju izraženih žarišnih neuroloških ispada indicirana je slikovna obrada (CT mozga i cerebralna angiografija). Najosjetljivija neuroradiološka dijagnostička metoda u dokazivanju lobarnih infarkta, kranijalne hemoragije i transverzalnog mijelitisa je MR mozga i leđne moždine. Metoda je izbora i za detekciju diskretnih ishemijskih zona mozgovine koje se ne moraju vidjeti na CT-u mozga.

1.4.6. Serozne ovojnice

Zahvaćenost seroznih ovojnica u sklopu sistemskog eritemskog lupusa manifestira se pojavom pleuritisa (30%), perikarditisa (30%) ili peritonitisa (5-10% bolesnika). Serozitis se klinički očituje pojavom dispneje i bolovima u prsištu, odnosno bolovima u trbuhu i slikom peritonealnog podražaja. Perikardijalni izljev rijetko uzrokuje tamponadu. Serozitis mogu biti asimptomatski i kao takvi teško su prepoznati prilikom kliničkog pregleda bolesnika. Ponekad su simptom zahvaćanja drugih organa i organskih sustava SLE-om ili drugim komorbiditetom.⁶⁶

1.4.7. Pluća

Zahvaćenost pluća u sistemskom eritemskom lupusu najčešće se manifestira u vidu pleuritisa, rjeđe pneumonitisa, intersticijske fibroze, plućne hemoragije, plućne embolije ili plućne hipertenzije.⁶⁷ Pleuritis je najčešće obostran i asimptomatski, a njegova biokemijska analiza govori u prilog transudata. Pneumonitis se može javiti u obliku akutnog ili kroničnog poremećaja. Akutni se pneumonitis prvenstveno manifestira pojavom kašlja, otežanog disanja, pleuralne boli, povišene tjelesne temperature, dok je najčešća manifestacija kroničnog pneumonitisa pojava plućne fibroze. Pojava plućne hemoragije je vrlo rijetka, ali ozbiljna manifestacija bolesti koja nastaje uslijed vaskulitisa plućnih krvnih žila. Plućnu hipertenziju u bolesnika sa SLE-om teško je razlikovati od primarne plućne hipertenzije. Pritom je važno isključiti sekundarnu plućnu hipertenziju uzrokovanu plućnom embolijom koja se najčešće pojavljuje kao manifestacija antifosfolipidnog sindroma u sklopu lupusa.⁵³

1.4.8. Srce i krvožilni sustav

Zahvaćanje srca i krvožilnog sustava u sistemskom eritemskom lupusu manifestira se pojavom bolesti endokarda/valvula, miokarda, perikarda te koronarnom srčanom bolesti.

Najčešća je manifestacija zahvaćenost perikarda u vidu perikardijalnog trenja ili perikardijalnog izljeva koji može biti asimptomatski i rijetko dovodi do tamponade. Zahvaćenost miokarda je rjeđa, najčešće u vidu miokarditisa koji se očituje pojavom tahikardije, dispneje, povišene tjelesne temperature, prolongiranog PR intervala i kongestivnog srčanog zatajenja. U 10% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom detektirane su promjene na endokardu (Liebmann - Sacksov endokarditis). Povezuje se s prisutnošću antikardiolipinskih protutijela i izravnim oštećenjem valvularnog aparata. Male vegetacije (veruke) obično mjere 1-4 mm, a sadrže imunoglobulin i komplement. Bolesnici sa SLE-om imaju povećani rizik od pojave ubrzane i generalizirane ateroskleroze, koja je uzrokovana povišenom razinom lipida u serumu, uzimanjem glukokortikoidne terapije, kroničnom upalom, hiperhomocisteinemijom, prisustvom antifosfolipidnih protutijela i odlaganjem imunokompleksa u stijenku krvne žile.⁶⁸ Važno je istaknuti kako su kardiovaskularni uzroci među najčešćim uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om.⁵³

1.4.9. Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalne promjene prisutne su u oko 30% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom. Očituju se pojavom peritonitisa, jetrenog oštećenja, mezenterijskog vaskulitisa i pankreatitisa.⁶⁹ Mezenterijski vaskulitis jedna je od najtežih manifestacija zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. Manifestira se bolovima u trbuhu, mučninom, povraćanjem ili gastrointestinalnim krvarenjem, a kao njegovu najtežu komplikaciju potrebno je izdvojiti perforaciju crijeva. Lupusni peritonitis katkad je prvi simptom bolesti. Pankreatitis u bolesnika sa SLE-om uzrokovan je pankreatičnim vaskulitisom ali može biti i jatrogen (kortikosteroidi, azatioprin). Abnormalnosti u nalazu jetrenih enzima prisutne su u 25-50% bolesnika sa SLE-om, a najčešće su uzrokovane toksičnim djelovanjem lijekova (nesteroidni protuupalni lijekovi, salicilati), infekcijama ili aktivnom bolesti.^{70,71} Rijetko su posljedica tromboze uslijed sekundarnog antifosfolipidnog sindroma. Biopsiju jetre ponekad je potrebno učiniti u svrhu razlikovanja lupusnog hepatitisa od druge jetrene bolesti (primarna bilijarna ciroza).⁷⁰

1.4.10. Hematopoetski sustav

Zahvaćenost hematopoetskog sustava u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom očituje se pojavom anemije, trombocitopenije i leukopenije. Ponekad se uz poremećaj u broju radi i o pridruženom poremećaju u funkciji krvnih stanica.⁵³ U bolesnika sa SLE-om opisano je više mogućih tipova anemije: anemija kronične bolesti, autoimuna hemolitička anemija uzrokovana protutijelima, anemija u sklopu bubrežne bolesti, anemija zbog gubitka krvi,

anemija uzrokovana lijekovima. Pritom je najznačajnija pojava autoimune hemolitičke anemije koja se javlja najčešće u sklopu aktivne bolesti. Prisutna je u 10% bolesnika sa SLE-om, a karakterizira je prisutnost protutijela usmjerenih prema antigenima eritrocita koja se dokazuju pozitivnim Coombsovim testom.⁷² Trombocitopenija (<100.000 trombocita/ mm^3) je prisutna u 20% bolesnika sa SLE-om. Kao i u anemiji, opisano je više mogućih etioloških uzroka trombocitopenije (trombocitopenija posredovana protutijelima, sekundarni antifosfolipidni sindrom, infekcije, lijekovi, trombotička trombocitopenička purpura). Trombocitopenija povezana s antikardiolipinskim protutijelima (aCL) i prisutnosti lupus antikoagulansa (LAC) najčešće se javlja u aktivnoj fazi bolesti. U liječenju trombocitopenije uzrokovane antitrombocitnim protutijelima često je potrebno primijeniti veće doze glukokortikoida ili druge imunosupresivne lijekove.⁷³ Leukopenija ($<4 \times 10^9/\text{L}$) i limfopenija ($<1.5 \times 10^9/\text{L}$) prisutne su u 70% bolesnika sa SLE-om. Najčešće se detektiraju u bolesnika s aktivnom lupusnom bolesti, ali je pritom bitno isključiti i ostale moguće uzroke (uzimanje lijekova ili pojavu infekcije). Limfopenija je najčešća hematološka manifestacija bolesti. Prisutna je u 93% bolesnika, a njezina se pojavnost često povezuje s prisutnošću antilimfocitnih protutijela.^{53,74} Sistemski eritemski lupus može se manifestirati i pojavom neutropenije. Zbog poremećaja u broju i funkciji leukocita, bolesnici sa SLE-om imaju povećani rizik od pojave infekcija.⁷⁵

1.4.11. Ostali organski sustavi

Od ostalih organskih sustava koji mogu biti zahvaćeni u bolesnika sa SLE-om bitno je istaknuti vaskularni sustav. U SLE bolesnika povećan je rizik od preuranjene i ubrzanе ateroskleroze.⁶⁸ Tromboembolijski događaj u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma može biti prva manifestacija SLE-a. Česta je pojava duboke venske tromboze (DVT), međutim bolest se može manifestirati i trombozom drugih vena (donja vena kava, portalna, bubrežna vena). Vezano za arterijski sustav, sekundarni antifosfolipidni sindrom najčešće se manifestira pojavom cerebrovaskularnog inzulta (CVI), ali i trombozom mezenterijalnih, koronarnih ili drugih arterija.⁷⁶ Pojava multiplih tromboza koje se javljaju simultano ili u razdoblju od nekoliko tjedana, a zahvaćaju razne organske sustave govori u prilog katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma (CAPS - prema engl. Catastrophic AntiPhospholipid Syndrome).⁷⁷ Antifosfolipidni sindrom može se manifestirati i opstetričkim komplikacijama u vidu prijevremenog poroda ili spontanih pobačaja (posebno u drugom i trećem tromjesečju trudnoće). Navedene su komplikacije u trudnoći češće u bolesnika s

aktivnom bolesti u vrijeme začeća ili tijekom trudnoće, hipertenzijom ili metaboličkim poremećajima.⁷⁸

1.5. Laboratorijski pokazatelji SLE-a

Laboratorijski su pokazatelji u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom neizostavan dio kako u dijagnostici tako i u praćenju aktivnosti bolesti. Mogu se podijeliti na nespecifične (kompletna krvna slika, biokemijski testovi krvi i urina, upalni pokazatelji) i specifične (imunološki testovi).

1.5.1. Nespecifični laboratorijski parametri

U nespecifične laboratorijske pokazatelje u bolesnika sa SLE-om ubrajamo pojavu citopenije, koja se manifestira anemijom, trombocitopenijom ($<100.000/\text{mm}^3$), leukopenijom ($<4.000/\text{mm}^3$) ili limfopenijom ($<1.500/\text{mm}^3$). Kao dobre pokazatelje aktivnosti bolesti potrebno je istaknuti nalaz leukopenije, limfopenije kao i pozitivnog Coombsovog testa u sklopu autoimune hemolitičke anemije. Trombocitopenija je kao zasebni pokazatelj bitan čimbenik u praćenju odgovora na terapiju.⁷⁹

Važni pokazatelji aktivnosti bolesti također se smatraju brzina sedimentacije eritrocita (SE) i razina C-reaktivnog proteina (CRP). Brzina sedimentacije eritrocita nespecifični je pokazatelj aktivnosti bolesti, čija je povišena vrijednost detektirana i u drugim bolestima (infekcije, maligne bolesti, paraproteinemije).⁸⁰ CRP kao protein akutne faze upale, važan je u praćenju aktivnosti bolesti, ali i u prepoznavanju interkurentnih infekcija. Prilikom svakog značajnijeg porasta CRP-a potrebno je isključiti moguću infekciju.⁸¹ Rezultati nedavnih studija pokazali su postojanje povišenih vrijednosti CRP-a u većine bolesnika tijekom SLE-a, uz mogućnost i izrazito visokih vrijednosti navedenog parametra.⁸² Međutim u bolesnika s infekcijom zabilježene su veće vrijednosti CRP-a u odnosu na bolesnike koji imaju pogoršanje SLE-a.

U slučaju sumnje na sekundarni antifosfolipidni sindrom potrebno je odrediti faktore zgrušavanja kao i specifična protutijela-antikardiolipinska protutijela (aCL), lupus antikoagulans (LAC) i protutijela na $\beta 2$ glikoprotein 1 ($\beta 2\text{GP1}$).⁸³⁻⁸⁵

U procjeni bubrežne funkcije koristimo biokemijske nalaze bubrežnih parametara (ureja i kreatinin) u serumu, sediment urina (eritrocitni i leukocitni cilindri, proteinurija), klirens kreatinina te ukupnu proteinuriju u 24-satnom uzorku urina.

Uz navedeno potrebno je odrediti jetrene enzime radi mogućeg razvoja lupusnog hepatitisa ili oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima (NSAR i protuupalni lijekovi).

1.5.2. Specifični serološki nalazi

Sistemske eritemske lupus je bolest koju obilježava trajno stvaranje patogenih autoprotiljela na pojedine stanične komponente (na jednolančanu i dvolančanu DNA, histone, male nuklearne ribonukleoproteine i ribonukleinske partikle) kao i stvaranje imunih kompleksa. Niz je protutijela dokazan u bolesnika sa SLE-om.

1.5.2.1. Antinuklearna protutijela (ANA)

Antinuklearna protutijela su nespecifična i najčešće prisutna u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom. Pozitivna su u više od 95% bolesnika sa SLE-om.^{86,87} Imaju visoku senzitivnost, ali značajno manju specifičnost, tako da se osim u sistemskom eritemskom lupusu mogu detektirati i u drugim bolestima vezivnog tkiva (Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, progresivna sistemska skleroza, polimiozitis/dermatomiozitis), ali također i u zdravih pojedinaca, u bolesnika s virusnim i teškim kroničnim infekcijama te kod uzimanja lijekova. Antinuklearna protutijela znak su oboljenja, ali ne i aktivnosti bolesti. Za njihovo određivanje najčešće koristimo dva testa- test indirektno imunofluorescencije (IIF) koji kao izvor antigena koristi razne dijelove tkiva ili ljudsku staničnu liniju tumora (HEP-2) i ELISA (prema engl. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) test. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se koristi test indirektno imunofluorescencije zbog značajno veće preciznosti. Pritom se razina titra antinuklearnih protutijela iznad 1:80 smatra značajnim. Za razliku od antinuklearnih protutijela, protutijela protiv dvolančane DNA i anti-Sm protutijela specifična su za SLE.

1.5.2.2. Protutijela na dsDNA (ADNA)

Protutijela na dvolančanu DNA (ADNA, anti-dsDNA-prema engl. anti double stranded DNA) prva su protutijela opisana u bolesnika sa SLE-om 1957. godine.⁸⁸ Visoko su specifična za SLE, ali im je senzitivnost značajno niža u odnosu na antinuklearna protutijela. Pojavljuju se u približno 60% bolesnika sa SLE-om. Za njihovo određivanje najčešće koristimo ELISA test koji je jednostavan za izvođenje i reproducibilan.^{89,90} Poznata je klinička povezanost anti-dsDNA protutijela s pojavom lupusnog nefritisa. Navedena protutijela detektirana su u više od 60% bolesnika s aktivnim nefritisom, a tek u 10-15% bolesnika s inaktivnom bolesti. Egzacerbaciji nefritisa obično prethodi porast titra anti-dsDNA protutijela kao i pad serumske razine komplementa.⁹¹ Porast titra anti-dsDNA

protutijela udružen je i s povećanom aktivnosti bolesti, koja se ne odnosi samo na bubrežnu bolest, nego uključuje i povećanu aktivnost bolesti u drugim organima. Uz snižene vrijednosti C₃, C₄ komponente komplementa, anti-dsDNA protutijela imaju veliku važnost u praćenju aktivnosti bolesti, kao i u prevalenciji relapsa u bolesnika sa SLE-om.⁹²⁻⁹⁵ Pokazalo se da bolesnici s aktivnom bolesti imaju veću zastupljenost istovremenog nalaza povišene vrijednosti anti-dsDNA protutijela i snižene vrijednosti komponenti komplementa u serumu uz značajnu korelaciju između navedenih pojedinačnih parametara.⁹⁶⁻⁹⁸ Nagli porast titra anti-dsDNA protutijela, osobito uz prisutnost snižene vrijednosti komponenti komplementa obično govori o nadolazećem lupusnom pogoršanju (engl. lupus flaire).

1.5.2.3. Protutijela anti-Sm i anti-U1RNP

Anti-Sm protutijela mogu se detektirati u oko 30% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom. Visoko su specifična za SLE, te se stoga ubrajaju u ACR klasifikacijske kriterije.⁹⁹ Za razliku od anti-Sm protutijela, anti-U1RNP protutijela nisu specifična za SLE i mogu se detektirati i u drugim bolestima vezivnog tkiva (mješana bolest vezivnog tkiva, reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, progresivna sistemska skleroza i polimiozitis).

1.5.2.4. Protutijela anti-SSA/Ro i anti-SSB/La

Anti-SSA protutijela prisutna su u 30-40% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom i u 60-90% bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom. Prisutnost anti-SSA protutijela povezana je s pojavom fotosenzitivnosti, subakutnog kožnog lupusa (SCLE), ANA (-) lupusa, lupus-like sindroma u bolesnika s nedostatkom C_{1q}, C₂ ili C₄ komponente komplementa, neonatalnog lupus sindroma, sekundarnog Sjögrenovog sindroma i intersticijskog pneumonitisa.^{100,101} Djeca trudnica sa SLE-om koja imaju pozitivna anti-SSA ili anti-SSB protutijela imaju povećan rizik od neonatalnog lupus sindroma.¹⁰² Anti-SSA protutijela prelaze u trudnoći s majke na fetus, te mogu uzrokovati totalni AV blok (5% bolesnika). Anti-SSB protutijela prisutna su u 10-15% bolesnika sa SLE-om. Češće se pojavljuju u bolesnika sa SLE-om i sekundarnim Sjögrenovim sindromom (38%) nego u bolesnika sa SLE-om bez Sjögrenovog sindroma (7%).¹⁰³

1.5.2.5. Antihistonska protutijela

Antihistonska protutijela su heterogena skupina protutijela koja su najčešće usmjerena protiv histona H1, H2B, H3 i kompleksa H2A-H2B. Primarno su detektirana u bolesnika s lijekom induciranim lupusom i sistemskim eritemskim lupusom. Zavisno o metodi

određivanja pozitivna su u 21-90% bolesnika sa SLE-om. Njihova prisutnost uz odsutnost nalaza anti-dsDNA protutijela češći je nalaz u bolesnika s mješanom bolesti vezivnog tkiva (MCTD) i progresivnom sistemskom sklerozom.¹⁰⁴

1.5.2.6. Antifosfolipidna protutijela

Antifosfolipidna protutijela uključuju antikardiolipinska protutijela (aCL), protutijela na $\beta 2$ glikoprotein 1 ($\beta 2$ GP1) i pozitivan lupusni antikoagulans test (LAC). Njihova prisutnost povezuju se s pojavom sekundarnog antifosfolipidnog sindroma u sklopu SLE-a.

1.5.2.7. Komplement

U patogenezi sistemskog eritemskog lupusa od velike je važnosti aktivacija komplementa. Mjerenje razine C_3 i C_4 komponente komplementa ili ukupne hemolitičke aktivnosti komplementa (CH50) od velike je pomoći kako u postavljanju dijagnoze SLE-a, tako i u rutinskom praćenju bolesnika. Nalaz snižene vrijednosti komponenti komplementa osobito udružen s prisutnosti anti-dsDNA protutijela obično upućuje na povećanu aktivnost bolesti.¹⁰⁵ Pritom je važno napomenuti da je potrošnja komponente komplementa C_3 u odnosu na C_4 osjetljivija u praćenju aktivnosti SLE-a. Međutim snižene vrijednosti komponenti komplementa nisu uvijek povezane s povećanom aktivnosti bolesti.¹⁰⁵ Hipokomplementemija nije specifična za SLE i može biti prisutna i u drugim bolestima vezivnog tkiva.

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa temelji se na kliničkoj slici i nalazima laboratorijske obrade koji uključuju hematološke, biokemijske pretrage krvi i urina uz serološke metode dokazivanja autoantitijela na pojedine stanične komponente (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm). Pravilna dijagnostička obrada bolesnika sa sumnjom na SLE podrazumijeva temeljitu obradu različitih organa i organskih sustava. Pored laboratorijskih pretraga koriste se slikovne metode (klasični radiogrami, ultrazvuk, CT i MR, angiografija) te invazivne metode (biopsija bubrega, pleuralna punkcija, punkcija ascitesa, biopsija kože). Biopsijom kože dokazuju se specifične histološke promjene, a izravnom imunofluorescencijom promijenjene, ali i nepromijenjene kože određuje se prisutnost depozita imunoglobulina i komplementa na epidermo-dermalnoj granici.

S obzirom da su aktualni kriteriji za SLE prvenstveno klasifikacijski i s obzirom na široki raspon kliničkih i laboratorijskih nalaza, u bolesnika sa SLE-om stalno se ukazuje potreba za jasnim definiranjem kriterija koji bi poslužili i u dijagnostičke svrhe.

1.7. Indeksi aktivnosti bolesti i oštećenja

Razvojem medicinske struke i sve boljim shvaćanjem bolesti pojavila se potreba za vrednovanjem aktivnosti bolesti i nastalog oštećenja. Do sada je razvijeno nekoliko indeksa aktivnosti bolesti (engl. disease activity indices). Pritom razlikujemo dva različita tipa indeksa aktivnosti bolesti- jedan tip analizira opću aktivnost bolesti, a drugi aktivnost bolesti u pojedinim organima. U prvu skupinu spadaju slijedeći indeksi: SLAM (prema engl. Systemic Lupus Activity Measure), SLEDAI (prema engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (prema engl. European Consensus Lupus Activity Measurement) i LAI (prema engl. Lupus Activity Index). U drugu skupinu se ubraja BILAG (prema engl. British Isles Lupus Assessment Group).¹⁰⁶ Indeksi SLAM, ECLAM i BILAG prate aktivnost bolesti u posljednjih mjesec dana, LAI u posljednja dva tjedna, a SLEDAI u posljednjih deset dana od samog pregleda. Od navedenih indeksa najčešće su u kliničkoj upotrebi SLAM, SLEDAI i BILAG.^{9,10}

SLEDAI globalni bodovni indeks je deskriptivni indeks koji postoji od 1985. godine. Pokazao se pouzdanim u praćenju aktivnosti bolesti u svakodnevnom kliničkom radu.¹⁰⁷ Brojna istraživanja pokazala su korelaciju SLEDAI bodovnog indeksa s drugim mjerama aktivnosti bolesti.^{9,108,109} Povećana aktivnost bolesti procijenjena na temelju SLEDAI bodovnog indeksa dovodi do porasta oštećenja organa, te je ujedno udružena s povećanim mortalitetom u SLE bolesnika.^{110,111} Navedeni indeks u više je navrata modificiran, a u SELENA istraživanju (prema engl. Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) provedenom u Americi dolazi do njegove modifikacije u SELENA SLEDAI bodovni sustav, koji se danas upotrebljava u ispitivanju i praćenju aktivnosti bolesti.¹¹² U usporedbi sa SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti, u SELENA SLEDAI bodovnom indeksu nekoliko je odrednica modificirano. Tako epileptički napadaj u svom opisu isključuje pojavnost ranijih oštećenja CNS-a koja bi mogla biti uzrok navedenog događaja. Nadalje, cerebrovaskularni događaj isključuje hipertenziju kao uzrok navedenog zbivanja, a obilježje očne promjene uključuje pojavu skleritisa i episkleritisa. Poremećaji kranijalnih živaca pored senzorne ili motorne neuropatije sada uključuju i pojavu vrloglavice uslijed SLE-a. Za

prisutnost obilježja pleuritisa ili perikarditisa dovoljna je pojava ili subjektivnih (pleuralna, perikardijalna bol) ili objektivnih pokazatelja (trenje, izljev, EKG ili EHO promjene). Obilježje artritis uključuje zahvaćenost više od dva zgloba. Proteinurija je definirana kao novonastala ili kao nedavni porast proteinurije za više od 0.5 gm/24 h urinu.

S obzirom na činjenicu da je rano oštećenje organa povezano s lošijom prognozom i povećanim mortalitetom pojavila se potreba za vrednovanjem težine sistemskog eritemskog lupusa. U procjeni težine bolesti koristi se SLICC/ACR damage index koji je 1996. godine sastavila međunarodna grupa autora.¹⁶ Navedeni indeks mjeri ireverzibilna oštećenja u bolesnika sa SLE-om koja su nastupila nakon početka bolesti. Uz oštećenja koja su uzrokovana osnovnom bolesti, uključuje i učestale komorbiditete (pr. oštećenja nastala lijekovima).¹¹³ Važnost navedenog indeksa proizlazi iz činjenice da je rano oštećenje organa povezano s lošijom prognozom i povećanim mortalitetom.¹¹⁴ U studijama provedenim u svijetu kao snažni prediktori oštećenja organa navedena su slijedeća obilježja bolesnika: dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, spol, duljina trajanja bolesti i upotreba glukokortikoidne terapije.^{115,116} Vezano za vrijednosti laboratorijskih parametara, bitno je naglasiti da je povišena vrijednost CRP-a često udružena s većim vrijednostima indeksa oštećenja. Tako je veća vrijednost indeksa oštećenja posljedica povećane vrijednosti hsCRP-a, odnosno povećane aktivnosti bolesti.¹¹⁷

1.8. Klasifikacijski kriteriji

S obzirom na široki raspon kliničkih i laboratorijskih nalaza, u bolesnika sa SLE-om pojavila se potreba i za jedinstvenom klasifikacijom bolesti. Američko je reumatološko društvo 1982. godine izradilo klasifikacijske kriterije (tzv. kriteriji ACR - od engl. American College of Rheumatology) za SLE koji su revidirani 1997. godine.^{99,118} Zbog jednoznačnosti i dobrog opisa kliničkih i laboratorijskih promjena, klasifikacija ACR-a dobro je prihvaćena i u svakodnevnom radu liječnika diljem svijeta (Tablica 3). Bitno je istaknuti kako je za dijagnozu SLE-a potrebna nazočnost ≥ 4 kriterija ACR-a, a pritom se kriteriji ocjenjuju kumulativno. ACR klasifikacijski kriteriji imaju senzitivnost $> 85\%$ i specifičnost $> 95\%$ u bolesnika s već utvrđenom dijagnozom, dok im je značajno manja senzitivnost u ranoj fazi bolesti. Njihovi nedostaci su prvenstveno u vidu prevelikog bodovanja kožno-sluzničkih manifestacija bolesti (ukupno s 4 klasifikacijska kriterija), a premalog vrednovanja zahvaćenosti unutarnjih organa (CNS-a ili bubrega). Također ne uzimaju u obzir i pojedina

specifična obilježja SLE-a (pr. alopecija, snižena vrijednost komponenti komplementa u serumu).

Uslijed stalne potrebe za preispitivanjem i dopunama ACR klasifikacijskih kriterija 2012. godine dolazi do njihove revizije od strane internacionalne grupe istraživača i stvaranja novih SLICC (prema engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics) klasifikacijskih kriterija koji još nisu opće prihvaćeni.¹¹⁹ Prednosti navedenih novih kriterija su prvenstveno u vidu bodovanja većeg broja kožnih i neuroloških manifestacija bolesti. Uključuju alopeciju koja je bila uvrštena u preliminarne ACR kriterije za SLE. U novim SLICC klasifikacijskim kriterijima imunološki i hematološki kriterij su podijeljeni u pojedine potkriterije, koji zasebno pridonose klasifikaciji bolesti. Nadalje, bubrežni poremećaj uključuje određivanje omjera protein/kreatinin u urinu, a ne nužno i mjerenje proteinurije u 24-h urinu. Novi SLICC klasifikacijski kriteriji također bilježe prisutnost snižene vrijednosti komponenti komplementa u serumu kao i pozitivni nalaz direktnog Coombs-ovog testa u odsutnosti hemolitičke anemije. Prema novim SLICC kriterijima za SLE, bolesnik za postavljanje dijagnoze mora imati zadovoljena 4 kriterija, od kojih je barem jedan klinički i jedan serološki ili mora imati biopsijom dokazan lupusni nefritis u prisutnosti antinuklearnih antitijela ili antitijela na dvostruku uzvojnici DNA. Novi SLICC kriteriji dobro su prihvaćeni u svakodnevnom radu liječnika diljem svijeta te se nerijetko koriste u svrhu postavljanja dijagnoze.

Tablica 3. Revidirani klasifikacijski kriteriji ACR-a za SLE 1997. godine⁹⁹

KLASIFIKACIJSKI KRITERIJ	DEFINICIJA
1. leptirasti osip	makulopapulozni osip na korijenu nosa i obrazima
2. diskoidni osip	crveni uzdignuti plakovi na koži tijela prekriveni keratotičnim ljuskama
3. fotosenzitivnost	abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje uzrokuje ili pojačava kožni osip (iz anamneze ili prilikom pregleda liječnika)
4. oralne ulceracije	bezbolne ulceracije u ustima ili nosu (mora evidentirati liječnik)
5. neerozivni artritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 zgloba
6. serozitis	a) pleuritis-pleuritična bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva b) perikarditis-dokumentiran EKG-om ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva
7. bubrežne promjene	a) proteinurija ($>0,5$ mg/dan ili 3+ na test traci) i/ili b) stanični cilindri (abnormalni sastojci urina, eritrocitni ili leukocitni ili tubulocitni)
8. neurološki/psihijatrijski poremećaj	a) epilepsija (tipa grand mal) i/ili b) psihoza (u odsutnosti lijekova i metaboličkih poremećaja koji bi mogli uzrokovati ta stanja- pr. uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans)
9. hematološki poremećaj	a) hemolitička anemija s retikulocitozom ili b) leukopenija ($L < 4 \times 10^3/\text{mm}^3$) ili c) limfopenija ($ly < 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$) ili d) trombocitopenija ($\text{trc} < 100 \times 10^3/\text{mm}^3$) (leukopenija i trombocitopenija moraju biti prisutne u dva ili više mjerenja / bez prisutnosti lijekova koji bi ju mogli uzrokovati)
10. imunološki poremećaj	a) dokaz anti-dsDNA protutijela, ili b) dokaz anti-Sm protutijela ili c) dokaz antikardiolipinskih protutijela/pozitivan LAC, ili d) lažno pozitivan test na sifilis-VDRL
11. antinuklearna protutijela (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela (bez prisutnosti lijekova koji bi ga mogli uzrokovati)

1.9. Liječenje

Liječenje bolesnika sa SLE-om sastoji se od dviju osnovnih komponenata: 1) osnovni imunološki/upalni poremećaj liječi se primjenom protuupalnih imunosupresivnih lijekova, a 2) specifični poremećaji uzrokovani zahvaćanjem pojedinog organa liječe se na uobičajeni način. Odluka o primjeni pojedinog lijeka u određenoj dozi temelji se na specifičnosti zahvaćenog organa te na parametrima koji pokazuju trenutnu upalnu aktivnost bolesti (SE, CRP, koncentracija komplementa, titar anti-dsDNA protutijela).

1.9.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju se u liječenju mišićno-koštanih simptoma, povišene tjelesne temperature, umora i serozitisa prvenstveno zbog analgetskog i blagog protuupalnog djelovanja.¹²⁰

1.9.2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su kao lijekovi postigli revoluciju u liječenju SLE-a. Vezivanjem na ciklooksigenazu A, inhibiraju stvaranje prostaglandina koji sudjeluju u brojnim upalnim zbivanjima. Najčešće se primjenjuju peroralno ili intravenski ovisno o težini kliničke slike. Tako je za blaže oblike bolesti indicirana primjena metilprednizolona u dozi od 0.5 mg/kg tjelesne težine uz postupno smanjivanje doze, dok se veće doze od 1 mg/kg tjelesne težine primjenjuju u slučaju teže kliničke slike. Nakon postizanja remisije indicirana je primjena manje doze glukokortikoida (tzv. doza održavanja koja iznosi od 5-20 mg/dan) u trajanju od barem 6-12 mjeseci. „Pulsne” doze glukokortikoida, koje iznose od 0.5-1 g metilprednizolona dnevno tijekom tri dana, primjenjuju se u liječenju pneumonitisa, serozitisa, vaskulitisa, trombocitopenije, kao i u slučaju zahvaćenosti CNS-a i bubrega.^{121,122}

1.9.3. Antimalarici

Antimalarici predstavljaju prvu liniju terapije u liječenju bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom. Svoje djelovanje prvenstveno postižu podizanjem vrijednosti intracitoplazmatskog pH, što posljedično inhibira prezentaciju antigena i dovodi do smanjene stimulacije T limfocita (CD4+ stanica), a time i do smanjene proizvodnje proupalnih citokina.¹²³ Uz navedeno inhibiraju agregaciju i adheziju trombocita čime smanjuju pojavnost tromboembolijskih incidenata.¹²⁴ Iz skupine antimalarika koriste se klorokin i hidroksiklorokin. Njihova primjena u bolesnika sa SLE-om indicirana je u slučaju kožnih, mišićno-koštanih i blažih oblika bolesti u monoterapiji, ali s obzirom da sprečavaju

pogoršanje bolesti također se uz drugu imunosupresivnu terapiju primjenjuju i u težim oblicima bolesti. Prepuručena doza hidroksiklorokina iznosi 400 mg dnevno, a njegovo djelovanje započinje između 8 i 12 tjedna, dok se maksimalni učinak postiže nakon 6-12 mjeseci. Prilikom primjene antimalarika potreban je oprez radi moguće pojave retinalne toksičnosti. Stoga je u svih bolesnika koji započinju uzimati antimalarik, indiciran oftalmološki pregled, te redovite oftalmološke kontrole naročito nakon pete godine liječenja.

1.9.4. Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivne lijekove koristimo u težim oblicima bolesti, naročito u slučaju zahvaćenosti bubrega ili CNS-a.

Ciklofosfamid je alkilirajući agens koji se najčešće primjenjuje u liječenju aktivnog lupusnog nefritisa. Intravenska primjena ciklofosfamida u pulsним dozama ima jednaki učinak kao i duža peroralna primjena navedenog lijeka, ali značajno manje nuspojava.^{57,120} U liječenju lupusnog nefritisa uočen je bolji učinak primjene kombinacije glukokortikoida i ciklofosfamida u pulsним dozama nego glukokortikoida samostalno. Prije započetka terapije lupusnog nefritisa potrebno je razmotriti: kliničku sliku, laboratorijske nalaze kao i patohistološki razred bubrežnih promjena. Tako ISN razred I i II ne zahtijevaju specifično liječenje. U slučaju ISN razreda III i IV prema NIH istraživanju (prema engl. National Institute of Health) indicirana je intravenozna primjena pulseva ciklofosfamida u dozi od 0.5-0.75 g/m² jednom mjesečno u trajanju od šest mjeseci, a zatim svaka tri mjeseca u trajanju od ukupno 24 mjeseca.¹²⁵ Istodobno se primjenjuju pulsevi metilprednizolona u dozi od 1g/m² uz suzbijanje doze u slijedećih 12-36 mjeseca. U istraživanju ELT (prema engl. Euro Lupus Trial) je u 10-godišnjem praćenju bolesnika pokazano da je primjena 500 mg ciklofosfamida svakih 2 tjedna tijekom 3 mjeseca jednako učinkovita kao i primjena 1000 mg svakih 4 tjedna tijekom 6 mjeseci, ali je znatno manje toksična. Upravo se takvo doziranje ciklofosfamida danas preporučuje u liječenju LN IIIA ili IIIA/C (±V) i LN razreda IVA ili IVA/C (±V).¹²⁶⁻¹²⁸ Druga mogućnost inicijalnog liječenja LN IIIA ili IIIA/C (±V) i LN razreda IVA ili IVA/C (±V) je primjena mikofenolat - mofetila u ciljnoj dozi 3 g/dan tijekom 6 mjeseci. U bolesnika u kojih se prati poboljšanje nakon inicijalnog liječenja preporučuje se ili nastaviti s mikofenolat - mofetilom u nižoj dozi (2 g/dan) ili uvesti azatioprin (2 mg/kg/dan), oba u kombinaciji s niskim dozama glukokortikoida. Preporuka je da se u bolesnika u kojih je remisija postignuta mikofenolat - mofetilom on i nastavi, dok se u onih koji su inicijalno uspješno liječeni ciklofosfamidom kao terapija održavanja postignute remisije može nastaviti azatioprin.¹²⁷ Imunosupresivna terapija zajedno s malim dozama glukokortikoida (5-7.5

mg/dan) primjenjuje se najmanje 3 godine po postizanju remisije, a potom se doze lijekova postepeno smanjuju do ukidanja.¹²⁷ Od nuspojava primjene ciklofosfamida potrebno je istaknuti: gastrointestinalnu nepodnošljivost, potencijalnu toksičnost na koštanu srž, oštećenje sluznice mokraćnog mjehura, hemoragijski cistitis, karcinom mokraćnog mjehura, sterilitet, infekcije, pojavu maligne bolesti (karcinom kože, vrata maternice, limfom, mijelodisplastični sindrom, solidni tumori).

Azatioprin je analog purina i često propisivani lijek u liječenju SLE-a. Primjenjuje se u liječenju bolesnika s lupusnim nefritisom, trombocitopenijom i hemolitičkom anemijom, peroralno u dozi od 2-3 mg/kg tjelesne težine dnevno. U bolesnika s lupusnim nefritisom koristi se kao terapija održavanja nakon postizanja remisije primjenom ciklofosfamida. Primjenjuje se i kao dodatni lijek kojeg uvodimo radi smanjivanja doze glukokortikoida. Od njegovih nuspojava potrebno je istaknuti potencijalno toksično djelovanje na koštanu srž.

Ciklosporin A kao inhibitor kalcineurina dovodi do inhibicije aktivacije limfocita T. Njegova primjena u liječenju lupusnog nefritisa provodi se u bolesnika s membranskom nefropatijom (tip 5 LN) u dozi od 3- 4 mg/kg tjelesne težine dnevno uz praćenje koncentracije doze lijeka u krvi.

Mikofenolat - mofetil je reverzibilni inhibitor enzima inozin monofosfat dehidrogenaze koji je bitan u sintezi purina. Najčešće se primjenjuje u liječenju bolesnika s lupusnim nefritisom, ali i u slučaju pojave trombocitopenije, autoimune hemolitičke anemije ili refrakternih kožnih promjena.^{6,120,129} Prema nekim studijama njegova je primjena jednako učinkovita kao i primjena intravenskog ciklofosfamida u indukcijskoj terapiji u bolesnika s blagim ili srednje teškim lupusnim nefritisom.¹³⁰⁻¹³² Iako podaci o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti nisu objavljeni, najveće kliničko istraživanje s navedenim lijekom pokazalo je da mu je sigurnosni profil u očuvanju gonadalne funkcije superiorniji od ciklofosfamida.¹³²

Intravenski imunoglobulini u bolesnika sa SLE-om djeluju imunomodulatorno. Primjenjuju se u slučaju kontraindikacija za primjenu standardnih lijekova (nuspojave koje ugrožavaju bolesnika) odnosno rezistencije bolesti na standardnu terapiju, intravenski u dozi od 400 mg/kg dnevno u trajanju od pet dana.

1.9.5. Biološka terapija

Biološka terapija u liječenju bolesnika sa SLE-om uključuje lijekove koji djeluju na limfocite T, limfocite B, kostimulacijske signalne puteve (CTLA-4-prema engl. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), TNF (prema engl. Tumor Necrosis Factor), interferon (IFN), receptor interleukina 6 (IL-6R). Od lijekova koji djeluju na limfocite B potrebno je istaknuti:

rituximab-kimerično monoklonsko protutijelo na CD20 antigen limfocita B, ezpratumab-monoklonsko protutijelo na CD22 antigen limfocita B i belimumab-humano monoklonsko protutijelo na stimulator limfocita B. Benlysta (belimumab) je prvi odobren biološki lijek za SLE od strane FDA (prema engl. Food and Drug Administration) 2011. godine. Od lijekova koji djeluju na kostimulacijske signalne puteve potrebno je spomenuti abatacept- antitijelo koje blokira CTLA-4 kostimulacijsku molekulu. U bolesnika sa SLE-om ispituje se i učinak monoklonskog protutijela na receptor za IL-6 – tocilizumab.^{120,133-134}

1.9.6. Transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica

Transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica spada u novije oblike liječenja bolesnika s rezistentnim oblikom bolesti koja se zasad primjenjuje u eksperimentalne svrhe.¹³³

1.10. Prognoza bolesti i mortalitet

Prognoza SLE-a značajno se promijenila u posljednjih 60-tak godina. Tako je petogodišnje preživljenje u bolesnika sa SLE-om 1955. godine iznosilo 50%, 1980. godine od 64-87%, a danas iznosi 95%.^{25,135-137} Razlike u smrtnosti bolesnika sa SLE-om prvenstveno su uzrokovane razlikama u populaciji bolesnika (dob, spol, rasa, socioekonomski i geografski faktori).¹³⁸⁻¹⁴⁰ Prema analizi multicentričnih studija provedenih u Europi na velikom broju bolesnika petogodišnja smrtnost bolesnika koji boluju od SLE-a iznosi oko 4.5%.^{141,142} Među čimbenicima koji utječu na povećanu smrtnost bolesnika oboljelih od SLE istaknuti su: dob, spol, rasa, socioekonomski status, oštećenje organa i pojava konkomitantne/sekundarne infekcije.¹⁴³ Neke studije su pokazale veći mortalitet u osoba muškog spola koje boluju od SLE-a u odnosu na ženski spol.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Vezano za utjecaj rase na mortalitet, dokazana je lošija prognoza SLE-a u afroameričkoj i hispanoameričkoj populaciji u odnosu na bjelačku populaciju bolesnika.¹³⁹ Najčešći uzroci smrtnosti u bolesnika sa SLE-om su: bubrežna bolest, lupus CNS-a, jaka aktivnost bolesti, infekcija i pojava kardiovaskularne bolesti.^{147,148} Očekivano trajanje života u bolesnika sa SLE-om kraće je u usporedbi s općom populacijom.^{149,150}

1.11. Komorbiditeti

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom imaju povećani rizik od pojave učestalih komorbiditeta u vidu infekcije, ateroskleroze, osteoporoze, maligne bolesti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i šećerne bolesti.

1.11.1. Infekcije

Infekcije u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom značajni su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Uz kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti bolesnika sa SLE-om.^{141,150} Od čimbenika rizika za pojavu infekcije potrebno je istaknuti aktivnu bolest, lupus nefritis, terapiju glukokortikoidima, primjenu ciklofosfamida, neutropeniju, limfopeniju, sniženu razinu komplementa u serumu i pozitivnu vrijednost anti-dsDNA protutijela.¹⁵¹⁻¹⁵⁶ Najčešći uzročnici infekcija u bolesnika sa SLE-om su bakterije, a glavni uzroci hospitalizacija u navedenih bolesnika pneumonija, celulitis i pijelonefritis.¹⁵⁷ U razlikovanju infekcije od aktivne bolesti pomaže nam razina CRP-a. Vrijednost CRP-a > 6 mg/dl u bolesnika sa SLE-om, a bez prisustva pleuritisa upućuje na mogućnost pridružene infekcije.¹⁵⁸

1.11.2. Ubrzana ateroskleroza

Ubrzana ateroskleroza predstavlja važnu komplikaciju sistemskog eritemskog lupusa. U patogenezi SLE-a i ateroskleroze sudjeluju zajednički putevi u vidu disfunkcije endotela, oksidacije LDL-a, pojave antikardiolipinskih protutijela kao i protutijela na $\beta 2$ glikoprotein 1 ($\beta 2$ GP1). U bolesnika sa SLE-om povećana je prevalencija koronarne bolesti srca koja iznosi od 6-10%.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Pored tradicionalnih čimbenika rizika na pojavu kardiovaskularne bolesti utječu slijedeći specifični riziko čimbenici: aktivnost bolesti, duljina trajanja bolesti, oštećenje organa, bubrežna bolest, uzimanje glukokortikoida i prisutnost antifosfolipidnih antitijela.¹⁶¹⁻¹⁶⁶

1.11.3. Osteoporoza

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom imaju generalizirano smanjenu gustoću kostiju, s prevalencijom osteoporoze od 4.0% do 48.8%, osteopenije od 1.4% do 68.7% i fraktura od 5.0% do 21.4%.^{167,168} Nekoliko je čimbenika koji pogoduju razvoju osteoporoze u bolesnika sa SLE-om: kronična upala ili aktivna bolest, upotreba glukokortikoidne terapije, bubrežna insuficijencija, preuranjena menopauza, nedostatak vitamina D zbog neizlaganja sunčevoj svjetlosti, pridružena bolest štitnjače, upotreba lijekova (pr. antikonvulzivi, ciklosporin, metotreksat, heparin).¹⁶⁹⁻¹⁷¹

1.11.4 Maligne bolesti

Incidencija malignih bolesti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom iznosi 10-15%.¹⁷² Učestalost malignih bolesti je povećana u odnosu na opću populaciju zbog prirode same bolesti kao i uzimanja imunosupresivne terapije. Studije provedene u svijetu, pokazale su u bolesnika sa SLE-om povećani rizik od pojave hematoloških malignoma (osobito NHL-a), karcinoma pluća, štitnjače i vulve, a smanjen rizik od pojave hormonsko-ovisnih malignoma koji uključuju karcinom dojke, maternice, jajnika i prostate. Smanjen rizik od hormonsko-ovisnih malignoma u bolesnika sa SLE-om uzrokovan je promjenama u metabolizmu estrogena i drugih hormona.^{172,173} U istraživanju provedenom u Hrvatskoj na 110 bolesnika, maligna je bolest detektirana u 12% bolesnika. Za razliku od drugih studija, ginekološki malignomi zabilježeni su u većem broju bolesnika, dok se hematološki malignom pojavio u samo jednog bolesnika.¹⁷⁴ Maligne bolesti predstavljaju česti uzrok smrtnosti u bolesnika sa SLE-om.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Temeljem našeg saznanja do sada u medicinskoj literaturi nisu opisana istraživanja koja uspoređuju broj klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti. Kako se aktualni klasifikacijski kriteriji često koriste i u dijagnostičke svrhe postavlja se pitanje da li se ispunjavanje većeg broja klasifikacijskih kriterija ujedno odražava na aktivnost kao i na težinu bolesti. S obzirom da na razini Republike Hrvatske ne nalazimo podatke o povezanosti aktivnosti i težine bolesti s duljinom trajanja bolesti kao i s laboratorijskim odrednicama aktivnosti bolesti ukazala se potreba za detaljnijom analizom navedenih parametara. Hipoteza ovog istraživanja je da veći broj klasifikacijskih kriterija i veća duljina trajanja bolesti govore u prilog i većem indeksu oštećenja (SLICC/ACR damage index), a da s druge strane ne moraju nužno biti povezani s većim indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI).

2.2. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja su:

1. Ustanoviti stupanj povezanosti broja postojećih klasifikacijskih kriterija i duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR damage index)
2. Ustanoviti stupanj povezanosti vrijednosti laboratorijskih odrednica aktivnosti bolesti kao i njihovih kombinacija (komponente komplementa, CRP, anti-dsDNA) s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR damage index).

2.3. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos

U ovom istraživanju znanstveno ćemo dokazat da li postoji povezanost između broja klasifikacijskih kriterija kao i duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR damage index) u naših bolesnika. Nadalje znanstveno ćemo utvrdit vezu između vrijednosti laboratorijskih odrednica (C_3 , C_4 , anti-dsDNA, CRP) i indeksa aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) kao i indeksa oštećenja (SLICC/ACR damage index), a dobivene rezultate usporedit ćemo sa sličnim istraživanjima sprovedenim u svijetu. Uz navedeno analizirat ćemo ujedno i epidemiološka (dob, spol, dob pri postavljanju dijagnoze, duljina trajanja bolesti) kao i klinička (ukupan broj klasifikacijskih kriterija, pojedinačnih kriterija i pojedinih podkriterija) obilježja naše skupine bolesnika, a navedene rezultate usporedit ćemo sa istraživanjima provedenim u Hrvatskoj i svijetu. Rezultati navedenog istraživanja tako će predstavljati i određeni stručni doprinos. Temeljem našeg saznanja u medicinskoj literaturi nisu opisana ispitivanja koja uspoređuju broj klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti, tako da je ovo prvo istraživanje takvog tipa.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovom radu koji predstavlja presječno istraživanje provedeno na Odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka uključeni su bolesnici koji su kontrolirani, liječeni ili opservirani stacionarno ili poliklinički pod dijagnozom sistemskom eritemskog lupusa. U istraživanje smo uključili ukupno 110 bolesnika koji su u vrijeme provođenja ispitivanja bili u redovitoj kontroli liječnika u Zavodu. Navedena skupina obuhvatila je bolesnike pregledane tijekom tri konsekutivna mjeseca, odnosno u periodu od 9-11.mj. 2013. godine koji su simultano ili kumulativno zadovoljavali 4 ili više klasifikacijska kriterija propisana od strane ACR-a. S obzirom na učestalost kontrola u prosjeku svakih 2-3 mjeseca, uzeto vremensko razdoblje od tri mjeseca činilo je naš uzorak bolesnika reprezentativnim.

Ovim presječnim istraživanjem prikupili smo podatke o epidemiološkim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima skupine bolesnika oboljelih od SLE-a. Svi su podaci bili prikupljeni u skladu s bioetičkim standardima te je pritom osigurana privatnost bolesnika uključenih u istraživanje kao i zaštita tajnosti podataka.

3.2. Metode istraživanja

3.2.1 Kliničke značajke bolesnika

U svih bolesnika u ispitivanoj skupini odredili smo opće podatke (dob u vrijeme postavljanja dijagnoze i u vrijeme provođenja analize, duljina trajanja bolesti, spol). U svakog bolesnika odredili smo broj klasifikacijskih kriterija ACR-a (leptirasti osip, diskoidni osip, fotosenzitivnost, oralne ulceracije, neerozivni artritis, serozitis, bubrežne promjene, neuropsihijatrijski poremećaj, hematološki poremećaj, imunološki poremećaj, antinuklearni faktor) s istaknutim najčešće grupiranim klasifikacijskim kriterijima (kožno-sluznički, imunološki). Također smo ustanovili učestalost pojedinih kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti, odnosno pojedinih podkriterija ACR-a (perikarditis, pleuritis, proteinurija, stanični cilindri u urinu, psihoza, epileptički napadaj, snižena vrijednost eritrocita, leukocita, limfocita, trombocita, prisutnost ADNA, aCL, LAC, anti-Sm). Navedeni klasifikacijski kriteriji bili su bodovani od strane iskusnog specijaliste reumatologa, a potom pri analizi medicinske

dokumentacije i od strane pristupnika. Duljinu trajanja bolesti odredili smo od trenutka kada je po medicinskoj dokumentaciji postavljena dijagnoza (godine) do dana samog pregleda. Također smo analizirali terapiju koju su bolesnici primali u trenutku pregleda (bez terapije, do 7.5 mg prednizona, >7.5 mg prednizona, antimalarik, drugi imunosupresiv, biološka terapija).

3.2.2 Procjena aktivnosti i težine bolesti

U svih bolesnika u ispitivanoj skupini aktivnost bolesti odredili smo pomoću indeksa aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI). Navedeni indeks uključuje ukupno 24 obilježja bolesti, od kojih je 16 kliničkih (epileptički napadaj, psihoza, organski moždani sindrom, očne promjene, oštećenje kranijalnih živaca, lupusna glavobolja, cerebrovaskularni događaj, vaskulitis, artritis, miozitis, novi osip, alopecija, mukozne ulceracije, pleuritis, perikarditis, povišena tjelesna temperatura) i 8 laboratorijskih (snižena razina komponenti komplementa, povišeni titar anti-dsDNA, leukopenija, trombocitopenija, cilindrija, hematurija, proteinurija, piurija). Ukupan broj bodova iznosi od 0-105, a pojedine se manifestacije bolesti boduju ovisno o tome da li su prisutne u zadnjih deset dana od samog pregleda (Tablica 4). Veći broj bodova upućuje i na veću aktivnost bolesti, a pritom je ukupan broj bodova > 20 rijedak.

Vrijednosti SLEDAI skora kvantificirane su u ovisnosti o aktivnosti bolesti:

SLEDAI 0 = bez aktivnosti bolesti,

SLEDAI 1-5 = blaga aktivnost bolesti,

SLEDAI 6-10 = umjerena aktivnost bolesti,

SLEDAI 11-19 = jaka aktivost bolesti,

SLEDAI 20 = vrlo jaka aktivnost bolesti.

SLEDAI skor ≥ 6 upućuje na aktivnu bolest koja zahtijeva i odgovarajuće liječenje.¹⁷⁵

Navedeni indeks aktivnosti bolesti bodovan je od strane iskusnog specijaliste reumatologa, a potom pri analizi medicinske dokumentacije i od strane pristupnika.

Tablica 4. SELENA SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Bod	Deskriptor	Definicija
8	Epileptički napadaj	Novonastali (u zadnjih deset dana). Isključen metabolički uzočnik, infekcije, lijekovi, ili epileptički napadaj zbog prošlog ireverzibilnog oštećenja CNS-a.
8	Psihoza	Nesposobnost funkcioniranja u normalnim aktivnostima zbog teškog poremećaja u percepciji stvarnosti. Uključuje halucinacije, nesuvislost, nejasne asocijacije, osiromašene misli, nelogično razmišljanje, bizarno poremećeno ponašanje. Isključena je uremija ili uzimanje lijekova.
8	Organski moždani sindrom	Poremećaj mentalne funkcije s oštećenom orijentacijom, memorijom ili drugim intelektualnim funkcijama, s brzim početkom i nestalnim kliničkim obilježjima. Uključuje nejasne spoznaje sa smanjenom sposobnosti fokusiranja i nesposobnosti zadržavanja pažnje na okolini i barem dvoje od navedenih obilježja: poremećaji u percepciji (opažanju), nepovezan govor, nesanica ili pospanost po danu, povećana ili smanjena psihomotorna aktivnost. Isključeni su metabolički uzroci, infekcija ili uzimanje lijekova.
8	Očne promjene	Retinalne i očne promjene zbog SLE-a. Uključuju citoidna tjelešca, retinalna krvarenja, serozni eksudat ili krvarenja u žilnici, optički neuritis, skleritis ili episkleritis. Isključuju hipertenziju, infekcije ili uzimanje lijekova.
8	Oštećenje kranijalnih živaca	Novi početak senzorne ili motorne neuropatije koja uključuje moždane živce. Uključuje vrtoglavicu zbog SLE-a.
8	Lupusna glavobolja	Teška, perzistentna glavobolja: može biti migrenozna, ali ne odgovara na primjenu analgetika.
8	Cerebrovaskularni događaj	Novonastali cerebrovaskularni događaj. Isključuje arteriosklerozu ili hipertenziju kao uzrok.
8	Vaskulitis	Ulceracije, gangrena, bolni noduli na prstima, periungualni infarkt, splinter hemoragije, ili biopsijom ili angiografski dokazan vaskulitis.
4	Artritis	Više od dva zgloba bolna s znakovima upale.
4	Miozitis	Bolnost i slabost proksimalne skupine mišića udružena s povišenim vrijednostima kreatin kinaze /aldolaze ili promjenama u elektromiogramu ili biopsijom dokazan miozitis.
4	Cilindrurija	Eritrocitni ili granularni cilindri.
4	Hematurija	> 5 eritrocita u vidnom polju velikog povećanja. Isključuje kamenac, infekciju ili drugi uzrok.
4	Proteinurija	Novonastala ili nedavni porast za više od 0.5 gm/dnevnom urinu.
4	Piurija	> 5 leukocita u vidnom polju velikog povećanja. Isključena infekcija.
2	Novi osip	Novonastali ili od ranije prisutan upalni lupusni osip.
2	Alopecija	Novonastali ili od ranije prisutan abnormalan, difuzni ili lokalizirani gubitak kose uslijed aktivnog lupusa.
2	Mukozne ulceracije	Novonastale ili od ranije prisutne oralne ili nazalne ulceracije uslijed aktivnog lupusa.
2	Pleuritis	Klasična i teška pleuritična bol ili fizikalni nalaz pleuritisa ili izljev ili novo zadebljanje pleure uslijed lupusa.
2	Perikarditis	Klasična i teška perikardijalna bol ili fizikalni nalaz perikarditisa ili izljev ili promjene u EKG-u.
2	Snižena razina komponenti komplementa	Snižene vrijednosti CH50, C ₃ ili C ₄ ispod donje granice normale za određeni laboratorij.
2	Povišeni titar anti-dsDNA	> 25% na temelju metode Farr assay ili iznad normalne vrijednosti za određeni laboratorij.
1	Povišena tjelesna temperatura	> 38 C. Isključen infektivni uzročnik.
1	Trombocitopenija	< 100,000 trombocita/mm ³ .
1	Leukopenija	< 3,000 leukocita/mm ³ . Isključeno uzimanje lijekova.
	UKUPNI BODOVI	

Težinu bolesti u naših bolesnika odredili smo pomoću indeksa oštećenja (SLICC/ACR damage index) koji promatra ukupno dvanaest organskih sustava (očni, neuropsihijatrijski, bubrežni, plućni, kardiovaskularni, periferni vaskularni, gastrointestinalni, mišićno-koštani, kožni, pojava šećerne bolesti, maligne bolesti ili gubitka funkcije spolnih žlijezda) (Tablica 5). Maksimalan ukupan broj bodova iznosi 47, a promjene se boduju neovisno o njihovom uzroku (pr. aktivnost bolesti, terapija, komorbiditeti) s time da moraju biti prisutne u trajanju od barem šest mjeseci. Prisutna bolest kao znak oštećenja organa boduje se jedinicom, a ponovni nastup pojedinih lezija dvojkom. Navedeni indeks težine bolesti bodovan je od strane pristupnika.

Tablica 5. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index.

Obilježje	Bod
Očni	
Pojava katarakte ikada	1
Promjene na retini ili atrofija optičkog živca	1
Neuropsihijatrijski	
Kognitivno oštećenje (pr.smanjena memorija, poremećaj u računanju, gubitak koncentracije, poteškoće u govoru i pisanju, poremećaj u izvršavanju aktivnosti) ili psihoza	1
Epileptički napadaji koji zahtjevaju terapiju u trajanju od šest mjeseci	1
Cerebrovaskularni događaj ikada (bod 2 ako je >1)	1 (2)
Kranijalna ili periferna neuropatija (isključen optički živac)	1
Transverzalni mijelitis	1
Bubrežni	
Procjenjena ili određena brzina GF < 50%	1
Proteinurija ≥ 3.5 gm/24 satnom urinu	1
ili	
Terminalna faza bubrežne bolesti (koja zahtjeva dijalizu ili transplantaciju)	3
Plućni	
Plućna hipertenzija (hipertrofija desnog ventrikula ili naglašena pulmonalna komponenta drugog tona)	1
Plućna fibroza (fizikalno ili radiografski)	1
Smanjenje pluća (radiografski)	1
Pleuralna fibroza (radiografski)	1
Infarkt pluća (radiografski)	1
Kardiovaskularni	
Angina pectoris ili aortokoronarno premoštenje	1
Infarkt miokarda ikada (skor 2 ako je > 1)	1 (2)
Kardiomiopatija (ventrikularna disfunkcija)	1
Bolest srčanih zalistaka (dijastolički šum, ili sistolički šum > 3/6)	1
Perikarditis u trajanju od šest mjeseci, ili perikardiektomija	1

Periferni vaskularni	
Klaudikacije u trajanju od šest mjeseci	1
Manji gubitak tkiva	1
Značajni gubitak tkiva (skor 2 ako je > 1 lokalizacija)	1 (2)
Venska tromboza s oteklinom, ulceracijom, ili venskom stazom	1
Gastrointestinalni	
Infarkt ili resekcija crijeva ispod dvanaesnika, slezene, jetre ili žučnog mjehura ikada, iz bilo kojeg razloga (skor 2 ako je > 1 lokalizacija)	1 (2)
Mezenterijska insuficijencija	1
Kronični peritonitis	1
Suženja ili operacija gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ikada	1
Mišićno-koštani	
Mišićna atrofija ili slabost	1
Deformirajući ili erozivni artritis	1
Osteoporoza s frakturom ili prijelomom kralješka (isključena avaskularna nekroza)	1
Avaskularna nekroza (skor 2 ako je >1)	1 (2)
Osteomijelitis	1
Kožni	
Ožiljna kronična alopecija	1
Značajno ožiljkavanje	1
Kožne ulceracije (isključena tromboza) u trajanju od >6 mjeseci	1
Prijevremeno zatajenje gonada	1
Šećerna bolest (koja zahtjeva terapiju)	1
Maligna bolest (isključena displazija) (skor 2 ako je > 1 lokalizacija)	1 (2)

3.2.3. Određivanje laboratorijskih i imunoloških parametara

U svih bolesnika u ispitivanoj skupini odredili smo laboratorijske i imunološke parametre aktivnosti bolesti (CRP, C₃, C₄ komponente komplementa, anti-dsDNA). Vrijednosti CRP-a i komponenti komplementa u serumu određene su imunoturbidimetrijskom metodom na analizatoru Olympus AU640 (Germany). Uredna vrijednost CRP-a u serumu smatra se do 5 mg/L, dok je povišena razina svaka vrijednost iznad navedene. Uredna vrijednost C₃ komponente komplementa smatra se od 0.90 - 1.80 mg/L, dok se uredna vrijednost C₄ komponente komplementa smatra od 0.10 - 0.40 mg/L. Pri određivanju anti-dsDNA koristili smo enzimski imunotest ELISA R & D Systems USA, a pritom se uredan nalaz smatra do vrijednosti od 110 U/L. Sve laboratorijske i imunološke pretrage provodile su se u laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

3.2.4 Statistička obrada podataka

Statistička obrada prikupljenih podataka učinjena je pomoću osobnog računala. Pritom se oblikovala baza podataka, a obrada i analiza izvršila se korištenjem statističkog programskog paketa Statistica® (v.10.0, StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA). Prikupljeni podaci opisani su i analizirani primjenom odgovarajućih statističkih metoda.

Kontinuirane numeričke varijable (kao što su dob ili laboratorijske vrijednosti ispitivanih parametara, primjerice CRP) opisane su srednjom vrijednošću kao mjerom centralne tendencije i standardnom devijacijom kao mjerom rasapa podataka. Normalnost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov testom, a pritom su podaci normalno distribuirani ako je $p > 0,20$. Ukoliko podaci nisu bili normalno distribuirani, bili su opisani medijanom kao mjerom centralne tendencije i kvartilnim rasponom kao mjerom rasapa. Normalno raspodijeljeni podaci analizirani su korištenjem parametrijskih testova, odnosno u slučaju da raspodjele nisu bile normalne, odgovarajućim neparametrijskim testovima.

Ordinalne numeričke varijable (kao što su indeks aktivnosti bolesti, indeks težine bolesti) opisane su medijanom kao mjerom centralne tendencije i kvartilnim rasponom kao mjerom rasapa podataka. Ovi podaci analizirani su korištenjem odgovarajućih neparametrijskih testova. Nominalne kategoričke (nebrojčane) varijable (kao što su klasifikacijski kriteriji bolesti, spol ispitanika), opisani su brojem pojavljivanja (frekvencijom), odnosno svojim postotnim udjelom. Moguća povezanost kategoričkih nezavisnih varijabli određena je vrijednošću Pearson χ^2 testa ili Fisher egzaktnog dvosmjernog testa na kontingencijskim tablicama. Statistički značajna povezanost varijabli smatra se u slučaju da je dobivena razlika između opaženih i očekivanih frekvencija određena na razini statističke značajnosti $p < 0,05$.

Za usporedbu vrijednosti kontinuiranih numeričkih varijabli prema nominalnim dihotomnim kategoričkim varijablama koristili smo Studentov t-testom ili odgovarajući neparametrijski Mann-Whitney U-test. Usporedbe kontinuiranih numeričkih varijabli prema ordinalnim varijablama učinjene su testom analize varijanci (ANOVA test) ili odgovarajućim neparametrijskim Kruskal-Wallis testom. Za pojedinačne usporedbe među pojedinim kategorijama koristili smo odgovarajući post-hoc test. Kod svih navedenih testova razlike se smatraju statistički značajnim ako je razina statističke značajnosti određena testom postigla vrijednost $p < 0,05$.

Međusobne povezanosti numeričkih varijabli istražene su jednostrukom linearnom ili višestrukom linearnom (više prediktorskih varijabli) regresijskom analizom, koja daje kao rezultat koeficijent korelacije (r u jednostrukoj analizi ili odgovarajući β u višestrukoj analizi). Povezanosti (korelacije) ocjenjene su kao nepostojeće (trivijalne, vrlo slabe) za $r < 0,20$, slabe za $0,20 < r < 0,40$, dobre za $0,40 < r < 0,70$, te vrlo jake za $0,71 < r < 0,99$. Statistička značajnost povezanosti određena je postignutom razinom statističke značajnosti koeficijenta korelacije (značajne korelacije za $p < 0,05$).

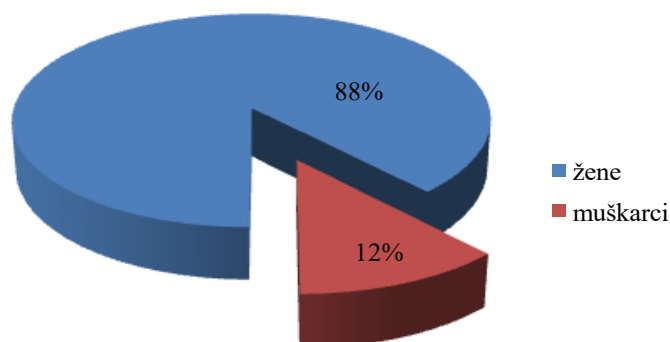
4. REZULTATI

4.1 Opće značajke bolesnika oboljelih od SLE-a

Od 110 bolesnika oboljelih od SLE-a, koji su obrađivani i liječeni pri polikliničkoj službi reumatološko-imunološke ambulante ili na Odjelu reumatologije i kliničke imunologije Klinike za internu medicinu KBC Rijeka zabilježili smo 97 žena (88%) i 13 muškaraca (12%) od 20-75 godine starosti (Tablica 6, Slika 1). Prosječna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze iznosila je 37 ± 14 godina starosti, pri čemu je u žena zabilježena statistički značajno niža dob nego u muškaraca (36 ± 13 g. vs. 46 ± 18 g., t-test, $p=0,017$). Prosječna starost bolesnika u trenutku provođenja istraživanja iznosila je 47 ± 14 godina. I u ovom slučaju, u žena je zabilježena statistički značajno niža dob nego u muškaraca (46 ± 14 g. vs. 56 ± 14 g., t-test, $p=0,020$). Prosječna duljina trajanja bolesti kod ispitivanih bolesnika iznosila je 10 ± 7 godina, bez značajne razlike među spolovima.

Tablica 6. Demografske značajke bolesnika u uzorku

Značajka	Srednja vrijednost $\pm$ Standardna devijacija	Medijan (q25- q75)	Raspon	p*
Dob pri postavljanju dijagnoze / god.	37 ± 14	37 (25-48)	11-74	0,017
Žene	36 ± 13	36 (25-46)	11-65	
Muškarci	46 ± 18	51 (26-54)	15-74	
Dob / god.	47 ± 14	47 (37-59)	20-75	0,020
Žene	46 ± 14	46 (36-58)	20-74	
Muškarci	56 ± 14	58 (43-64)	28-75	
Duljina trajanja bolesti / god.	10 ± 7	9 (5-13)	0-33	0,736
Žene	10 ± 7	9 (5-13)	0-33	
Muškarci	11 ± 8	9 (5-16)	1-28	
Spol, F/M, %	97/13	88% / 12%		
* usporedbe značajki t-testom				

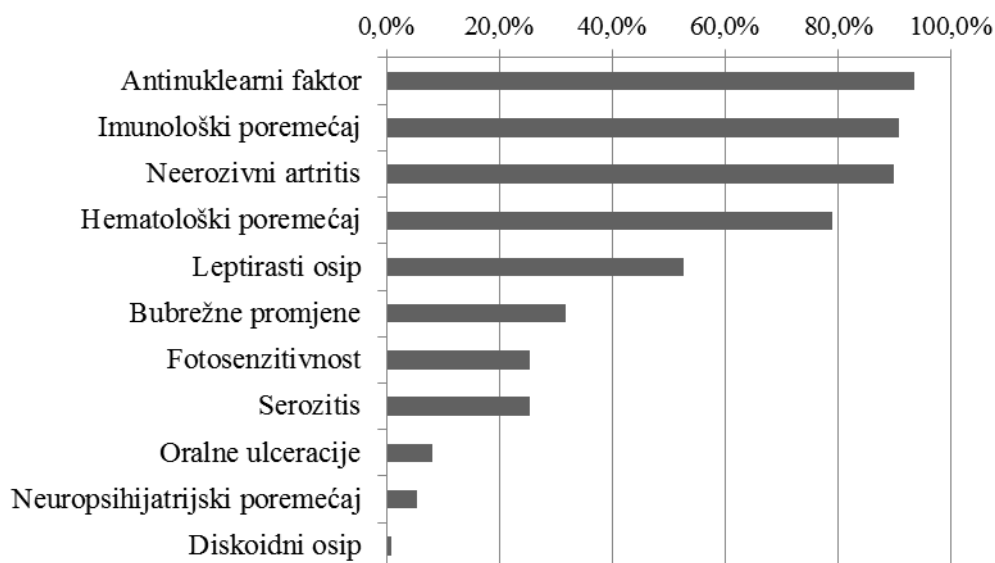


Slika 1. Spolna raspodjela bolesnika u uzorku

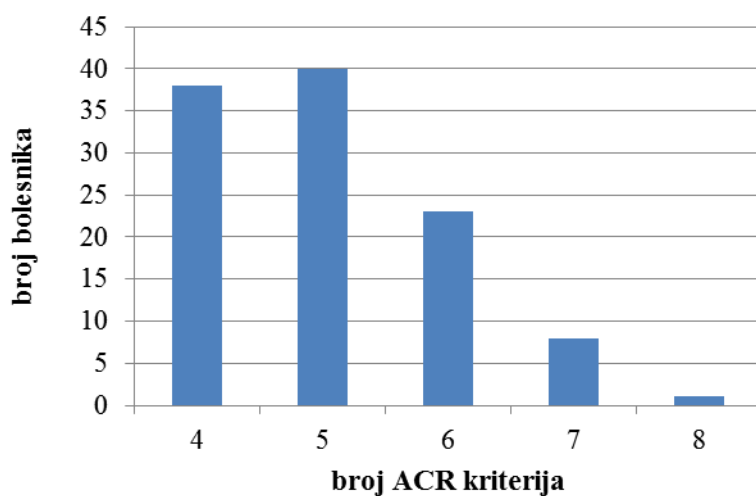
4.2. Ukupan broj i učestalost klasifikacijskih kriterija ACR-a

Prosječni ukupni broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u bolesnika u uzorku iznosio je 5 ± 1 . Minimalni ukupni broj zadovoljenih klasifikacijskih kriterija bio je 4 (uvjet za uključivanje u studiju), dok je maksimalni ukupni broj zadovoljenih kriterija u skupini iznosio 8. U vrijeme provođenja analize najzastupljeniji kriterij bio je pozitivan nalaz antinuklearnog faktora koji je bio prisutan u 103 (93,6%) bolesnika. Drugi najčešće zastupljen kriterij u skupini bio je imunološki poremećaj koji je detektiran u 100 (90,9%) bolesnika. Treći po učestalosti zabilježen je neerozivni artritis, u 99 (90%) bolesnika. Nadalje po učestalosti u skupini slijedili su: hematološki poremećaj - 87 (79,1%) bolesnika, leptirasti osip - 58 (52,7%) bolesnika, bubrežne promjene - 35 (31,8%) bolesnika, fotosenzitivnost i serozitis - oba kriterija zadovoljena u jednakom broju od 28 (25,5%) bolesnika, oralne ulceracije - 9 (8,2%) bolesnika, neuropsihijatrijski poremećaj - 6 (5,5%) bolesnika i diskoidni osip - 1 (0,9%) bolesnik (Slika 2).

Također je učinjena i analiza ukupnog broja zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u skupini. 5 ACR kriterija imalo je zadovoljeno 40 (36,4%) bolesnika. Nadalje su po učestalosti u skupini slijedili: 4 ACR kriterija - 38 (34,5%) bolesnika, 6 ACR kriterija - 23 (20,9 %), 7 ACR kriterija - 8 (7,3%), 8 ACR kriterija - 1 (0,9%) bolesnik (Slika 3).



Slika 2. Grafički prikaz učestalosti klasifikacijskih kriterija za SLE prema ACR-u



Slika 3. Raspodjela bolesnika prema broju ACR kriterija

Prilikom analize ACR klasifikacijskih kriterija izdvojeni su srodni kriteriji te su zasebno grupirani u skupinu kožno-sluzničkih (leptirasti osip, diskoidni osip, fotosenzitivnost, oralne ulceracije) i imunoloških kriterija (imunološki poremećaj, pozitivan nalaz ANA-a) (Tablica 7, Slika 4). U vrijeme provođenja analize kožno-sluznički kriteriji (barem jedan od kriterija) bili

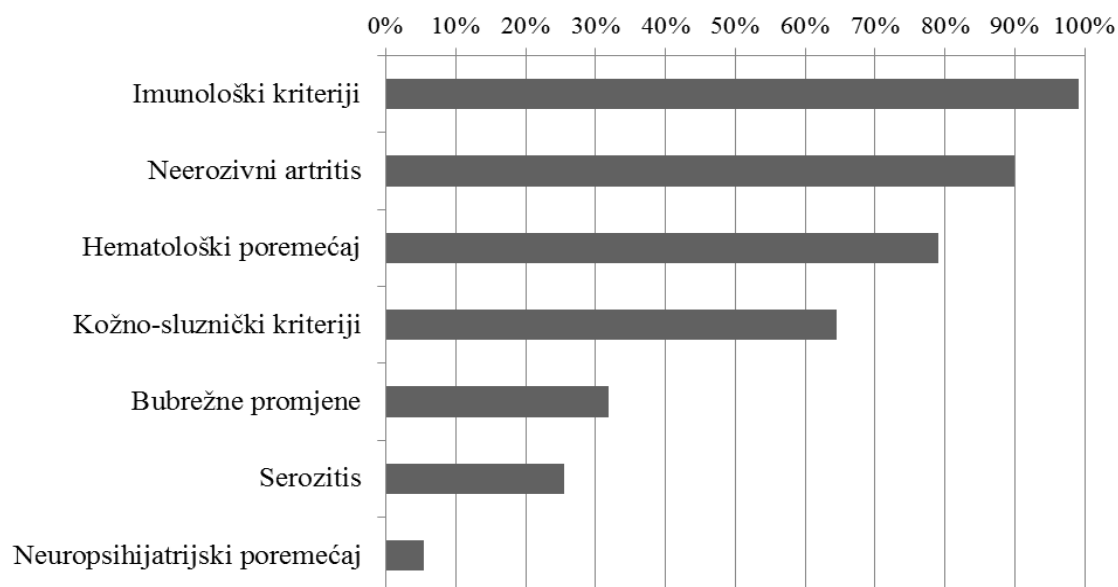
su zadovoljeni u 71/110 (64,5%) bolesnika, od toga u 66/97 (68,0%) žena i u 5/13 (38,5%) muškaraca. Imunološki kriteriji (barem jedan od kriterija) bili su zadovoljeni u 109/110 (99,1%) bolesnika, od toga u 96/97 (99,0%) žena i u 13/13 (100%) muškaraca.

Analizirajući ukupan broj zadovoljenih kožno-sluzničkih kriterija, najviše je bolesnika imalo zadovoljen 1 kožno-sluznički kriterij - 47 (42,7%). 2 kožno-sluznička kriterija imalo je zadovoljeno 23 (20,9%) bolesnika, dok su 3 kožno-sluznička kriterija bila zadovoljena u 1 (0,9%) bolesnika. Analizirajući ukupan broj zadovoljenih imunoloških kriterija, najviše je bolesnika imalo zadovoljeno 2 imunološka kriterija - 94 (85,5%). 1 imunološki kriterij bio je zadovoljen u 15 (13,6%) bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7. Učestalost srodnih klasifikacijskih kriterija ACR-a (grupirani su kožno-sluznički i imunološki kriterij)

Broj kožno-sluzničkih kriterija	Broj bolesnika (N)	Udio u skupini	SPOL	
			Žene	Muškarci
0	39	35,5%	31 (79,5%)	8 (20,5%)
1	47	42,7%	45 (95,8%)	2 (4,2%)
2	23	20,9%	20 (87,0%)	3 (13,0%)
3	1	0,9%	1 (100%)	0 (0%)

Broj imunoloških kriterija	Broj bolesnika (N)	Udio u skupini	SPOL	
			Žene	Muškarci
0	1	0,9%	1	0
1	15	13,6%	15	0
2	94	85,5%	81	13



Slika 4. Grafički prikaz učestalosti pojedinačnih i grupiranih srodnih (kožno-sluznički i imunološki kriterij) klasifikacijskih kriterija ACR-a

Učestalost pojedinačnih i grupiranih srodnih klasifikacijskih kriterija ACR-a dodatno je analizirana prema spolu (Tablica 8). Prema podacima iz Tablice 8., statistički značajno odstupanje prema spolnoj raspodjeli detektirano je za skupinu kožno-sluzničkih kriterija i za neerozivni artritis. Učestalost kožno sluzničkih kriterija (68% žena vs. 38,5% muškaraca, $p=0,037$) kao i neerozivnog artritisa (92,8% žena vs. 69,2% muškaraca, $p=0,008$) statistički je značajno viša u žena u odnosu na muškarce. U ostalim ACR kriterijima nije zabilježeno statistički značajno odstupanje prema spolnoj raspodjeli.

Tablica 8. Raspodjela učestalosti pojedinačnih i grupiranih srodnih klasifikacijskih kriterija ACR-a prema spolu

Skupina ACR klasifikacijskih kriterija	Broj bolesnika (N)	Udio u skupini	SPOL		p
			Žene	Muškarci	
Imunološki kriteriji	109	99,1%	96 (99,0%)	13 (100%)	0,717
Neerozivni artritis	99	90,0%	90 (92,8%)	9 (69,2%)	0,008
Hematološki poremećaj	87	79,1%	79 (81,4%)	8 (61,5%)	0,098
Kožno-sluznički kriteriji	71	64,5%	66 (68,0%)	5 (38,5%)	0,037
Bubrežne promjene	35	31,8%	29 (29,9%)	6 (46,2%)	0,239
Serozitis	28	25,5%	23 (23,7%)	5 (38,5%)	0,250
Neuropsihijatrijski poremećaj	6	5,5%	5 (5,2%)	1 (7,7%)	0,710

4.2.1. Učestalost pojedinih podkriterija ACR-a (kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti)

Detaljnijom i podrobnijom analizom ACR klasifikacijskih kriterija utvrdili smo učestalost pojedinih podkriterija unutar zadovoljenog klasifikacijskog kriterija ACR-a. Tako je zasebno analiziran kriterij serozitis (perikarditis, pleuritis), bubrežne promjene (proteinurija > 500 mg/24 h urinu ili 3+, eritrocitni cilindri), neuropsihijatrijski poremećaj (psihoza, epilepsija tipa grand mal), hematološki poremećaj (hemolitička anemija, leukopenija, limfopenija, trombocitopenija) i imunološki poremećaj (anti-dsDNA, anti-Sm, antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans). Bitno je naglasiti da je za prihvatanje pojedinog kriterija ACR-a dovoljno da bolesnik ima zadovoljen samo jedan podkriterij, ali isto tako može imati zadovoljeno i više podkriterija unutar svakog klasifikacijskog kriterija ACR-a. Serozitis je kao klasifikacijski kriterij bio zabilježen u 28 bolesnika, od čega je perikarditis preboljelo 14 (36,8%) bolesnika, a pleuritis 24 (63,2%) bolesnika. Bubrežne promjene bile su prisutne u 35 bolesnika, od čega je proteinurija veća od 500 mg/24 h urinu ili 3+ zabilježena u 31 (58,5%), a prisutnost eritrocitnih cilindara u 22 (41,5%) bolesnika. Afekciju CNS-a imalo je 6 bolesnika, od toga je 5 bolesnika (83,3%) preboljelo epilepsiju dok je 1 bolesnik (16,7%) imao dijagnosticiranu psihozu. Hematološki poremećaj bio je zabilježen

u 87 bolesnika, od čega je 78 (51,0%) imalo pojavu limfopenije, 55 (35,9%) leukopenije, 14 (9,2%) trombocitopenije, dok je hemolitička anemija detektirana u 6 (3,9%) bolesnika. Imunološki poremećaj kao ACR kriterij bio je prisutan u 100 (90,9%) bolesnika. Najčešći imunološki poremećaj bio je pozitivan titar anti-dsDNA, koji je verificiran u 93 (58,1%) bolesnika, a potom su po učestalosti slijedili: pozitivan titar anti-Sm protutijela u 24 (15,0%) bolesnika, prisutnost antikardiolipinskih protutijela u 22 (13,8%) bolesnika i prisutnost lupus antikoagulansa u 21 (13,1%) bolesnika (Tablica 9).

Tablica 9. Učestalost pojedinih podkriterija ACR-a – kliničkih i laboratorijskih manifestacija bolesti

Kriterij	Podkriterij	Broj bolesnika (N)	Udio u kriteriju	Udio u skupini
Serozitis	Perikarditis	14	36,8%	12,7%
	Pleuritis	24	63,2%	21,8%
Bubrežne promjene	Proteinurija veća od 500 mg/24 h urinu ili 3+	31	58,5%	28,2%
	Eritrocitni cilindri	22	41,5%	20,0%
Neuropsihijatrijski poremećaj	Psihoza	1	16,7%	0,9%
	Epileptički napadaj	5	83,3%	4,5%
Hematološki poremećaj	Hemolitička anemija	6	3,9%	5,5%
	Smanjeni broj leukocita	55	35,9%	50,0%
	Smanjeni broj limfocita	78	51,0%	70,9%
	Smanjeni broj trombocita	14	9,2%	12,7%
Imunološki poremećaj	Porast anti-dsDNA	93	58,1%	84,5%
	Anti-Sm	24	15,0%	21,8%
	Prisutnost antikardiolipinskih protutijela	22	13,8%	20,0%
	Prisutnost lupus antikoagulansa	21	13,1%	19,1%

4.3. Procjena aktivnosti i težine bolesti

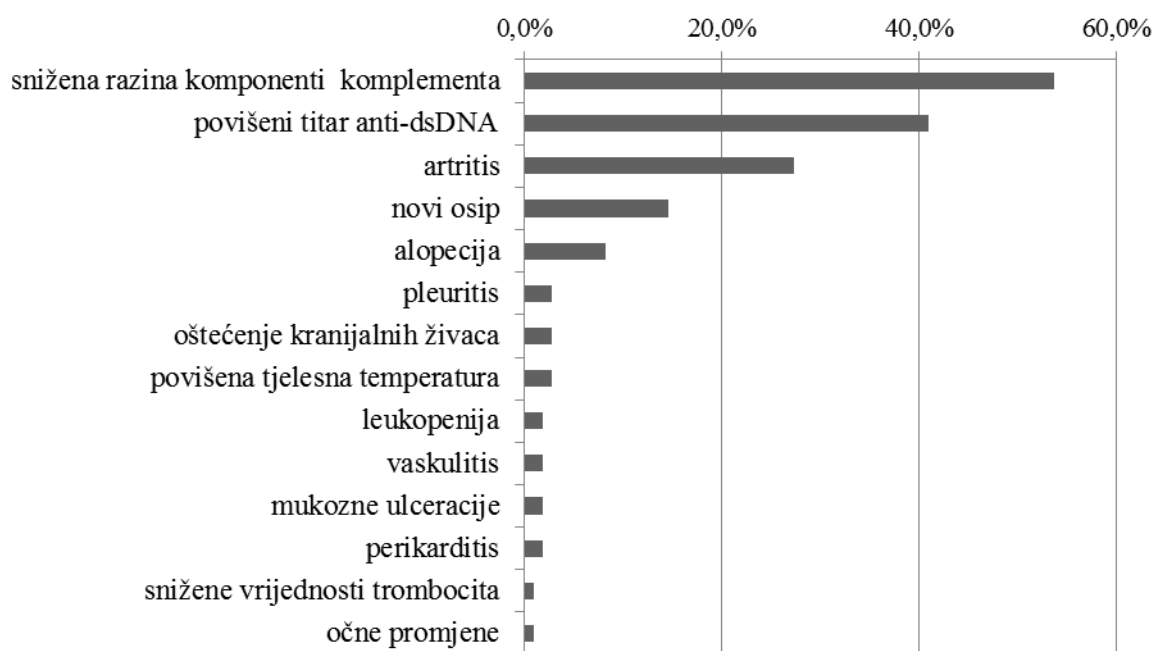
Od 110 bolesnika uključenih u istraživanje, u 36 (33%) bolesnika detektirana je aktivna bolest odnosno SELENA SLEDAI skor ≥ 6 . U 74 (67%) ispitanika bolest nije bila aktivna. Srednja vrijednost SELENA SLEDAI skora iznosila je 4 (SD=4). Srednja vrijednost SELENA SLEDAI skora u bolesnika s aktivnom bolesti iznosila je 9 (SD=3). Medijan SELENA SLEDAI skora iznosio je 2, s kvartilnim rasponom 0-7 (ukupni raspon 0-16). Medijan SELENA SLEDAI skora u bolesnika s aktivnom bolesti iznosio je 8, s kvartilnim rasponom 7-10 (ukupni raspon 6-16). Srednja vrijednost broja pojedinačnih SELENA SLEDAI obilježja iznosila je 2 (SD=1), medijan je iznosio 1, s kvartilnim rasponom 1-3 (ukupni raspon 0-6). Srednja vrijednost SLICC/ACR indeksa oštećenja iznosila je 2 (SD=2), medijan je bio 2, s kvartilnim rasponom 0-3 (ukupni raspon 0-10) (Tablica 10).

Tablica 10. Osnovni podaci o aktivnosti i težini bolesti

Parametar	Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan	Kvartilni raspon	Raspon
SELENA SLEDAI skor	4	4	2	0-7	0-16
SELENA SLEDAI skor ≥ 6	9	3	8	7-10	6-16
Broj SELENA SLEDAI obilježja	2	1	1	1-3	0-6
SLICC/ACR indeks oštećenja	2	2	2	0-3	0-10

4.3.1. Analiza pojedinih obilježja indeksa aktivnosti bolesti

Analiza pojedinih obilježja SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti pokazala je najčešću prisutnost snižene razine komponenti komplementa, koja je detektirana u 59 (53,6%) bolesnika. Drugo najčešće zastupljeno obilježje bilo je prisutnost povišenog titra anti-dsDNA protutijela koje je verificirano u 45 (40,9%) bolesnika. Slijedila je pojava artritisa u 30 (27,3%), novog osipa u 16 (14,5%) i alopecije u 9 (8,2%) bolesnika. Potom je zabilježena jednaka učestalost nalaza pleuritisa, oštećenja kranijalnih živaca i povišene tjelesne temperature u 3 (2,7%) bolesnika kao i leukopenije, vaskulitisa, mukoznih ulceracija i perikarditisa u 2 (1,8%) bolesnika. Najmanja je bila zastupljenost obilježja trombocitopenije i očnih promjena koja su detektirana u 1 (0,9%) bolesnika (Slika 5).



Slika 5. Grafički prikaz učestalosti pojedinih SELENA SLEDAI obilježja aktivnosti bolesti

Vrijednost SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti (skor ≥ 6 i skor < 6) analizirana je prema spolu. Rezultati nisu pokazali značajno odstupanje u vrijednosti SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti prema spolu (Fisherov egzaktni test, $p=0,326$) (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela grupiranih vrijednosti SELENA SLEDAI skora (skor ≥ 6 i skor < 6) prema spolu

SELENA SLEDAI skor	Žene		Muškarci		p
	Broj (N)	Udio	Broj (N)	Udio	
< 6 neaktivna SLE	64	86%	10	14%	0,326
≥ 6 aktivna SLE	33	92%	3	8%	
Ukupno	97		13		

Analiza broja zadovoljenih SELENA SLEDAI obilježja po bolesniku pokazala je najučestaliji nalaz prisutnosti zadovoljenog samo jednog obilježja po bolesniku u 38 (35%) bolesnika. Potom slijedi prisutnost tri zadovoljena obilježja po bolesniku u 19 (17,3%) bolesnika i dva zadovoljena obilježja po bolesniku u 13 (11,8%) bolesnika. Veći broj SELENA SLEDAI obilježja po bolesniku (4 i više) je rijetko zabilježen. Tako je pojava 4 SELENA SLEDAI obilježja po bolesniku zabilježena u 9 (8,2%) bolesnika, 5 SELENA SLEDAI obilježja u 3 (2,7%) bolesnika i 6 SELENA SLEDAI obilježja u tek 1 (0,9%) bolesnika. Važno je istaknuti kako 27 (25%) bolesnika nije imalo prisutno niti jedno SELENA SLEDAI obilježje (Tablica 12). Analiza broja zadovoljenih SELENA SLEDAI obilježja aktivnosti bolesti prema spolu zabilježila je u žena prisutnost većeg broja SELENA SLEDAI obilježja aktivnosti bolesti, međutim bez statistički značajne razlike (Pearsonov χ^2 test, $\chi^2=2,76$, $df=6$, $p=0,837$) (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela broja SELENA SLEDAI obilježja u uzorku bolesnika s analizom prema spolu

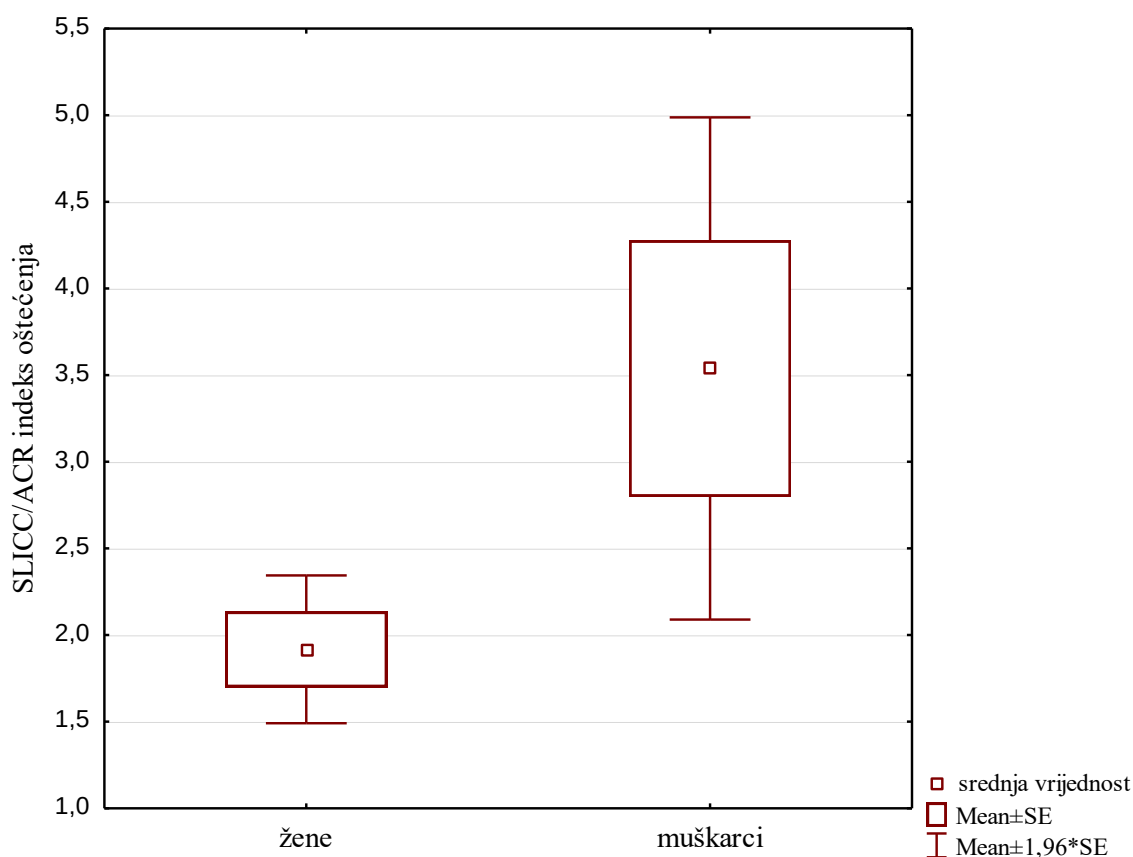
Broj SELENA SLEDAI obilježja po bolesniku	Žene		Muškarci		Ukupno	
	Broj (N)	Udio	Broj (N)	Udio	Broj (N)	Udio u uzorku
Nijedno	23	85%	4	15%	27	25%
1 SELENA SLEDAI obilježje	33	87%	5	13%	38	35%
2 SELENA SLEDAI obilježja	12	92%	1	8%	13	11,8%
3 SELENA SLEDAI obilježja	18	95%	1	5%	19	17,3%
4 SELENA SLEDAI obilježja	7	78%	2	22%	9	8,2%
5 SELENA SLEDAI obilježja	3	100%	0	0%	3	2,7%
6 SELENA SLEDAI obilježja	1	100%	0	0%	1	0,9%

4.3.2. Analiza pojedinih obilježja indeksa oštećenja

U ispitivanoj skupini bolesnika analizirana je vrijednost SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu. Zabilježena je statistički značajna razlika, pri čemu je indeks oštećenja organa u muškaraca značajno viši u odnosu na žene (Mann-Whitney U-test, $z=-2,35$, $p=0,017$) (Tablica 13, Slika 6).

Tablica 13. Vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu bolesnika

		Srednja vrijednost	Standardna devijacija	Medijan	q25-q75	p
SLICC/ACR	Žene	1,9	2,1	2	0-3	0,017
indeks oštećenja	Muškarci	3,5	2,6	4	2-4	



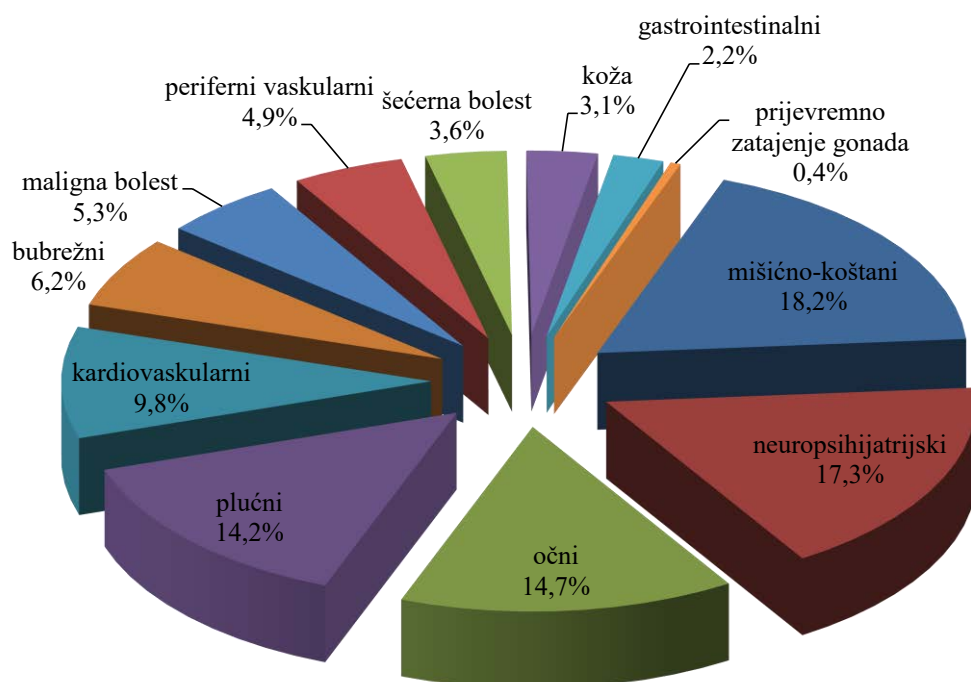
Slika 6. Bow-Whisker grafikon za usporedbu SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu

Analiza pojedinih vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu bolesnika ponovno je pokazala da žene imaju statistički značajno viši udio u nižim vrijednostima SLICC/ACR indeksa oštećenja, za razliku od muškaraca koji su zastupljeniji s višim vrijednostima SLICC/ACR indeksa oštećenja (Tablica 14).

Tablica 14. Učestalost pojedinih vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu bolesnika

SLICC/ACR indeks oštećenja	Žene		Muškarci	
	Broj (N)	Udio	Broj (N)	Udio
0	36	95%	2	5%
1	12	92%	1	8%
2	19	95%	1	5%
3	11	85%	2	15%
4	8	67%	4	33%
5	4	80%	1	20%
6	3	75%	1	25%
7	1	100%	0	0%
8	1	100%	0	0%
9	2	100%	0	0%
10	0	0%	1	100%

U promatranoj skupini bolesnika, analizirana je raspodjela pojedinačnih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja prema organskim sustavima. Tako je dobivena najveća zastupljenost obilježja mišićno-koštanog u 41 (18,2%) i neuropsihijatrijskog sustava u 39 (17,3%) bolesnika. Potom je uslijedila zastupljenost obilježja očnog sustava u 33 (14,7%), plućnog u 32 (14,2%), kardiovaskularnog u 22 (9,8%), bubrežnog u 14 (6,2%), maligne bolesti u 12 (5,3%), perifernog vaskularnog u 11 (4,9%), šećerne bolesti u 8 (3,6%), kožnog u 7 (3,1%), gastrointestinalnog u 5 (2,2%) bolesnika. Zabilježili smo najmanju učestalost prijevremenog zatajenja gonada u 1 (0,4%) bolesnika (Slika 7).



Slika 7. Raspodjela pojedinačnih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja prema organskim sustavima

U promatranoj skupini bolesnika analizirana je učestalost pojedinačnih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja. Dobivena je najučestalija pojavnost osteoporoze s frakturom ili prijelomom kralješka i kranijalne ili periferne neuropatije, koje su obje detektirane u

jednakom broju od 24 (22%) bolesnika. Treće najčešće zastupljeno obilježje bilo je pojava katarakte koja je detektirana u 23 (21%) bolesnika. Potom je po učestalosti uslijedila pojava pleuralne fibroze (14 bolesnika, 13%) i malignoma (13 bolesnika, 12%). Dodatnom analizom bolesnika s malignom bolesti zabilježili smo 3 karcinoma vrata maternice, 2 karcinoma dojke, 1 adenokarcinom endometrija maternice, 1 melanom, 1 bazaliom, 1 adenokarcinom bubrega, 1 planocelularni karcinom pluća, 1 mijeloproliferativna bolest, 1 Hürtleov tumor štitnjače i 1 sekundarna novotvorina mozga. Nakon malignoma zabilježena je prisutnost slijedećih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja: plućna fibroza (12 bolesnika, 11%), mišićna atrofija ili slabost i promjene na retini ili atrofija optičkog živca (10 bolesnika, 9%), pojava šećerne bolesti (8 bolesnika, 7%) i proteinurije ≥ 3.5 gm/24 satnom urinu (7 bolesnika, 6%). Pojava kardiomiopatije, bolesti srčanih zalistaka, oštećenja kognitivnih funkcija i angine pektoris detektirana je u 6 (5%) bolesnika. Deformirajući ili erozivni artritis, cerebrovaskularni događaj, kao i procjenjena ili određena brzina GF $< 50\%$ u 5 (5%) bolesnika. U 4 (4%) bolesnika zabilježena je pojava slijedećih obilježja indeksa oštećenja organa: venska tromboza s oteklinom, ulceracijom ili venskom stazom, infarkt ili resekcija crijeva ispod dvanaesnika, slezene, jetre ili žučnog mjehura, kožne ulceracije, plućna hipertenzija i manji gubitak tkiva. Potom je utvrđena jednaka učestalost klaudikacija u trajanju od šest mjeseci, epileptičkih napadaja koji zahtijevaju terapiju u trajanju od šest mjeseci, ožiljne kronične alopecije i infarkta miokarda u 3 bolesnika (3%). Pojava plućnog infarkta i terminalne faze bubrežne bolesti detektirana je u 2 bolesnika, odnosno (2%). Najrjeđe su po učestalosti bile zastupljene manifestacije: prijevremeno zatajenje gonada, perikarditis u trajanju od šest mjeseci ili perikardiektomija, transversalni mijelitis, avaskularna nekroza, osteomijelitis, suženja ili operacija gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava čija je prisutnost utvrđena u 1 (1%) bolesnika (Tablica 15). U 38 (35%) bolesnika nije utvrđena prisutnost niti jednog obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja organa.

Tablica 15. Učestalost pojedinih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja

SLICC/ACR obilježja oštećenja organa	Broj (N)	Udio
Nijedno	38	35%
Osteoporoza s frakturom ili prijelomom kralješka	24	22%
Kranijalna ili periferna neuropatija	24	22%
Pojava katarakte ikada	23	21%
Pleuralna fibroza	14	13%
Maligna bolest	13	12%
Plućna fibroza	12	11%
Mišićna atrofija ili slabost	10	9%
Promjene na retini ili atrofija optičkog živca	10	9%
Šećerna bolest	8	7%
Proteinurija ≥ 3.5 gm/24 satnom urinu	7	6%
Kardiomiopatija	6	5%
Bolest srčanih zalistaka	6	5%
Oštećenja kognitivnih funkcija	6	5%
Angina pectoris ili aortokoronarno premoštenje	6	5%
Deformirajući ili erozivni artritis	5	5%
Cerebrovaskularni događaj ikada	5	5%
Procjenjena ili određena brzina GF < 50%	5	5%
Venska tromboza s oteklinom, ulceracijom ili venskom stazom	4	4%
Infarkt ili resekcija crijeva ispod dvanaesnika, slezene, jetre ili žučnog mjehura ikada, iz bilo kojeg razloga	4	4%
Kožne ulceracije	4	4%
Plućna hipertenzija	4	4%
Manji gubitak tkiva	4	4%
Klaudikacije u trajanju od šest mjeseci	3	3%
Epileptički napadaji koji zahtjevaju terapiju u trajanju od šest mjeseci	3	3%
Ožiljna kronična alopecija	3	3%
Infarkt miokarda ikada	3	3%
Infarkt pluća	2	2%
Terminalna faza bubrežne bolesti	2	2%
Prijevremeno zatajenje gonada	1	1%
Perikarditis u trajanju od šest mjeseci ili perikardiektomija	1	1%
Transverzalni mijelitis	1	1%
Avaskularna nekroza	1	1%
Osteomijelitis	1	1%
Suženja ili operacija gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava ikada	1	1%

4.4. Povezanosti broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija i duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja

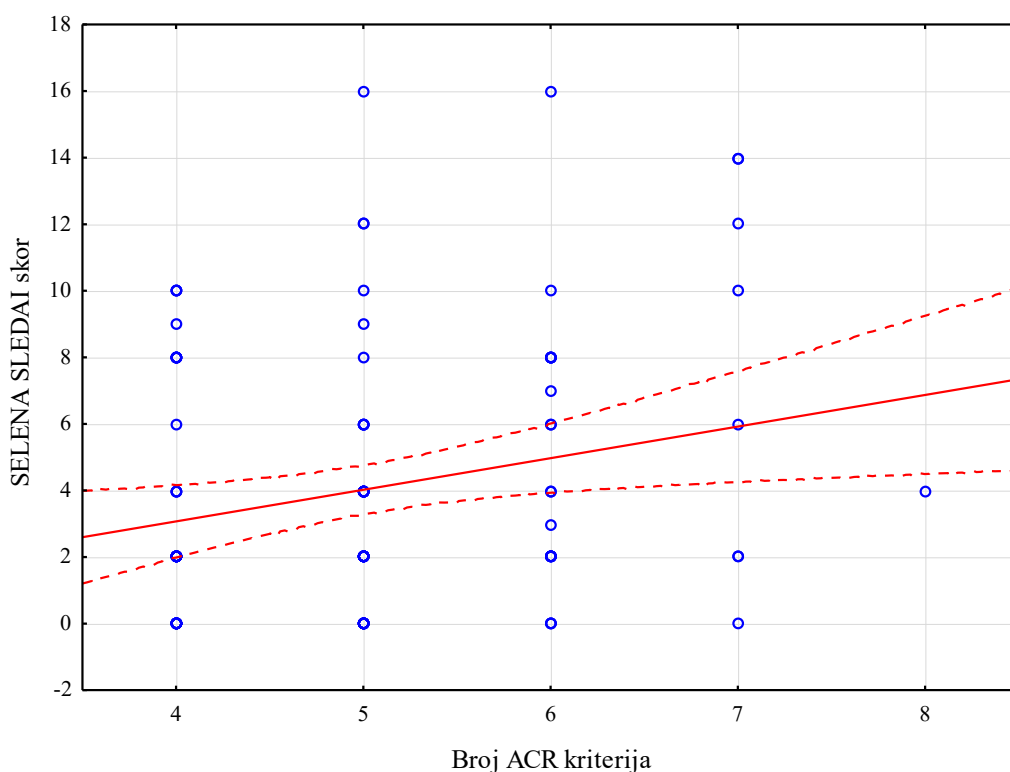
U promatranoj skupini bolesnika učinjena je analiza povezanosti između broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija i indeksa aktivnosti bolesti kao i između broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija i indeksa oštećenja. Također je analizirana povezanost između duljine trajanja bolesti i indeksa aktivnosti bolesti, odnosno duljine trajanja bolesti i indeksa oštećenja.

4.4.1. Povezanosti broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja

U promatranoj skupini bolesnika analizirana je povezanost broja postojećih ACR klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja. Dobivena je slaba pozitivna povezanost između broja klasifikacijskih kriterija i SELENA SLEDAI skora ($r=0,23$, $r^2=0,05$), kao i broja klasifikacijskih kriterija i SELENA SLEDAI obilježja ($r=0,25$, $r^2=0,06$) (Tablica 16, Slika 8). Utvrđena je očekivano jaka i pozitivna povezanost SELENA SLEDAI skora i broja SELENA SLEDAI obilježja ($r=0,94$, $r^2=0,89$). Nije detektirana povezanost između broja ACR klasifikacijskih kriterija i SLICC/ACR indeksa oštećenja ($r=0,00$) (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost broja ACR klasifikacijskih kriterija s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI skor) i indeksom oštećenja (SLICC/ACR indeks oštećenja). Dani su koeficijenti korelacije i njihova pripadajuća razina statističke značajnosti

	SELENA SLEDAI skor		Broj SELENA SLEDAI obilježja		SLICC/ACR indeks oštećenja	
	r	p	r	p	r	p
Broj ACR kriterija	0,23	0,016	0,25	0,009	0,00	0,998
SELENA SLEDAI skor			0,94	<0,001	-0,04	0,631
Broj SELENA SLEDAI obilježja					-0,07	0,477



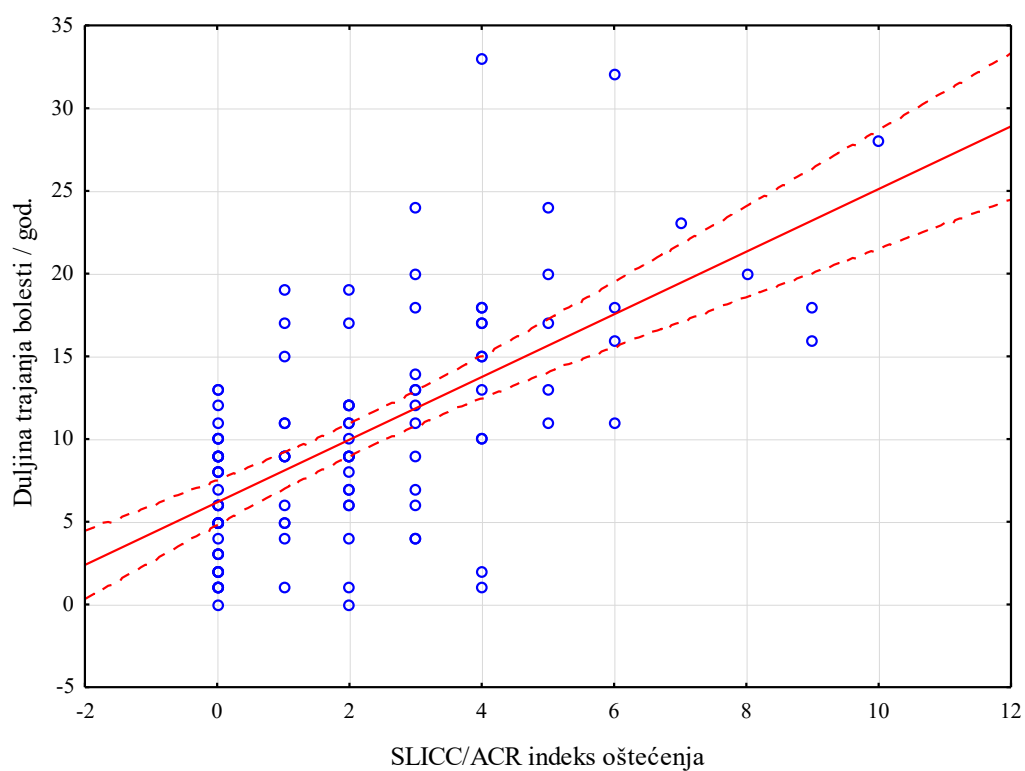
Slika 8. Povezanost broja ACR klasifikacijskih kriterija i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Ucrtan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

4.4.2. Povezanost duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja

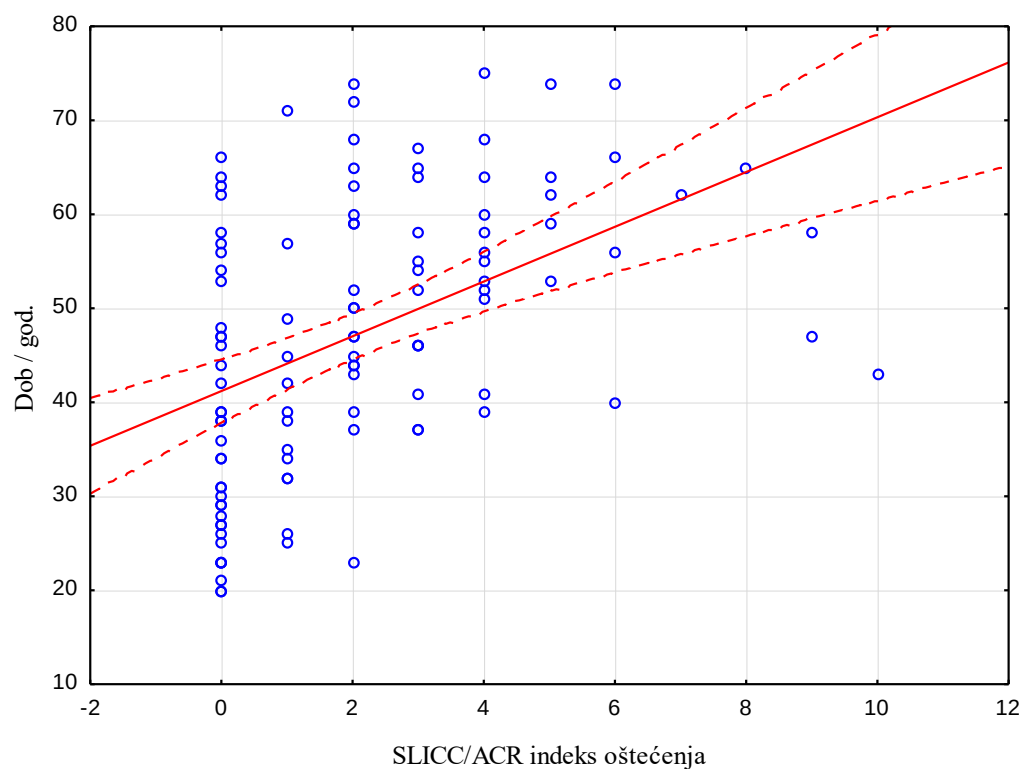
U promatranoj skupini bolesnika učinjena je analiza povezanosti duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja. Utvrđena je dobra i pozitivna povezanost SLICC/ACR indeksa oštećenja i duljine trajanja bolesti ($r=0,63$, $r^2=0,40$) (Tablica 17, Slika 9). Također je dobivena dobra i pozitivna povezanost SLICC/ACR indeksa oštećenja i dobi bolesnika ($r=0,48$, $r^2=0,23$) (Tablica 17, Slika 10). Ova potonja povezanost dijelom prizlazi iz povezanosti dobi bolesnika i duljine trajanja bolesti ($r=0,31$, $p=0,001$). Nije dobiveno postojanje povezanosti između duljine trajanja bolesti i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti (Tablica 17).

Tablica 17. Povezanosti duljine trajanja bolesti s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja. Dani su koeficijenti korelacije i njihova pripadajuća razina statističke značajnosti

Deskriptor SLE	Dob bolesnika		Trajanje bolesti	
	r	p	r	p
Broj ACR kriterija	-0,19	0,259	0,16	0,355
SELENA SLEDAI skor	0,17	0,314	-0,27	0,172
SELENA SLEDAI skor (kod aktivne bolesti)	0,17	0,314	-0,28	0,101
Broj SELENA SLEDAI obilježja	0,04	0,782	-0,12	0,498
SLICC/ACR indeks oštećenja	0,48	0,003	0,63	<0,001



Slika 9. Povezanost SLICC/ACR indeksa oštećenja i duljine trajanja bolesti. Ucrtan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti



Slika 10. Povezanost SLICC/ACR indeksa oštećenja i dobi bolesnika. Ucertan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

4.5. Prisutnost bubrežne bolesti

U promatranoj skupini bolesnika analizirana je prisutnost bubrežne bolesti (Tablica 18). Dobiveni rezultati pokazali su veći udio muškaraca koji imaju bubrežnu bolest od njihovog udjela u uzorku, međutim bez statistički značajne razlike (Fisherov egzakti test, $p=0,171$).

Tablica 18. Prisutnost bubrežne bolesti u skupini bolesnika u vrijeme provođenja istraživanja

Bubrežna bolest	Ukupan broj	Žene		Muškarci		p
		Broj (N)	Udio	Broj (N)	Udio	
Ne	76	69	91%	7	9%	0,171
Da	34	28	82%	6	18%	
Ukupno	110	97		13		

4.6. Povezanost pojedinih deskriptora bolesti sa spolom

Povezanost pojedinih deskriptora bolesti sa spolom učinjena je logističkom regresijom (Tablica 19).

Tablica 19. Parametri logističke regresije za ispitivanje povezanosti deskriptora bolesti sa spolom bolesnika

Deskriptor SLE	Spol bolesnika	
	beta	p
Broj ACR kriterija	-0,77	0,438
SELENA SLEDAI skor	-1,97	0,898
SELENA SLEDAI skor (kod aktivne bolesti)	-4,73	0,225
Broj SELENA SLEDAI obilježja	-1,80	0,525
SLICC/ACR indeks oštećenja	-2,71	0,023

Zaključak, koji je već dobiven analizom vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja prema spolu, sada je potvrđen i logističkom regresijom. Spol je kao varijabla značajno povezana sa SLICC/ACR indeksom oštećenja ($p=0,023$). Osobe muškog spola pokazuju značajno veće vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja. Ostali parametri bolesti nisu pokazali povezanost sa spolom bolesnika.

4.7. Određivanje laboratorijskih i imunoloških parametara

U promatranoj skupini bolesnika određene su vrijednosti slijedećih laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti: C₃, C₄ komponente komplementa, CRP-a, anti-dsDNA (Tablica 20).

Tablica 20. Vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti (C₃, C₄, CRP, anti-dsDNA)

Parametar		Broj(N)	Srednja vrijednost ± Standardna devijacija	Medijan (q25- q75)	Raspon
C ₃ / mg/L	Uredan	51	1,06 ± 0,13	1,04 (0,94-1,15)	0,90-1,39
	Snižen	59	0,73 ± 0,11	0,74 (0,68-0,81)	0,45-0,89
	Svi	110	0,88 ± 0,20	0,87 (0,74-1,00)	0,45-1,39
C ₄ / mg/L	Uredan	91	0,22±0,09	0,20 (0,16-0,25)	0,10-0,66
	Snižen	19	0,06 ± 0,03	0,07 (0,04-0,09)	0,00-0,09
	Svi	110	0,19 ± 0,10	0,19 (0,12-0,24)	0,00-0,66
CRP / mg/L	Uredan	78	1,85 ± 1,25	1,50 (0,8-2,8)	0,20-5,00
	Povišen	32	14,28 ± 15,0	9,6 (7,50-13,20)	5,72-72,5
	Svi	110	5,47 ± 9,88	2,60 (1,00-6,41)	0,20-72,5
Anti-dsDNA/ U/L	Uredan	65			
	Povišen	45	442 ± 322	374 (196-627)	111-1625

Vrijednosti anti-dsDNA protutijela analizirane su i kroz kategorizirane varijable (uredna, povišena, dvostruko povišena) vrijednost. Uredna vrijednost anti-dsDNA protutijela detektirana je u 65 (59%), povišena u 15 (14%) i dvostruko povišena u 30 (27%) bolesnika.

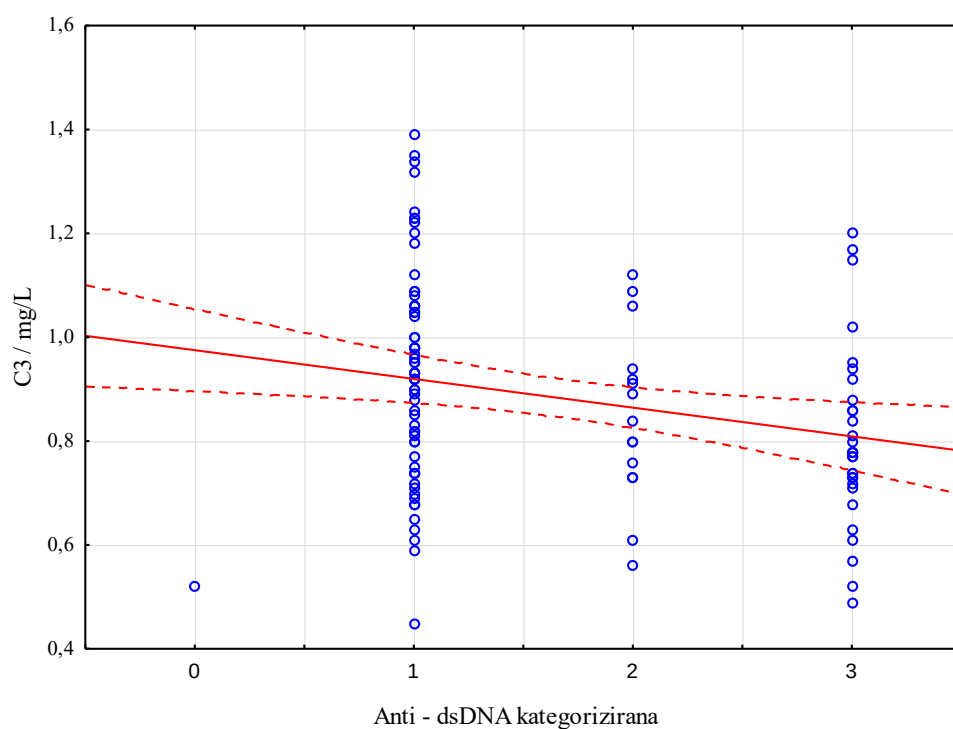
4.7.1. Međusobna povezanost laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti

U promatranoj skupini bolesnika zabilježena je dobra međusobna povezanost vrijednosti C₃ i C₄ komponente komplementa ($r=0,45$, $r^2=0,20$) (Tablica 21). Detektirane su slabe negativne povezanosti između C₃ i C₄ komponente komplementa i kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA ($r= -0,24$, $r= -0,28$) (Tablica 21, Slika 11, Slika 12). Također je uočena manje

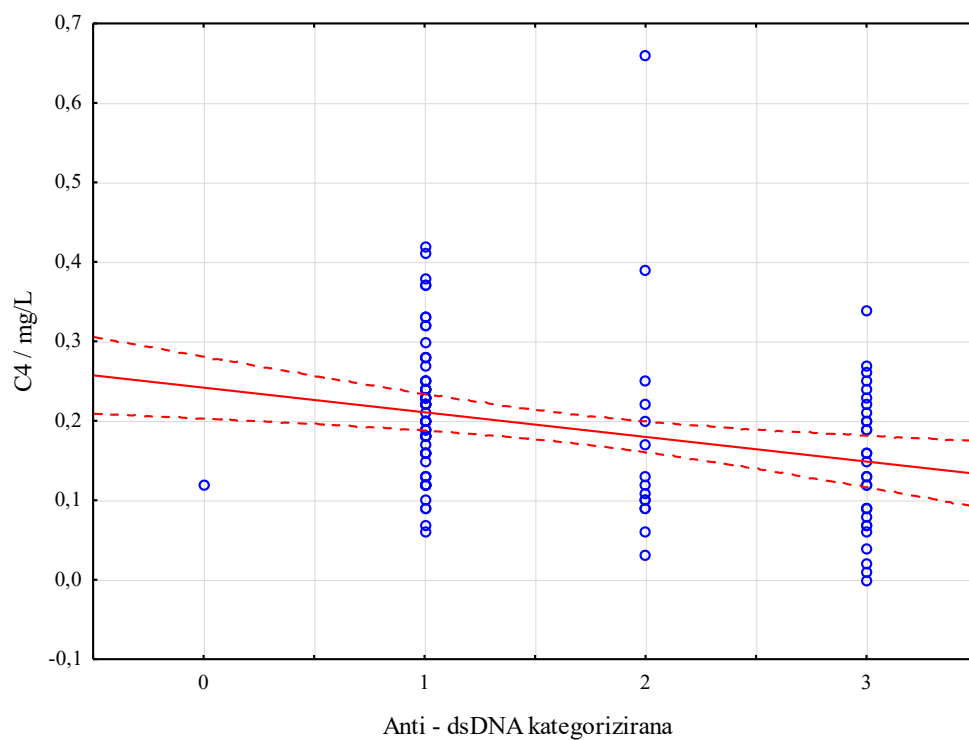
jaka, ali postojeća povezanost vrijednosti CRP-a i anti-dsDNA ($r=0,30$, $r^2=0,09$) (Tablica 21, Slika 13).

Tablica 21. Međusobna povezanost vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara

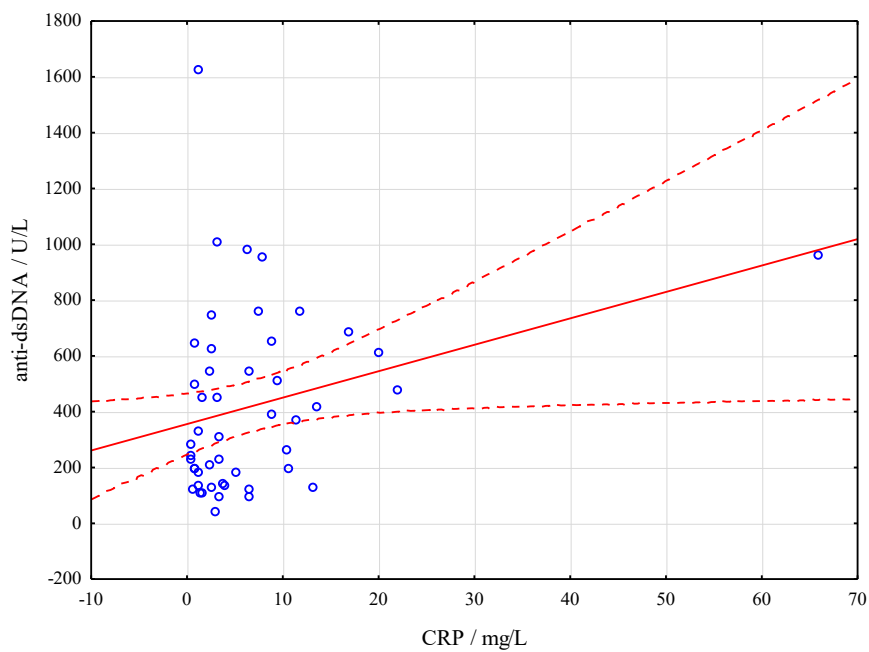
	C ₄		CRP		Anti-dsDNA		Anti-dsDNA kategorizirana	
	r	p	r	p	r	p	r	p
C ₃	0,45	0,001	0,15	0,314	-0,04	0,759	-0,24	0,010
C ₄			0,13	0,361	-0,07	0,622	-0,28	0,004
CRP					0,30	0,040	0,17	0,082



Slika 11. Povezanost vrijednosti C₃ komponente komplementa i kategorizirane vrijednosti anti-dsDNA



Slika 12. Povezanost vrijednosti C₄ komponente komplementa i kategorizirane vrijednosti anti-dsDNA



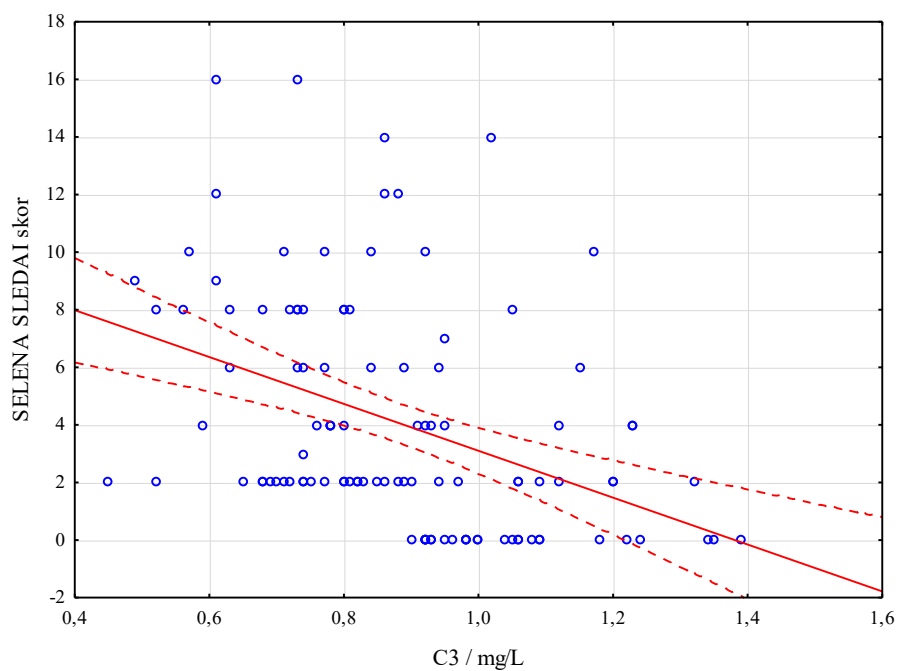
Slika 13. Povezanost vrijednosti CRP-a i anti-dsDNA. Ucrtan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

4.8. Povezanost vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti kao i njihovih kombinacija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja

U promatranoj skupini bolesnika učinjena je analiza povezanosti vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti (C₃, C₄ komponente komplementa, CRP, anti-dsDNA) kao i njihovih kombinacija s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja (Tablica 22). Dobivena je dobra, značajna i negativna povezanost vrijednosti C₃ komponente komplementa i SELENA SLEDAI skora ($r = -0,34$, $r^2 = 0,12$) (Tablica 22, Slika 14).

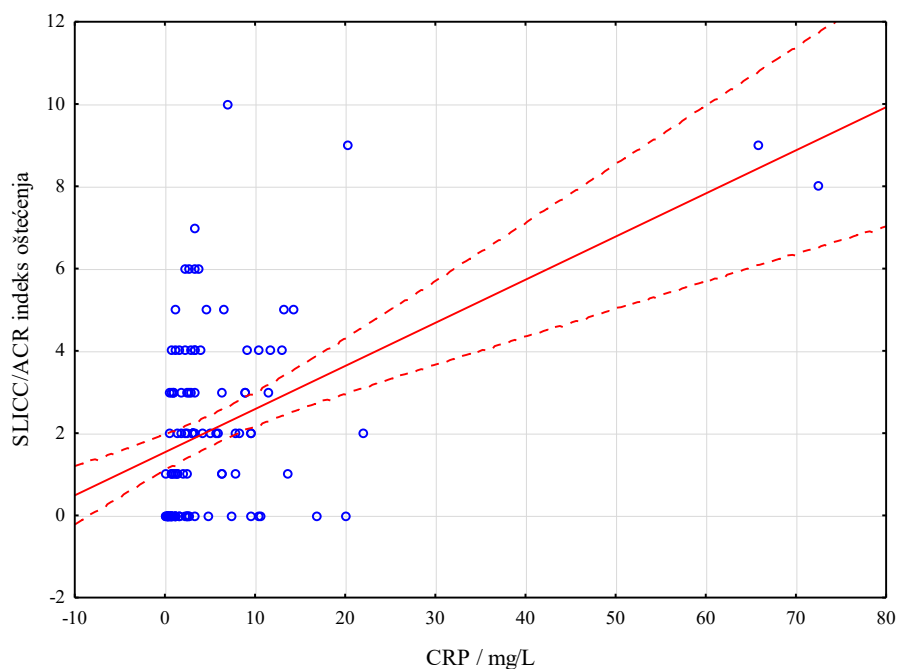
Tablica 22. Povezanost vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara aktivnosti bolesti i pojedinih deskriptora bolesti

	Broj ACR kriterija		SELENA SLEDAI skor		Broj SELENA SLEDAI obilježja		SLICC/ACR indeks oštećenja	
	r	p	r	p	r	p	r	p
C ₃	-0,13	0,378	-0,34	0,018	-0,45	0,002	0,13	0,370
C ₄	0,01	0,920	-0,14	0,315	-0,09	0,539	0,00	0,989
CRP	-0,13	0,392	0,19	0,188	0,33	0,022	0,42	0,003
Anti-dsDNA	0,10	0,512	0,27	0,060	0,34	0,017	-0,11	0,460
Anti-dsDNA kategorizirana	0,24	0,012	0,71	<0,001	0,76	<0,001	-0,11	0,274



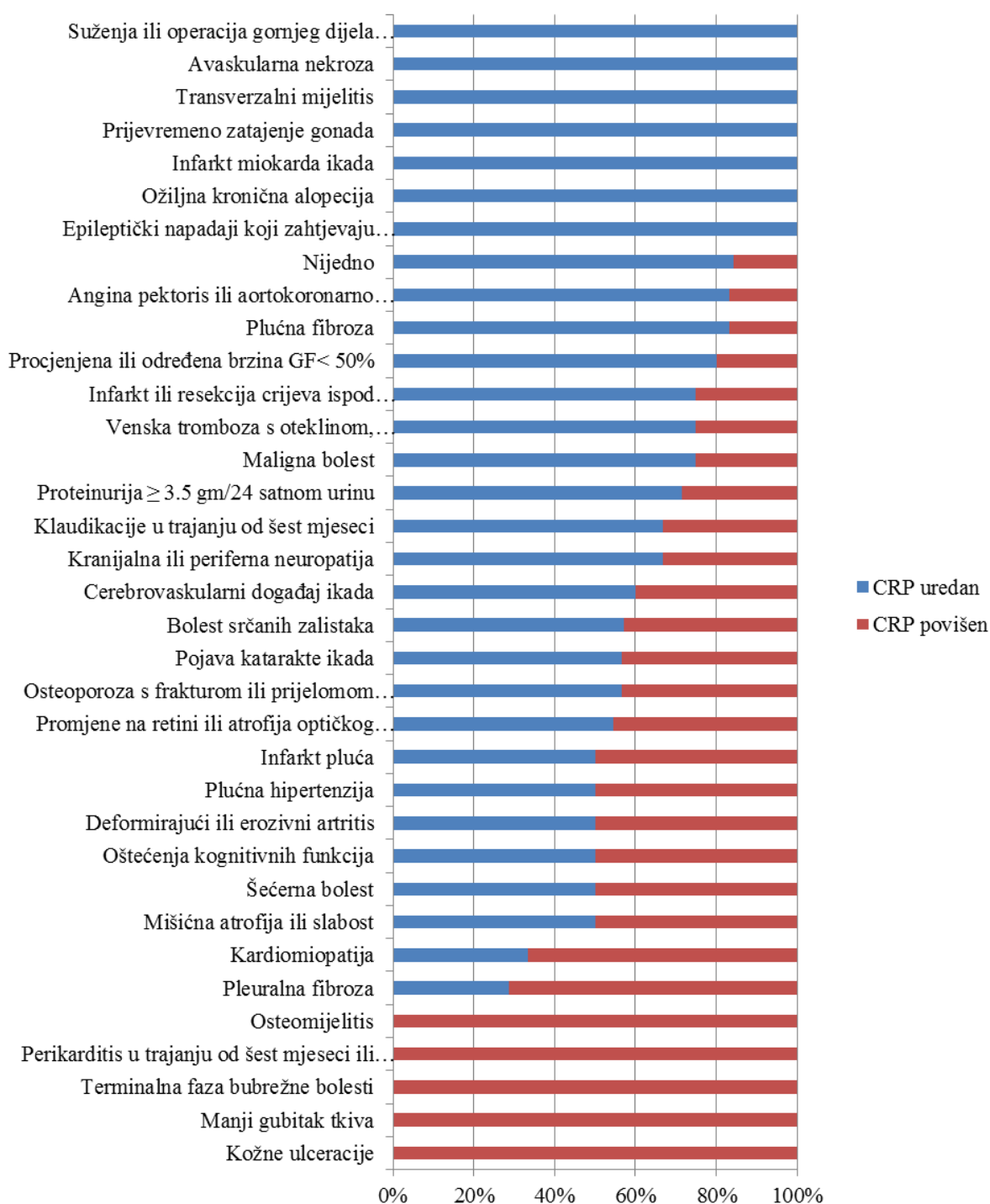
Slika 14. Povezanost vrijednosti C_3 komponente komplementa i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Ucertan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

Zabilježena je dobra, značajna i pozitivna povezanost između vrijednosti CRP-a i broja SELENA SLEDAI obilježja ($r=0,33$, $r^2=0,11$). Uz navedeno, detektirana je dobra povezanost između vrijednosti CRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja ($r=0,42$, $r^2=0,18$) (Tablica 22, Slika 15).



Slika 15. Povezanost vrijednosti CRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja. Ucrtan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

U ispitivanoj skupini bolesnika analizirano je postojanje povezanosti između pojedinih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja i nalaza CRP-a. Dobiveno je postojanje statistički značajne povezanosti između određenih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja i nalaza CRP-a bolesnika (uredan, povišen) (Pearson χ^2 test, $\chi^2 = 52,01$, $df=34$, $p=0,025$). Povišen nalaz CRP-a detektiran je u većem udjelu u bolesnika s prisutnošću slijedećih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja: kožne ulceracije, manji gubitak tkiva, terminalna faza bubrežne bolesti, perikarditis u trajanju od šest mjeseci ili perikardiektomija, osteomijelitis, pleuralna fibroza i kardiomiopatija (Slika 16).



Slika 16. Povezanost pojedinačnih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja i nalaza CRP-a bolesnika

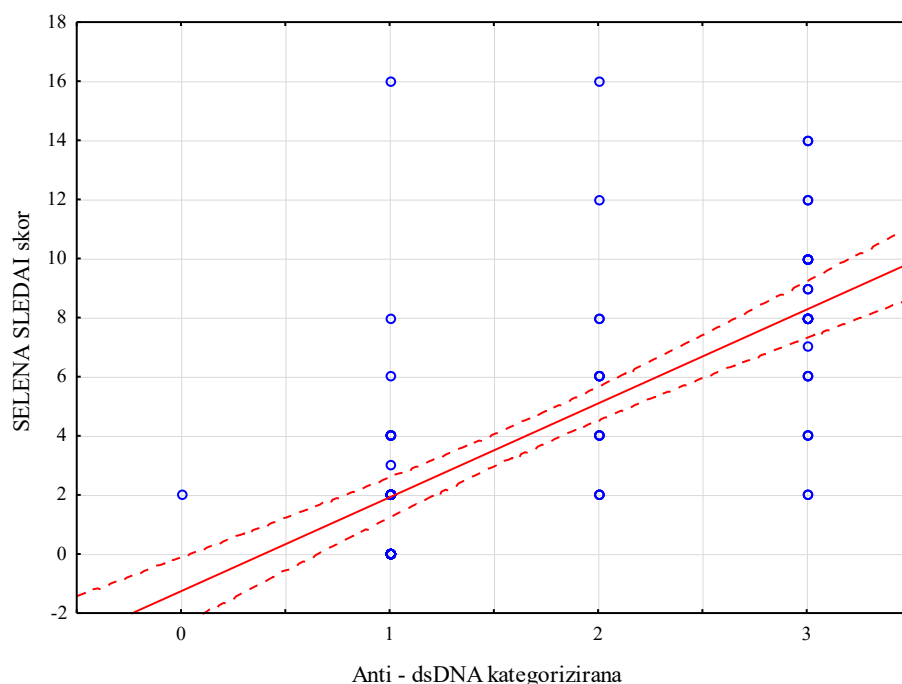
Također je analizana povezanost povišenog nalaza CRP-a s prisutnosti pojedinih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja prema organskim sustavima. Dobiveni rezultati nisu

ukazali na postojanje korelacije između povišenog nalaza CRP-a bolesnika i prisustva pojedinih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja prema organskim sustavima (Pearson χ^2 test, $\chi^2 = 3,39$, $df=11$, $p=0,846$) (Tablica 23).

Tablica 23. Povezanost vrijednosti CRP-a sa SLICC/ACR obilježjima prema organskim sustavima

Organski sustav	CRP uredan		CRP povišen	
	Broj (N)	Postotak (%)	Broj (N)	Postotak (%)
očni	19	58%	14	42%
mišićno- koštani	22	54%	19	46%
neuropsihijatrijski	26	67%	13	33%
plućni	17	53%	15	47%
kardiovaskularni	13	59%	9	41%
periferni vaskularni	6	55%	5	45%
bubrežni	9	64%	5	36%
gastrointestinalni	4	80%	1	20%
koža	4	57%	3	43%
prijevremeno zatajenje gonada	1	100%	0	0%
šećerna bolest	3	38%	5	62%
maligna bolest	8	67%	4	33%

Analizom podataka, zabilježeno je postojanje povezanosti između vrijednosti anti-dsDNA i broja SELENA SLEDAI obilježja ($r=0,34$, $r^2=0,12$). Uz navedeno detektirana je vrlo jaka povezanost kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA sa SELENA SLEDAI skorom kao i s brojem SELENA SLEDAI obilježja ($r=0.71$, $r=0.76$) (Tablica 22, Slika 17).



Slika 17. Povezanost kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Ucrtan je pravac regresije s 95% intervalom pouzdanosti

Višestrukom regresijskom analizom detektirana su pojedina obilježja bolesnika koja imaju predikcijsku vrijednost za određene deskriptore bolesti. Tako za SELENA SLEDAI indeks aktivnosti bolesti visoku predikcijsku vrijednost imaju C_3 komponenta komplementa i kategorizirana vrijednost anti-dsDNA, točnije snižena vrijednost C_3 komponente komplementa i povišena vrijednost anti-dsDNA (Tablica 24). Model višestruke regresije daje visok koeficijent determinacije $R^2=0,56$ (56% varijacije zavisne varijable, tj. SELENA SLEDAI skora objašnjeno je promjenama C_3 i anti-dsDNA vrijednosti, a model je visoko statistički značajan ($F=67,45$, $p<0,001$).

Tablica 24. Parametri višestruke regresije za određivanje predikcijske vrijednosti obilježja bolesnika (C_3 , anti-dsDNA kategorizirana) u predviđanju SELENA SLEDAI skora

	β	SE(β)	t	p
C_3	-4,977	1,324	-3,76	<0,001
Anti-dsDNA kategorizirana	2,902	0,298	9,73	<0,001

Za SLICC/ACR indeks oštećenja predikcijsku vrijednost imaju vrijednost CRP-a i dob bolesnika (Tablica 25). Pokazalo se kako su povišene vrijednosti CRP-a i viša dob bolesnika povezani s višim vrijednostima SLICC/ACR indeksa oštećenja. U modelu je koeficijent determinacije $R^2=0,36$ (36% varijacije SLICC/ACR indeksa objašnjeno je promjenama CRP-a i dobi bolesnika), a model je visoko statistički značajan ($F=30,60$, $p<0,001$).

Tablica 25. Parametri višestruke regresije za određivanje predikcijske vrijednosti obilježja bolesnika (CRP, dob) u predviđanju SLICC/ACR indeksa oštećenja

	β	SE(β)	t	p
CRP	0,0916	0,0178	5,14	<0,001
Dob	0,0618	0,0122	5,09	<0,001

Za broj ACR klasifikacijskih kriterija samo dob bolesnika ima slabu ali značajnu predikcijsku vrijednost (Tablica 26). Povezanost je negativna, što znači da je manja dob bolesnika povezana s većim brojem zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u bolesnika. Navedeno odgovara i već ranije učinjenoj korelacijskoj analizi (Tablica 17). Povezanost između dobi bolesnika i ACR klasifikacijskih kriterija je slaba (u modelu je koeficijent determinacije $R^2=0,06$ (samo 6% varijacije broja ACR kriterija objašnjeno je promjenama dobi), a model je statistički značajan ($F=7,04$, $p=0,009$).

Tablica 26. Parametri višestruke regresije za određivanje predikcijske vrijednosti obilježja bolesnika (dob) u predviđanju broja ACR klasifikacijskih kriterija

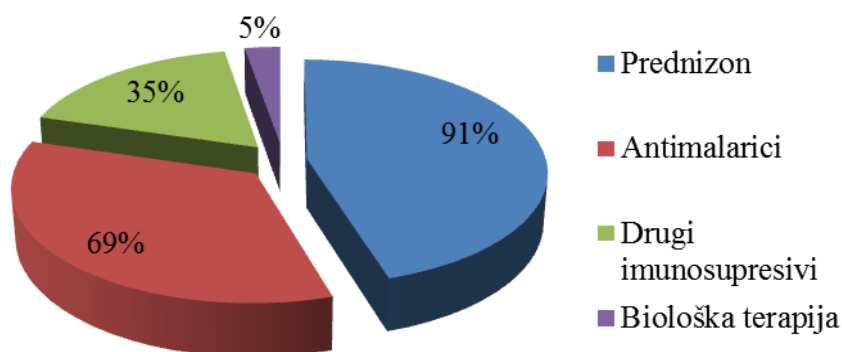
	β	SE(β)	t	p
Dob	-0,0165	0,0062	-2,65	0,009

4.9. Terapija bolesnika u vrijeme provođenja istraživanja

U promatranoj skupini bolesnika učinjena je analiza terapije koju bolesnici primaju u vrijeme provođenja istraživanja. Od ukupno 110 bolesnika uključenih u istraživanje, 109 (99%) je primalo odgovarajuću terapiju. U najvećem broju (100, odnosno 91%) bolesnika propisana je terapija glukokortikoidima. Potom je uslijedila primjena antimalarika u 76 (69%) i drugog imunosupresiva u 39 (35%) bolesnika. Najmanji broj 6 (5%) bolesnika je primao biološku terapiju (Tablica 27, Slika 18).

Tablica 27. Učestalost uzimanja određenih vrsta terapija u bolesnika

Vrsta terapije	Broj (N)	Udio
Prednizon < 7,5 mg	55	50%
Prednizon > 7,5 mg	45	41%
Antimalarici	76	69%
Drugi imunosupresivi	39	35%
Biološka terapija	6	5%



Slika 18. Učestalost uzimanja određenih vrsta terapija u bolesnika

Dodatnom analizom učestalosti uzimanja određenih vrsta terapije i njihovih kombinacija u naših je bolesnika detektirana najveća učestalost uzimanja kombinacije glukokortikoida i antimalarika u 41 (37,3%) bolesnika, kombinacije glukokortikoida, antimalarika i drugog imunosupresiva u 22 (20,0%) bolesnika i kombinacije glukokortikoida i drugog imunosupresiva u 16 (14,5%). Potom je zabilježena učestalost uzimanja samo glukokortikoida u 15 (13,6%), antimalarika u 8 (7,3%) i kombinacije glukokortikoida, antimalarika i biološke terapije u 5 (4,5%). Detektirana je podjednaka učestalost uzimanja samo imunosupresiva kao i kombinacije glukokortikoida i biološke terapije u 1 (0,9%) bolesnika. Jedan bolesnik (0,9%) nije primao terapiju (Tablica 28).

Tablica 28. Učestalost uzimanja određenih vrsta terapije i njihovih kombinacija u bolesnika u vrijeme provođenja istraživanja

Vrsta terapije	Broj (N)	Udio
Bez terapije	1	0,9%
Samo prednizon	15	13,6%
Samo antimalarici	8	7,3%
Samo imunosupresivi	1	0,9%
Prednizon i antimalarici	41	37,3%
Prednizon i drugi imunosupresivi	16	14,5%
Prednizon i biološka terapija	1	0,9%
Prednizon i antimalarici i drugi imunosupresivi	22	20,0%
Prednizon i antimalarici i biološka terapija	5	4,5%

5. RASPRAVA

Brojna istraživanja o kliničkim i laboratorijskim obilježjima bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa kao i o povezanosti laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti i težine bolesti provedena su u svijetu.^{11-14,115,116} Uočene su određene razlike u pojavnosti, kliničkim manifestacijama i težini bolesti koje su ovisne o odabranoj populaciji odnosno geografskom prostoru na kojem je studija provedena. Kriteriji propisani od strane ACR-a su primarno klasifikacijski kriteriji, a nisu dijagnostički. Uslijed stalne potrebe za preispitivanjem i dopunama ACR klasifikacijskih kriterija, 2012. godine dolazi do njihove revizije od strane internacionalne grupe istraživača i stvaranja SLICC klasifikacijskih kriterija. Navedeni kriteriji postaju sve više prihvaćeni u svakodnevnom radu liječnika diljem svijeta te se nerijetko koriste i u svrhu postavljanja dijagnoze.¹¹⁹ U svih bolesnika sa SLE-om važno je odrediti aktivnost i težinu bolesti, koristeći se odgovarajućim indeksom aktivnosti, odnosno indeksom oštećenja. Veća aktivnost bolesti tijekom vremena dovodi do većeg oštećenja organa.¹⁵ Oštećenje organa u bolesnika sa SLE-om povezuje se s povećanim mortalitetom. Kao pokazatelje aktivnosti bolesti potrebno je istaknuti snižene vrijednosti C₃, C₄ komponente komplementa i porast titra anti-dsDNA protutijela, dok se kao najbolji pokazatelji težine bolesti navode starija dob, muški spol, duljina trajanja bolesti i upotreba glukokortikoidne terapije.^{11-14,115,116}

5.1. Dob bolesnika u skupini oboljelih od SLE

Sistemska eritematska bolest je bolest koja dominantno zahvaća žene generativne dobi, ali može zahvatiti i muškarce, djecu i starije osobe.^{26,176} U našem presječnom istraživanju prosječna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze iznosila je 37±14 godina starosti. Dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze, kao i u trenutku provođenja analize bila je statistički značajno viša u muškaraca nego kod žena. U doktorskoj disertaciji provedenoj u Zagrebu 2012. godine koja je uključivala 441 bolesnika oboljela od SLE-a, prosječna dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze iznosila je 36,33 godine s rasponom od 4-78 godina i omjerom ženskih prema muškim bolesnicima 7,48:1,00. Prosječna dob tih bolesnika u vrijeme zadnjeg pregleda iznosila je 47,58 godina.^{177,178} Prema navedenim autorima, nije zabilježeno postojanje statistički značajne razlike u dobi uspoređujući ženske i muške bolesnike. Ipak neke studije provedene u svijetu pokazale su stariju dob u muških bolesnika, što je

uzrokovano prvenstveno većim koncentracijama estrogena u starijoj skupini muškaraca.¹⁷⁹ U istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Osijek prosječna dob bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je 41,82 godina.¹⁸⁰

Prema grupi talijanskih autora prosječna dob bolesnika sa SLE-om na području sjeverne Italije iznosila je 41 godinu, dok je prema portugalskim prosječna dob bolesnika bila 36,2 godine.^{181,182} U studiji provedenoj u Norveškoj dob bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze iznosila je 39,2 godine, dok je za bolesnike iznosila 47,3 godina.¹⁸³ U studiji provedenoj u Americi, prosječna dob za skupinu iznosila je 42 godine.²³

Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s podacima dobivenim u ostalim studijama provedenim u Hrvatskoj i svijetu nismo uočili postojanje bitnijih razlika u dobi bolesnika. Uzrok navedenog najvjerojatnije proizlazi iz dominantno zastupljene bjelačke populacije bolesnika.

5.2. Spolna razdioba bolesnika oboljelih od SLE-a

U našem presječnom istraživanju, 97 (88%) bolesnika u skupini bilo je ženskog, a 13 (12%) muškog spola. U istraživanju provedenom u KBC Zagreb 2012. godine omjer ženskih prema muškim bolesnicima iznosio je 7,48:1,00 (389 žena i 52 muškarca), odnosno 88,21% bolesnika u skupini bilo je ženskog, a 11,79% muškog spola. U istraživanju provedenom u KBC Osijek omjer ženskih prema muškim bolesnicima iznosio je 8:1 (202 žene i 26 muškaraca).¹⁸⁰ Prema medicinskoj literaturi omjer između žena i muškaraca oboljelih od SLE-a iznosi između 8:1 i 15:1.^{1,3-6} U velikom istraživanju koje je uključivalo 1000 europskih bolesnika, osobe ženskog spola bile su 9 puta zastupljenije u odnosu na muškarce.¹⁴¹ U skupini portugalskih bolesnika zabilježena je 10 puta veća zastupljenost bolesti u žena u odnosu na muškarce.¹⁸² U studiji provedenoj u Norveškoj omjer ženskih prema muškim bolesnicima iznosio je 7,7:1,0, a studija provedena na sjeveru Italije navodi isti omjer od 10:1.^{181,183}

Podaci dobiveni u našem istraživanju nisu se značajnije razlikovali od podataka dobivenih u ostalim studijama provedenim u Hrvatskoj i šire.^{177,178,180} U osoba ženskog spola zabilježena je veća pojavnost SLE-a kao posljedica negativnog utjecaja ženskih spolnih hormona (naročito estrogena) na etiopatogenezu bolesti. U pregenerativnoj i postmenopauzalnoj dobi detektiran je manji omjer žena i muškaraca oboljelih od SLE-a, što također potvrđuje značajan utjecaj ženskih spolnih hormona na patogenezu bolesti.¹⁸⁴

5.3. Ukupan broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija

U našem presječnom istraživanju prosječni ukupni broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija iznosio je 5 ± 1 kriterij. Zabilježeno je statistički značajno odstupanje prema spolnoj raspodjeli za kožno-sluzničke kriterije i za neerozivni artritis (učestalost je kod žena statistički značajno viša nego u muškaraca). U studiji provedenoj u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb prosječni broj zadovoljenih kriterija u vrijeme zadnjeg pregleda iznosio je 5.2 kriterija.¹⁷⁷ Prus u studiji provedenoj u Istočnoj Hrvatskoj navodi da je 39,5% bolesnika zadovoljavalo 4 klasifikacijska kriterija, 37,7% 5 kriterija, 16,7% 6 kriterija, 5,7% 7 kriterija i 0,4% bolesnika 8 klasifikacijskih kriterija ACR-a.¹⁸⁰

Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s podacima iz ostalih studija, u našoj skupini bolesnika zabilježena je veća zastupljenost bolesnika s većim brojem zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija (20,9% bolesnika je zadovoljavalo 6 kriterija, 7,3% je imalo 7 kriterija i 0,9% bolesnika je imalo 8 pozitivnih klasifikacijskih kriterija ACR-a). Razlog navedenog proizlazi iz činjenice da su bolesnici uključeni u naše presječno istraživanje bili u redovitoj kontroli liječnika u prosjeku svakih 2-3 mjeseca, čime su vjerojatno obuhvaćeni teži bolesnici koji ujedno ispunjavaju veći broj ACR klasifikacijskih kriterija i pritom zahtijevaju redovitije kontrole.

5.4. Zastupljenost pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u skupini bolesnika sa SLE-om

Analiza zastupljenosti pojedinačnih klasifikacijskih kriterija ACR-a u našoj skupini bolesnika pokazala je najučestaliju prisutnost pozitivnog nalaza antinuklearnog faktora koji je bio zastupljen u 93,6% bolesnika u skupini. Drugi najučestaliji ACR klasifikacijski kriterij bio je imunološki poremećaj (u 90,9% bolesnika). Potom su po učestalosti slijedili artritis (90%), hematološki poremećaj (79,1%), leptirasti osip (52,7%), bubrežne promjene (31,8%), serozitis i fotosenzitivnost (25,5%), oralne ulceracije (8,2%), neuropsihijatrijski poremećaj (5,5%) i diskoidni osip (0,9%) bolesnika. Analiza zastupljenosti klasifikacijskih kriterija ACR-a u bolesnika Sjeverozapadne Hrvatske u vrijeme zadnjeg pregleda pokazala je najučestaliju prisutnost pozitivnog nalaza antinuklearnog faktora (96,90%) bolesnika. Potom su po učestalosti slijedili: imunološki poremećaj (93,20%), hematološki poremećaj (77,10%), artritis (66,89%), leptirasti osip (58,28%), fotosenzitivnost (46,94%), bubrežna afekcija

(27,66%), diskoidni osip (21,09%), serozitis (18,82%), oralne ulceracije (14,51%) i neuropsihijatrijski poremećaj (8,39%).¹⁷⁷ Analiza zastupljenosti klasifikacijskih kriterija ACR-a u bolesnika Istočne Hrvatske pokazala je najučestaliju prisutnost pozitivnog imunološkog kriterija (95,2%) i pozitivnog nalaza antinuklearnog faktora (93,9%). Potom su po učestalosti slijedili: neerozivni artritis (75,4%), leptirasti osip (58,8%), fotosenzitivnost (58,3%), bubrežna afekcija (33,3%), hematološki poremećaj (29,8%), afekcija CNS-a (17,5%), diskoidni osip (14,0%), serozitis (7%) i oralne ulceracije (2,6%).¹⁸⁰

Analizom i usporedbom studija provedenih u Zagrebu i Osijeku s podacima dobivenim u našem istraživanju, u naših je bolesnika nađena veća učestalost artritisa, hematološkog poremećaja, serozitisa, uz manju pojavnost leptirastog osipa, fotosenzitivnosti, diskoidnog osipa i neuropsihijatrijskog poremećaja. U odnosu na našu analizu i podatke dobivene u istraživanju provedenom u KBC Zagreb zastupljenost neuropsihijatrijskog poremećaja bila je značajno veća u Istočnoj Hrvatskoj.^{174,177,180} Navedeni autori kao mogući razlog navode zahvaćenost tog područja ratom i posljedičnu veću prisutnost neuropsihijatrijskih poremećaja (PTSP, izloženost stresu itd.). Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s rezultatima istraživanja provedenog u KBC Osijek najznačajnija je razlika detektirana u hematološkom kriteriju. Učestalost hematološkog kriterija u našoj skupini bolesnika je u odnosu na populaciju bolesnika iz Istočne Hrvatske bila veća za 49%. Navedena razlika ukazuje na potrebu za detaljnijom analizom pojedinih laboratorijskih parametara, prije svega limfopenije (koja često bude neopažena iako po definiciji spada u ACR kriterije). U odnosu na ostale studije provedene u Hrvatskoj u našoj skupini bolesnika je zabilježena manja prisutnost fotosenzitivnosti kao klasifikacijskog kriterija. S obzirom da je fotosenzitivnost kao klasifikacijski kriterij definirana neprimjerenom reakcijom na izlaganje sunčevoj svjetlosti uočenom od strane bolesnika, dobiveni rezultati su najvjerojatnije uzrokovani nedovoljnim poznavanjem navedenog događaja od strane bolesnika i ukazuju na potrebu da svi bolesnici sa SLE-om budu pravovremeno upozoreni o mogućoj pojavi navedenog događaja.

U velikoj Euro-Lupus kohorti u kojoj je bilo uključeno 1000 bolesnika sa SLE-om učestalost leptirastog osipa iznosila je 31,1%, diskoidnog osipa 7,8%, fotosenzitivnosti 22,9%, zahvaćenosti bubrega 27,9%, neuropsihijatrijskog poremećaja 19,4%, oralnih ulceracija 12,5% i neerozivnog artritisa 48,1%.¹⁸⁵ Azijska studija navodi zastupljenost leptirastog osipa u 76,1% bolesnika, diskoidnog osipa u 5,6%, fotosenzitivnosti u 41,2%, zahvaćenosti bubrega u 74,0%, neuropsihijatrijskog poremećaja u 22,8%, oralnih ulceracija u 34,4% i neerozivnog artritisa u 50,5% bolesnika.¹⁸⁵ U studiji provedenoj u Americi, zabilježena je pojava leptirastog osipa u 57,7%, diskoidnog osipa u 28,2%, fotosenzitivnosti u 58,4%, zahvaćenosti

bubrega u 55,6%, oralnih ulceracija u 38,2% bolesnika.²⁶ U studiji provedenoj u Norveškoj 1999. godine, najučestaliji kriterij bio je pozitivan titar ANF-a koji je bio prisutan u svih bolesnika uključenih u studiju. Neerozivni artritis bio je pozitivan u 87% bolesnika, imunološki poremećaj u 67%, leptirasti osip u 51%, fotosenzitivnost u 49%, hematološki poremećaj u 46%, afekcija bubrega u 22%, diskoidni osip u 16%, afekcija CNS-a u 11% i oralne ulceracije u 2% bolesnika.¹⁸⁶

Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s podacima iz velikih europskih i svjetskih studija, u našoj skupini bolesnika zabilježena je manja učestalost neuropsihijatrijskog poremećaja i diskoidnog osipa, a veća učestalost artritisa te imunološkog i hematološkog poremećaja. Bitno je istaknuti da se u navedenim studijama analizirala zastupljenost kliničkih manifestacija bolesti koje nisu usklađene s ACR klasifikacijskim kriterijima i kao takve nisu u potpunosti usporedive s rezultatima našeg istraživanja. To se prvenstveno odnosi na oralne ulceracije, bubrežnu bolest i neuropsihijatrijski poremećaj. Oralne ulceracije, koje su često bezbolne, mogu proći nezapaženo ako se u rutinski pregled ne uključi i pregled usne šupljine. Za prisutnost oralnih ulceracija nije dovoljan samo anamnestički podatak, već one moraju biti detektirane od strane liječnika. Neuropsihijatrijske manifestacije bolesti uključuju vrlo široki spektar, od diskretnih poremećaja kognitivnih funkcija, preko glavobolja do rjeđih očitovanja kao što su pojava cerebrovaskularnog infarkta, epilepsije i psihoze, a pritom su samo grand mal epilepsija i psihoza uključene u klasifikacijske kriterije ACR-a. Zahvaćenost bubrega može se manifestirati i pojavom oštećene funkcije bubrega, koja se ne ubraja u ACR klasifikacijske kriterije.

Razlike u učestalosti kliničkih manifestacija bolesti u različitim studijama provedenim u svijetu vjerojatno su posljedica drukčije metodologije rada (probir bolesnika, definiranje bolesti i različiti izvori podataka), razlika u populacijama uključenim u studije (dob, spol, rasa, etnička pripadnost) i geografskim položajima (klimatske razlike) na kojima su provedene studije.

5.5. Zastupljenost pojedinih podkriterija ACR-a (kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti)

Analiza zastupljenosti pojedinih podkriterija ACR-a u našem presječnom istraživanju pokazala je da je od 38 slučajeva pojave serozitisa u skupini pleuritis detektiran u 24 (63,2%), a perikarditis u 14 (36,8%) slučajeva. Uočena je pojava bubrežnih promjena u 53 slučajeva,

od čega je proteinurija veća od 500 mg/24 h urinu ili 3+ detektirana u 31 (58,5%), a pojava eritrocitnih cilindara u 22 (41,5%) slučajeva. Neuropsihijatrijski poremećaj zabilježen je u 6 bolesnika, od čega je u 5 (83,3%) bolesnika zapažena pojava epilepsije, dok je u 1 (16,7%) bolesnika dijagnosticirana psihoza. Od hematoloških poremećaja detektirana je najčešća zastupljenost limfopenije koja je verificirana u 78 (70,90%) bolesnika, a potom je slijedila pojava leukopenije u 55 (50%) bolesnika, trombocitopenije u 14 (12,72%) i hemolitičke anemije u 6 (5,45%) bolesnika. Analizom imunološkog poremećaja, uočena je najčešća pojavnost anti-dsDNA protutijela koja su detektirana u 93 (84,54%) bolesnika. Potom je uslijedila pojavnost anti-Sm protutijela u 24 (21,81%), antikardiolipinskih protutijela u 22 (20%) i prisutnost lupus antikoagulansa u 21 (19,09%) bolesnika.

Analiza zastupljenosti pojedinih podkriterija ACR-a provedena u KBC Zagreb navodi podatak da je od 83 bolesnika u skupini koji su preboljeli serozitis njih 58 (69,88%) preboljelo pleuritis, dok ih je 43 (51,81%) preboljelo perikarditis. Analiza poremećaja CNS-a pokazala je da je u 21 (56,76%) bolesnika s neurološkim manifestacijama bila dijagnosticirana epilepsija, dok je u 16 (43,24%) bolesnika s neurološkim manifestacijama bila dijagnosticirana psihoza. Od hematoloških poremećaja u navedenoj skupini bolesnika uočena je najčešća prisutnost leukopenije koja je bila evidentirana u 249 (73,24%) bolesnika, a slijedila ju je pojava limfopenije u 215 (63,24%) bolesnika, potom trombocitopenije u 69 (20,29%) i hemolitičke anemije u 30 (8,82%) bolesnika. Pozitivan titar ADNA-e dijagnosticiran je u 375 (91,24%) bolesnika, prisutnost antikardiolipinskih protutijela u 191 (46,47%) bolesnika, anti-Sm protutijela u 86 (20,92%), a lupus antikoagulansa u 43 (10,46%) bolesnika.¹⁷⁷ Prus u svom istraživanju navodi nalaz pozitivnog titra anti-dsDNA protutijela u 83,3% bolesnika u skupini, antikardiolipinskih protutijela u 23,7%, pozitivan nalaz LAC-a u 8,8% i protutijela anti-Sm u 3,1% bolesnika.¹⁸⁰

Usporedbom naših rezultata s rezultatima istraživanja provedenog u KBC-Zagreb, u naših je bolesnika detektirana veća učestalost nalaza limfopenije, pojave anti-Sm protutijela, epilepsije i pozitivnog nalaza lupus antikoagulansa uz manju učestalost pleuritisa, perikarditisa, psihoze, nalaza leukopenije, trombocitopenije, hemolitičke anemije, prisustva anti-dsDNA i antikardiolipinskih protutijela. Uspoređujući naše rezultate s rezultatima istraživanja provedenog u KBC Osijek, u naših je bolesnika detektirana veća učestalost anti-Sm protutijela, pozitivnog nalaza anti-dsDNA protutijela kao i prisustva lupus antikoagulansa i manja pojavnost antikardiolipinskih protutijela.

Podatci iz medicinske literature navode pozitivan titar anti-dsDNA protutijela u 70-90% bolesnika, anti-Sm protutijela u oko 30%, dok je prisutnost antikardiolipinskih protutijela

detektirana u oko 50% bolesnika.¹ Razlike u učestalosti navedenih laboratorijskih parametara između raznih istraživanja najvjerojatnije su posljedica upotrebe različitih metoda i komercijalnih kitova u detekciji navedenih protutijela, ali i određenog napretka u dijagnostici. U studiji provedenoj u Norveškoj hemolitička anemija bila je zastupljena u 4% bolesnika, leukopenija u 36%, a trombocitopenija u 13% bolesnika. U istoj skupini bolesnika pleuritis je dijagnosticiran u 38%, perikarditis u 13%, epilepsija u 9% i psihoza u 2% bolesnika.¹⁸⁶ Prema medicinskoj literaturi učestalost pleuritisa iznosi 45-60%, perikarditisa 16-54%, psihoze do 8%, a epilepsije od 6 do 51% ovisno o studiji. U odnosu na podatke iz ranijih istraživanja provedenih u svijetu, u našoj studiji zabilježena je manja učestalost pleuritisa (22% bolesnika u skupini) i perikarditisa (13% bolesnika u skupini). S obzirom da su navedene manifestacije često asimptomatske, uz adekvatan klinički pregled ukazuje se potreba i za primjenom odgovarajućih dijagnostičkih metoda (EKG, radiogram grudnih organa, ultrazvuk srca). Uz navedeno, uspoređujući rezultate našeg istraživanja s podacima iz medicinske literature u našem istraživanju zabilježili smo manju pojavnost antikardiolipinskih protutijela. Razlog tome vjerojatno je nemogućnost određivanja svih antikardiolipinskih protutijela u našem laboratoriju. U odnosu na podatke iz ranijih studija provedenih u svijetu, u našem presječnom istraživanju detektirana je manja učestalost epilepsije (5% bolesnika u skupini) i psihoze (1% bolesnika u skupini). S obzirom na navedeno ukazuje se potreba za detaljnijom obradom bolesnika koji imaju simptome zahvaćenosti neuropsihijatrijskog sustava odnosno većim korištenjem raznih elektrofizioloških i slikovnih metoda dijagnostike.

5.6. Analiza pojedinih odrednica indeksa oštećenja

U našem presječnom istraživanju učinjena je analiza zastupljenosti organskih sustava kao i pojedinih odrednica SLICC/ACR indeksa oštećenja. Tako je analiza indeksa oštećenja prema organskim sustavima pokazala najučestalija oštećenja mišićno-koštanog u 41 (18,2%) i neuropsihijatrijskog sustava u 39 (17,3%) bolesnika. Potom su uslijedila oštećenja očnog sustava u 33 (14,7%), plućnog u 32 (14,2%), kardiovaskularnog u 22 (9,8%), bubrežnog u 14 (6,2%), maligne bolesti u 12 (5,3%), perifernog vaskularnog u 11 (4,9%), šećerne bolesti u 8 (3,6%), kožnog u 7 (3,1%) i gastrointestinalnog sustava u 5 (2,2%) bolesnika. Zabilježili smo najmanju učestalost oštećenja prijevremenog zatajenja gonada u 1 (0,4%) bolesnika. Analiza pojedinačnih obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja zabilježila je najučestaliju pojavu osteoporoze s frakturom ili prijelomom kralješka i kranijalne ili periferne neuropatije koje su

detektirane u 24 (22%) bolesnika. Treće najčešće pojedinačno oštećenje bilo je pojava katarakte koja je detektirana u 23 (21%) bolesnika. Potom je po učestalosti slijedila pleuralna fibroza u 14 (13%) i pojava malignoma u 13 (12%) bolesnika.

Do sada je provedeno nekoliko istraživanja u svijetu koja su analizirala oštećenja organskih sustava u bolesnika sa SLE-om. Tako je istraživanje indeksa oštećenja provedeno na velikom broju bolesnika u Meksiku, zabilježilo najveću učestalost oštećenja mišićno-koštanog i neuropsihijatrijskog sustava. Potom je uslijedila pojava oštećenja gonada, očnog, bubrežnog i perifernog vaskularnog sustava.¹⁸⁷ Za razliku od navedenog, portugalska grupa autora je u skupini bolesnika sa SLE-om detektirala najveću zastupljenost oštećenja kardiovaskularnog i kožnog sustava (21%), a potom su uslijedila oštećenja mišićno-koštanog (17%), gonada (16%), neuropsihijatrijskog (13%), očnog (12%), bubrežnog (12%), perifernog vaskularnog (10%), plućnog (6%), endokrinološkog (6%) sustava i pojava maligne bolesti (3%) bolesnika.¹⁸⁸ Istraživanje indeksa oštećenja provedeno u Brazilu, zabilježilo je najučestaliju zastupljenost oštećenja kožnog (11%), bubrežnog (9%) i plućnog (7,4%) sustava. Potom su uslijedila oštećenja neuropsihijatrijskog, mišićno-koštanog sustava, zahvaćenosti gonada i pojave šećerne bolesti.¹⁸⁹ U navedenom istraživanju najučestalija pojedinačna obilježja SLICC/ACR indeksa oštećenja bila su kronična alopecija i pleuralna fibroza.¹⁸⁹ Istraživanje provedeno u Argentini u bolesnika sa SLE-om zabilježilo je najučestalija oštećenja bubrežnog, potom neuropsihijatrijskog, kardiovaskularnog i mišićno-koštanog sustava.¹⁹⁰

Uspoređujući naše rezultate s rezultatima ostalih istraživanja provedenih u svijetu, uočene su određene razlike u zastupljenosti pojedinih organskih sustava kao i pojedinačnih obilježja indeksa oštećenja. Tako je za razliku od našeg istraživanja, studija provedena u Meksiku, zabilježila značajno veću učestalost zahvaćenosti gonada, dok je u portugalskoj skupini bolesnika pored veće učestalosti zahvaćenosti gonada detektirana i veća učestalost pojave šećerne bolesti kao i zahvaćanja kardiovaskularnog, perifernog vaskularnog, bubrežnog i kožnog sustava. Oprečno rezultatima naše studije, u istraživanju provedenom u Brazilu, detektirana je najučestalija pojavnost zahvaćanja kožnog sustava uz najveću prisutnost ožiljne kronične alopecije i pleuralne fibroze kao pojedinačnih obilježja navedenog indeksa oštećenja. Za razliku od rezultata našeg istraživanja, u argentinskoj skupini bolesnika sa SLE-om detektirana je najučestalija zastupljenost obilježja bubrežnog sustava, a najučestalija pojedinačna obilježja navedenog indeksa oštećenja bila su proteinurija, kognitivno oštećenje, perikarditis, avaskularna nekroza, katarakta i pojava alopecije.¹⁹⁰ Razlike u navedenim studijama vjerojatno su posljedica razlika u populacijama (dob, spol,

rasa, etnička pripadnost) uključenim u istraživanje kao i geografskim položajima (klimatske razlike) na kojima su provedene studije.

Na temelju podataka iz recentne literature, općenito učestalost fraktura u bolesnika sa SLE-om iznosi 5.0-21.4%.^{167,168} Uspoređujući rezultate iz drugih studija, u našem je presječnom istraživanju osteoporoza s frakturom ili prijelomom kralješka detektirana u nešto većem broju bolesnika. Osteoporoza s povećanim rizikom za frakturu u bolesnika sa SLE-om važan je klinički problem. Njezinom razvoju pridonose slijedeći čimbenici: kronična upala ili aktivna bolesti, dugotrajno uzimanje glukokortikoidne terapije, bubrežna disfunkcija, nedostatak vitamina D, pridružena disfunkcija štitne žlijezde ili jajnika, upotreba lijekova (pr. antikonvulzivi, ciklosporin, metotreksat).

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom zabilježena je veća učestalost malignih oboljenja (10-15%) u odnosu na opću populaciju.¹⁷² Maligne bolesti u SLE bolesnika uzrokovane su kombinacijom poremećaja imunog sustava, aktivnosti osnovne bolesti kao i dugotrajnog uzimanja citotoksičnih i imunosupresivnih lijekova.^{172,191} Pritom je u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom zabilježen jasan porast učestalosti hematoloških malignoma (osobito NHL-a) kao i karcinoma pluća, štitnjače i vulve, a smanjen rizik od pojave hormonsko-ovisnih malignoma (dojka, maternica, jajnik, prostata).^{172,173,192-195} Smanjena pojavnost navedene skupine tumora prvenstveno je uzrokovana poremećajem u metabolizmu estrogena.¹⁹⁶ U internacionalnoj, multicentričnoj studiji na velikom broju od 16,409 bolesnika koja je određivala rizik od pojave tumora u SLE bolesnika u odnosu na opću populaciju, u skupini bolesnika sa SLE-om detektiran je veći rizik od pojave NHL-a, karcinoma vulve, pluća, štitnjače uz smanjeni rizik od pojave tumora dojke, maternice i ovarija.¹⁹⁶ U našem presječnom istraživanju, u bolesnika sa SLE-om zabilježena je gotovo jednaka učestalost u pojavi malignoma kao i u drugim istraživanjima provedenim u svijetu. Međutim za razliku od drugih istraživanja, uočili smo veću pojavnost hormonsko-ovisnih tumora, dok je hematološki malignom detektiran u samo jednog bolesnika.¹⁷⁴ Navedene razlike u učestalosti pojedinih malignih oboljenja najvjerojatnije su ipak uzrokovane relativno malim brojem bolesnika u uzorku i time nam ne omogućavaju donošenje generalnih zaključaka.

U našem istraživanju detektirano je postojanje povezanosti između dobi bolesnika i SLICC/ACR indeksa oštećenja. Studija provedena u Kanadi na 500 bolesnika oboljela od sistemskog eritemskog lupusa istaknula je kao snažne prediktore oštećenja organa spol, dob pri postavljanju dijagnoze, duljinu trajanja bolesti, upotrebu glukokortikoida kao i njihovu kumulativnu dozu.¹¹⁵ Druga studija vođena na 575 SLE bolesnika dokazala je kako prisutnost

oštećenja organa nije udružena sa spolom ili upotrebom antimalarika, ali je značajno povezana sa SLEDAI-2K indeksom aktivnosti bolesti (prema engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K), dobi bolesnika, duljinom trajanja bolesti, kao i upotrebom glukokortikoida ili imunosupresiva.¹¹⁶ Istraživanje provedeno na velikom broju od 1722 SLE bolesnika pokazalo je kako pored dobi bolesnika nastanku oštećenja organa pridonose slijedeći čimbenici: rasa (afroamerička), SLEDAI-2K skor, upotreba glukokortikoidne terapije, arterijska hipertenzija i muški spol.¹⁹⁷

5.7. Povezanost aktivnosti i težine s brojem ACR klasifikacijskih kriterija

Američko reumatološko društvo je 1982. godine izradilo klasifikacijske kriterije za SLE (tzv. kriteriji ACR-a), koji su revidirani i kao takvi se koriste u svakodnevnom radu liječnika. Međutim tijekom godina uočeni su njihovi nedostaci prvenstveno u vidu nedovoljnog bodovanja zastupljenosti pojedinih organskih sustava, prevelikog bodovanja kožnih manifestacija bolesti, ne uzimanja u obzir pojedinih specifičnih obilježja SLE-a kao i značajno manje senzitivnosti u ranoj fazi bolesti. Zbog stalne potrebe za dopunama ACR klasifikacijskih kriterija 2012. godine dolazi do njihove revizije i stvaranja novih SLICC klasifikacijskih kriterija koji su dobro prihvaćeni u svakodnevnom radu liječnika te se ujedno sve više primjenjuju i u dijagnostičke svrhe. Obzirom da se klasifikacijski kriteriji često koriste i u dijagnostičke svrhe postavlja se pitanje da li se ispunjavanje većeg broja klasifikacijskih kriterija odražava na aktivnost i težinu bolesti.

Rezultati dobiveni u našem presječnom istraživanju pokazali su postojanje slabe pozitivne povezanosti između broja ACR klasifikacijskih kriterija i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. Presječno istraživanje koje je 2013. godine provedeno u KBC Rijeka na istom uzorku bolesnika ukazalo je na značajno veću zastupljenost broja SLICC klasifikacijskih kriterija po bolesniku u odnosu na broj ACR klasifikacijskih kriterija uz postojanje dobre povezanosti između SLICC klasifikacijskih kriterija i aktivnosti bolesti.¹⁷⁴ U navedenom istraživanju pokazano je kako novi SLICC klasifikacijski kriteriji značajno bolje koreliraju s aktivnosti bolesti u odnosu na ACR klasifikacijske kriterije zbog toga što uključuju veći broj kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti koja su ujedno uključena i u SELENA SLEDAI indeks aktivnosti bolesti. Na temelju našeg saznanja, do sada u literaturi nije opisano postojanje studija koje su ispitivale povezanost između broja ACR klasifikacijskih kriterija i aktivnosti bolesti tako da je ovo prvo istraživanje takvog tipa.

S obzirom da je rano oštećenje organa povezano s lošijom prognozom i povećanim mortalitetom postavlja se pitanje da li bolesnici koji zadovoljavaju veći broj klasifikacijskih kriterija ujedno imaju i teži oblik bolesti, a time i lošiju prognozu. Rezultati dobiveni našim istraživanjem nisu utvrdili postojanje povezanosti između broja ACR klasifikacijskih kriterija i SLICC/ACR indeksa oštećenja.

Rezultati studija provedenih u svijetu koje su analizirale povezanost između broja ACR klasifikacijskih kriterija i težine bolesti su oprečni. Istraživanje provedeno na velikom broju bolesnika u Meksiku koje je imalo za cilj utvrditi oštećenje organa u bolesnika sa SLE-om koristeći se SLICC/ACR indeksom oštećenja pokazalo je da bolesnici s prisutnim oštećenjem organa imaju ujedno i veći broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u vrijeme postavljanja dijagnoze.¹⁸⁷ Za razliku od navedenog, u studiji provedenoj na manjem broju bolesnika u Portugalu nije detektirano postojanje povezanosti između broja ACR klasifikacijskih kriterija i prisustva ireverzibilnog oštećenja organa.¹⁸⁸ Rezultati dobiveni našim istraživanjem nisu se značajnije razlikovali od rezultata navedene portugalske skupine autora.

5.8. Povezanost aktivnosti i težine s duljinom trajanja bolesti

S obzirom da vrijednost indeksa oštećenja organa tijekom godina trajanja bolesti ostaje ista ili se povećava, postavlja se pitanje kako se duljina trajanja bolesti u SLE bolesnika odražava na težinu kao i na aktivnost bolesti. U našem presječnom istraživanju detektirano je postojanje dobre i pozitivne korelacije između SLICC/ACR indeksa oštećenja i duljine trajanja bolesti. Nije utvrđena povezanost između duljine trajanja bolesti i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti.

Na temelju našeg saznanja, do sada je u literaturi opisano nekoliko studija koje su u bolesnika sa SLE-om ispitivale postojanje povezanosti između duljine trajanja bolesti i prisustva oštećenja organa. Studije provedene u Meksiku i Argentini na velikom broju bolesnika pokazale su kako se vrijednost indeksa oštećenja organa postepeno povećava tijekom godina trajanja bolesti.^{187,190} Istraživanje provedeno od strane Gladmana i sur. u Torontu ukazalo je na postepeni porast SLICC/ACR indeksa oštećenja u periodu od 15 godina.¹⁹⁸ Studija vođena na 210 SLE bolesnika u Meksiku pokazala je da udio bolesnika s oštećenjem organa značajno raste s duljinom trajanja bolesti.¹⁸⁷ U istraživanju provedenom u Švicarskoj i Velikoj Britaniji tijekom pet godina praćenja SLE bolesnika zabilježen je porast

indeksa oštećenja u oko 30% bolesnika, ali i postojanje povezanosti između indeksa oštećenja i aktivnosti bolesti.¹⁵ Oprečno navedenom, studija provedena u Portugalu nije pokazala postojanje povezanosti između indeksa oštećenja organa i duljine trajanja bolesti.¹⁸⁸

Rezultati dobiveni u našem istraživanju o povezanosti između duljine trajanja bolesti i indeksa oštećenja organa nisu se značajno razlikovali u odnosu na podatke iz ostalih istraživanja provedenih u svijetu. Tako je u bolesnika s većom duljinom trajanja bolesti ujedno zabilježena i veća vrijednost indeksa oštećenja organa. Vezano za analizu povezanosti aktivnosti bolesti s duljinom trajanja bolesti, kako je i očekivano, u našem istraživanju nije detektirano postojanje povezanosti između duljine trajanja bolesti i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti.

5.9. Uspoređivanje povezanosti između vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara

S obzirom na poznate podatke u literaturi o povezanosti između vrijednosti pojedinih laboratorijskih (C_3 , C_4 , CRP) i imunoloških parametara (anti-dsDNA) aktivnosti bolesti, u našem presječnom istraživanju također je učinjena detaljnija analiza međusobnih povezanosti navedenih parametara. Detektirana je slaba, negativna povezanost između C_3 i C_4 komponente komplementa i kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA. Također je dobivena manje jaka, ali postojeća povezanost između vrijednosti CRP-a i anti-dsDNA.

Brojne studije provedene u svijetu u bolesnika sa SLE-om analizirale su postojanje povezanosti između vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara. U istraživanjima provedenim u Španjolskoj i Češkoj detektirano je postojanje značajne negativne korelacije između C_3 , C_4 komponente komplementa i vrijednosti anti-dsDNA protutijela.^{199,200} Studije koje su provedene na velikom broju bolesnika dokazale su postojanje značajne povezanosti između vrijednosti hsCRP-a i prisustva anti-dsDNA protutijela.^{117,201} Oprečno navedenom, u studiji provedenoj u Americi na manjem broju bolesnika nije uočeno postojanje povezanosti između vrijednosti CRP-a i prisustva anti-dsDNA protutijela.⁸²

S obzirom na navedeno, razvidno je kako naše istraživanje nije ukazalo na postojanje značajnijih odstupanja u odnosu na većinu ranije opisanih istraživanja u svijetu. Opisane razlike vjerojatno su posljedica drukčije metodologije rada, razlika u populacijama uključenim u istraživanja kao i geografskim položajima na kojima su provođene studije.

5.10. Povezanost laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja

U našem presječnom istraživanju analiza povezanosti između laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti bolesti ukazala je na postojanje dobre, značajne i negativne povezanosti između vrijednosti C₃ komponente komplementa i SELENA SLEDAI skora, kao i broja SELENA SLEDAI obilježja. S druge strane nije detektirana korelacija između vrijednosti C₄ komponente komplementa i SELENA SLEDAI skora. Nadalje, zabilježeno je postojanje dobre, značajne i pozitivne povezanosti između vrijednosti CRP-a i broja SELENA SLEDAI obilježja. Također je detektirana vrlo jaka povezanost između kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA i SELENA SLEDAI skora kao i broja SELENA SLEDAI obilježja.

Brojna istraživanja provedena u svijetu u bolesnika sa SLE-om analizirala su postojanje povezanosti između vrijednosti laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti bolesti. Studije provedene na velikom broju bolesnika ukazale su na postojanje značajne negativne korelacije između vrijednosti C₃ i C₄ komponente komplementa i indeksa aktivnosti bolesti, kao i na postojanje značajne pozitivne korelacije između vrijednosti anti-dsDNA i indeksa aktivnosti bolesti.¹¹⁻¹⁴ Vrijednost anti-dsDNA protutijela u serumu mijenja se ovisno o aktivnosti bolesti, a povišena vrijednost anti-dsDNA protutijela u kombinaciji sa sniženom razinom komponenti komplementa smatra se snažnim prediktorom aktivnosti bolesti.⁹⁸ Potrebno je istaknuti kako je vrijednost anti-dsDNA protutijela u serumu superiornija od vrijednosti komponenti komplementa u predviđanju aktivnosti bolesti odnosno budućeg relapsa.²⁰² Oprečno rezultatima navedenih istraživanja, studija vođena u Americi nije dokazala postojanje povezanosti između sniženih vrijednosti komponenti komplementa i SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti.²⁰³ U nekim studijama zabilježena je pojava povišenih vrijednosti anti-dsDNA prije lupusnog pogoršanja, uz smanjenje vrijednosti anti-dsDNA tijekom samog pogoršanja bolesti.²⁰⁴ Kao i u našoj studiji, u presječnom istraživanju provedenom na 610 SLE bolesnika, također je uočeno postojanje povezanosti između vrijednosti hsCRP-a i aktivnosti bolesti.¹¹⁷ Oprečno navedenom, u nekim studijama nije detektirano postojanje povezanosti između vrijednosti CRP-a i aktivnosti bolesti, što je najvjerojatnije posljedica veće duljine trajanja bolesti u navedenoj skupini bolesnika, a time ujedno i manje aktivnosti bolesti.^{205,206}

S obzirom na sve ranije navedeno, razvidno je kako se rezultati dobiveni u našem istraživanju ne razlikuju značajnije u odnosu na većinu ranije provedenih istraživanja u svijetu.

Međutim, za razliku od drugih studija, u našem presječnom istraživanju nije dobiveno postojanje povezanosti između C₄ komponente komplementa i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. S obzirom da je u bolesnika s nedostatkom C_{4A} i/ili C_{4B} izotipa C₄ komponente komplementa zabilježena češća pojavnost SLE-a u odnosu na bolesnike s nedostatkom C₃ komponente komplementa, vrijednost C₄ komponente komplementa ne možemo izravno povezati s aktivnosti bolesti.^{207,208}

U provedenom istraživanju analiza povezanosti između laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom oštećenja dokazala je prisutnost dobre i pozitivne povezanosti između vrijednosti CRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja. Pritom nije detektirano postojanje korelacije između povišenog nalaza vrijednosti CRP-a i zahvaćenosti pojedinih organskih sustava navedenog indeksa oštećenja. Analiza pojedinačnih obilježja indeksa oštećenja organa zabilježila je veću prisutnost povišenog nalaza CRP-a u slučaju pojave obilježja pleuralne fibroze kao i u bolesnika s kožnim ulceracijama, manjim gubitkom tkiva, terminalnom fazom bubrežne bolesti, perikarditisom u trajanju od šest mjeseci ili perikardiektomijom, osteomijelitisom i kardiomiopatijom. U ispitivanoj skupini bolesnika nije utvrđeno postojanje povezanosti između povišene vrijednosti anti-dsDNA protutijela i SLICC/ACR indeksa oštećenja organa.

Rezultati istraživanja provedenih u svijetu koji su vezani za analizu povezanosti između imunoloških parametara i indeksa oštećenja organa su oprečni. Kao i u našem istraživanju, u studijama provedenim u Velikoj Britaniji i Kanadi na velikom broju bolesnika nije detektirano postojanje povezanosti između povišene vrijednosti anti-dsDNA protutijela i pojave oštećenja organa.^{115,209} Oprečno navedenom, u nakim studijama koje su provedene na manjem broju bolesnika pokazano je postojanje pozitivne korelacije između povišene vrijednosti anti-dsDNA protutijela i pojave oštećenja organa.^{187,188} Kao i u našoj studiji, u presječnom istraživanju provedenom na velikom broju bolesnika pokazano je postojanje povezanosti između vrijednosti hsCRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja.¹¹⁷ Oprečno rezultatima našeg istraživanja, u nekim je studijama zabilježeno postojanje povezanosti između vrijednosti hsCRP-a i pojave zahvaćanja određenih organskih sustava SLICC/ACR indeksa oštećenja kao što su: bubrežni, plućni, kardiovaskularni, mišićno-koštani sustav i pojava šećerne bolesti.^{117,210} Pritom su, analizirajući zasebno obilježja plućnog sustava, uočene značajno veće vrijednosti hsCRP-a u bolesnika s pojavom plućne i pleuralne fibroze, uz granično veće vrijednosti hsCRP-a u bolesnika s plućnom hipertenzijom. Analizom mišićno-koštanog sustava, zabilježene su veće vrijednosti hsCRP-a u bolesnika s mišićnom atrofijom ili slabosti, deformirajućim ili erozivnim artritismom i avaskularnom nekrozom.¹¹⁷

S obzirom na navedeno, razvidno je kako se rezultati dobiveni u našem istraživanju ne razlikuju značajnije u odnosu na većinu ranije provedenih istraživanja u svijetu. Za razliku od drugih studija, u našem presječnom istraživanju nije detektirano postojanje korelacije između vrijednosti CRP-a i zahvaćenosti pojedinih organskih sustava, ali je analiza povezanosti CRP-a i pojedinačnih obilježja indeksa oštećenja pokazala kao i u drugim studijama, prisutnost značajno većih vrijednosti CRP-a u bolesnika s pojavom pleuralne fibroze.

Minimalne uočene razlike u povezanosti laboratorijskih i imunoloških parametara s indeksom aktivnosti bolesti i indeksom oštećenja najvjerojatnije su posljedica relativno malog broja bolesnika u našem uzorku ispitanika.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog presječnog istraživanja koje je uključivalo 110 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom redovito kontroliranih na našem Odjelu možemo zaključiti slijedeće:

1. Veća duljina trajanja bolesti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom povezana je s većim indeksom oštećenja organa (SLICC/ACR damage index).
2. U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom veća duljina trajanja bolesti ne mora biti nužno povezana s većim indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI).
3. Veći broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija u SLE bolesnika nije povezan s prisutnošću većeg indeksa oštećenja organa (SLICC/ACR damage index).
4. U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom broj zadovoljenih ACR klasifikacijskih kriterija slabo korelira s indeksom aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI).

Nadalje, naše je istraživanje pokazalo da u SLE bolesnika postoji slaba negativna povezanost između vrijednosti C₃ i C₄ komponente komplementa i kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA protutijela te slaba pozitivna povezanost između vrijednosti CRP-a i anti-dsDNA protutijela.

Uspoređujući laboratorijska obilježja bolesti sa SELENA SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti ustanovljena je dobra, značajna i negativna korelacija između vrijednosti C₃ komponente komplementa i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti, a vrlo jaka povezanost između kategoriziranih vrijednosti anti-dsDNA protutijela i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti. S druge strane u našem istraživanju vrijednosti CRP-a dobro i pozitivno koreliraju s brojem SELENA SLEDAI obilježja, ali ne i sa SELENA SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti.

Uspoređujući laboratorijska obilježja bolesti sa SLICC/ACR indeksom oštećenja nismo zabilježili postojanje povezanosti između vrijednosti anti-dsDNA protutijela i SLICC/ACR indeksa oštećenja. Za razliku od navedenog detektirana je dobra i pozitivna povezanost između vrijednosti CRP-a i SLICC/ACR indeksa oštećenja.

7. LITERATURA

1. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1386-1390.
2. Lahita RG. Introduction. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.
3. Domsic RT, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1211-1216.
4. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:617-39.
5. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1994;330:1871-9.
6. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. U: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL i sur, ur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17. izd. New York: Mc Graw-Hill Co; 2008, str. 2075-2083.
7. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369(9561):587-96.
8. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB, ur. Kellys Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001, str. 1105-1123.
9. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB i sur. Cross cultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:608-611.
10. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB i sur. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. J Rheumatol 1994;21:1468-1471.
11. Narayanan CK, Marwaha CV, Shanmuganandan CK, Shankar GCS. Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. MJAFI 2010;66:102-107.
12. Siti Idayu H, Kamaliah MD, Noor Suryani MA, Che Maraina CH. Association Between Serum Levels of C3 and C4 with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Int Med J 2012;19:299.

13. Nasiri S, Karimifar M, Bonakdar ZS, Salesi M. Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British Isles Lupus Assessment Group Index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int* 2010;30(12):1605-9.
14. Andrejević S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol* 2013;32(11):1619-26.
15. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus- a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1039-44.
16. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH i sur. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813.
17. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum* 1996;35:248-254.
18. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB i sur. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:93-96.
19. Rabbani M, Siddiqui B, Tahir M i sur. Systemic lupus erythematosus in Pakistan. *Lupus* 2004;13:820-825.
20. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994;53:675-80.
21. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):576-84.
22. Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J i sur. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):576-84.
23. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR i sur. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60:105-113.

24. Fessel W. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974;134:1027-1035.
25. Uramoto K, Michet C, Thumboo J i sur. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.
26. Petri MD. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Rheumatol* 2002;16:847-858.
27. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50:85-95.
28. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC i sur. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PloS Genet* 2008;25:4.
29. Salmon JE, Kimberly RP, Gibofsky A, Fotino M. Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus: Dissociation of Fc receptor-ligand binding and internalization. *J Immunol* 1984;133:2525-2531.
30. Salmon JE, Millard S, Schacter LA i sur. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African-Americans. *J Clin Invest* 1996;97:1348-1354.
31. Carlsten H, Holmdahl R, Tarkowski A. Analysis of the genetic encoding of oestradiol suppression of delayed-type hypersensitivity in (NZBxNZW) F1 mice. *Immunology* 1991;73:186-190.
32. Melez KA, Reeves JP, Steinberg AD. Modification of murine lupus by sex hormones. *Ann Immunol (Paris)* 1978;129:707-14.
33. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1982;2(1):206-11.
34. Sequeira JF, Keser G, Greenstein B i sur. Systemic lupus erythematosus: Sex hormones in male patients. *Lupus* 1993;2(5):315-317.
35. Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998;188:2313-20.
36. Karp DR. Complement and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:538-42.
37. Hoffman RW. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2004;113:4-13.
38. Horwitz DA. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthritis Res Ther* 2008;10:227-38.

39. Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, Díaz-Jouanen E. The connective tissue diseases as disorders of immune regulation. *Clin Rheum Dis* 1985;11:451-469.
40. Bertias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603-11.
41. Robb-Nicholson LC, Liang MH, Daltroy L i sur. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: A pilot study. *J Rheum* 1989;28:500-505.
42. Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus U: Lahita RG, ur. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: John Walley and sons; 2004, str. 435-448.
43. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:471.
44. Luger TA, Bonsmann G, Kuhn A, Böhm M. Cutaneous Lupus Erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 351-360.
45. Brennan MT, Valerin MA, Napenas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am* 2005;49:127-141.
46. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99-116.
47. Fernández A, Quintana G, Matterson E i sur. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthropathy to rhupus. *Clin Rheumatol* 2004;23:523-526.
48. Gladmann DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V i sur. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:761-765.
49. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008;197:1-10.
50. Casado E, Gratacós J, Tolosa C i sur. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:385-390.
51. Soininen K, Niemi M, Kilkki E, Strandberg T, Kivistö KT. Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:51-54.
52. Zoilo M, Eduardo B, Enrique F, del Rocio MV. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a boy with systemic lupus erythematosus.

Rheumatol Int 2010;30:965-968.

53. Gladman DD, Urowitz MB. Clinical features of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1277-1297.
54. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J i sur. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology (Oxford) 2009;48(5):542-545.
55. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. J Rheumatol 1994;21:2046-51.
56. Mittal B, Rennke H, Singh A. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:1-8.
57. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. J Am Soc Nephrol 2007;18(1):244-54.
58. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. Kidney 2007;71:491-495.
59. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42(4):599-608.
60. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. Stroke 1989;20:583-591.
61. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. Arthritis Rheum 2005;52:2774-2782.
62. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. Stroke 2007;38:281-285.
63. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M i sur. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010;69:2074-2082.
64. Cimaz R, Meroni PL, Schoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). Lupus 2006;15:191-197.
65. Čikeš N. Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa. Reumatizam

2009;56(2):29-33.

66. Fishback N, Koss MN. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:368-375.
67. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ i sur. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
68. Urowitz MB, Gladman D. Atherosclerosis and lupus: the SLICC Study. *Lupus* 2007;16(12):925-928.
69. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:379-385.
70. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of literature. *Ann J Med* 1980;69:187-94.
71. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Blendis LM. The liver in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1984;53(211):401-09.
72. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: Aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000;59:217-222.
73. Miller MH, Urowitz MB, Gladmann DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:1181-1186.
74. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum* 1978;21(3):295-305.
75. Martinez-Banos D, Crispin JC, Lazo-Langner A, Sanchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006;45:994-998.
76. Harris EN, Wilson WA, Pierangeli SS. Hematologic and Coagulation Abnormalities of systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 408-413.
77. Asherson RA, Cervera R, Piette JC i sur. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195-207.
78. Clowse MEB, Petri M. Pregnancy. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. *Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology*, 1. izd. Philadelphia: Mosby,

Elsevier; 2007, str. 449-459.

79. Clark WF, Linton AL, Cordy PE, Keown PE, Lohmann RC, Lindsay RM. Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Can Med J* 1980;8:1191-1195.
80. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988;31:817-825.
81. Hind CR, Ng SC, Feng PH, Pepys MB. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985;44:260-61.
82. Williams RC Jr, Harmon ME, Burlingame R, Du Clos TW. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:454-461.
83. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C i sur. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.
84. Abo SM, Debari VA. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37(1):3-14.
85. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Fabijanić D, Fabijanić A. Antifosfolipidni sindrom: od dijagnoze do liječenja. *Liječ Vjesn* 2007;129:281-285.
86. Novak S. Kliničko značenje antinuklearnih protutijela i drugih seroloških abnormalnosti u SLE. *Reumatizam* 2009;56:22-25.
87. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:434-540.
88. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-dsDNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1052-1056.
89. Smeenk RJT, Van den Brink HG, Brinkman K i sur. Anti-ds-DNA: choice of assay in relation in clinical value. *Rheumatol Int* 1991;11:101-107.
90. Takeuchi Y, Ishikawa, O, Miyachi Y. The comparative study of anti-double-stranded DNA antibody levels measured by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay in systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1997;24:297-300.
91. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1968;278:533-538.
92. Bootsma H, Spronk P, Derksen R i sur. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-1599.

93. Reichlin M, Wolfson-Reichlin M. Correlations of anti-ds DNA and anti-ribosomal P autoantibodies with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2003;108:69-72.
94. Waltz-LeBilanc BA, Gladman DD, Urowitz EM. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. Predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994;21:2239-41.
95. Aringer M, Smolen JS. [Systemic lupus erythematosus-activity and outcome]. *Z Rheumatol* 2006;65(2):103-109.
96. Saisoong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:51-58.
97. Zen M, Bassi N, Nalotto L i sur. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(6):856-63.
98. Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2013;55(1-3):10-21.
99. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-1734.
100. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological and genetic findings. *Autoimmunity Rev* 2005;4:253-263.
101. Reichlin M. ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus* 2000;9(2):116-119.
102. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG i sur. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. *Arthritis Rheum* 1993;36:1263-1273.
103. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E i sur. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):882-891.
104. Wallace DJ, Lin HC, Shen GQ, Peter JB. Antibodies to histone (H2AH2B)-DNA complexes in the absence of antibodies to double stranded DNA or to (H2AH2B) complexes are more sensitive and specific for scleroderma-related disorders than for lupus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1795-1797.

105. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2350-2357.
106. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685-708.
107. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
108. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol* 1992;19(1):53-59.
109. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1107-1118.
110. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(12):997-1000.
111. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2006;33(8):1570-1577.
112. Petri M, Kim MY, Kalunian KC i sur. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353(24):2550-2558.
113. Fernando MM, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005;64:524-527.
114. Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1045-9.
115. Prasad R, Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(5):285-91.
116. Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol* 2005;32(5):824-827.
117. Lee SS, Singh S, Link K, Petri M. High-Sensitivity C-Reactive Protein as an Associate of Clinical Subsets and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;38(1):41-54.

118. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
119. Petri M, Orbai AM, Alarcon SG i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;8:2677-86.
120. Aranow C, Ginzler EM. Treatment of non-renal lupus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008, str. 1309-1318.
121. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(6):387-393.
122. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 2001;10(3):140-147.
123. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
124. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987;30(12):1435-1436.
125. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM i sur. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-745.
126. Novak S. Liječenje lupusnog nefritisa. *Liječ Vjesn* 2014;136:215-219.
127. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, i sur. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1771-1782.
128. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, i sur. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
129. Ginzler EM, Dvorkina O. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:315-328.
130. Chan TM, Li FK, Tang CS i sur. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
131. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C i sur. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.

132. Appel GB, Contreras G, Dooley MA i sur. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-1112.
133. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-509.
134. Liang B, Gardner DB, Griswold DE i sur. Antiinterleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2006;119:296-305.
135. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1(1):12-32.
136. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004;3(6):423-453.
137. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):345-351.
138. Abu Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from single centre. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.
139. Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM i sur. Systemic lupus erythematosus in multiethnic cohort (LUMINA) XXXII: (corrected) contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;15(1):26-31.
140. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Manag Care* 2001;7(16):474-479.
141. Cervera R, Khamashta MS, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: comparison of early and late manifestations in cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82(5):299-308.
142. Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.
143. Mayer M. Obilježja smrtnosti oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa. *Reumatizam* 2009;56(2):44-49.
144. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21(2):73-80.

145. Kaslow RA, Masi AT. Age, sex, and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Arthritis Rheum* 1978;21(4):473-479.
146. Prete PE, Majlessi A, Gilman S, Hamideh F. Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population. *J Clin Rheumatol* 2001;7(3):142-50.
147. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:72-79.
148. Dubois EL. Systemic lupus erythematosus: recent advances in its diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1956;45(2):163-184.
149. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-13.
150. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2550-2557.
151. Jeong SJ, Choi H, Lee HS i sur. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis* 2009;41:268-274.
152. Yuhara T, Takemura H, Akama T, Suzuki H, Yamane K, Kashiwagi H. Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996;35:629-636.
153. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11:109.
154. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, Inês LP, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:103-107.
155. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99:37-47.
156. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-534.
157. Ward MM. Avoidable hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:162-168.

158. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:588-597.
159. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE i sur. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-415.
160. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14(13):223-226.
161. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519.
162. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K i sur. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60.
163. Romero-Diaz J, Vargas-Vorackova F, Kimura-Hayama E i sur. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:110-119.
164. Haque S, Gordon C, Isenberg D i sur. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010;37:322-329.
165. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of age groups. *Lupus* 2007;16:28-34.
166. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3159-3163.
167. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escarcega R i sur. Osteoporosis in patient with systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 2009;11:486-491.
168. Ramsey-Goldman R, Dunn J, Huang C i sur. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum* 1999;42:882-890.
169. Becker A, Fisher R, Scherbaum W, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 2001;10:809-814.
170. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-1328.

171. Lane N, Yao W. New insights into the biology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *IBMS BoneKEy* 2011;8:229-236.
172. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-90.
173. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control* 2008;19:887-94.
174. Anić F, Žuvić-Butorac M, Štimac D, Srđan N. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J* 2014;55:514-9.
175. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):937-44.
176. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000;27:685-691.
177. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.
178. Anić B, Cerovec M, Čikeš N. Epidemiologic characteristics of 328 Croatian SLE patients based on ACR classification criteria. *Lupus* 2005;14(3):240.
179. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11(8):528-32.
180. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera; 2011.
181. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. *Lupus* 2006;15(2):110-3.
182. Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Goncalves RM, Wall JG. Systemic lupus erythematosus in Portugal: Diagnosis and disease awareness from 1970 to 2001. *Eur J Epidemiol* 2003;18(10):995-999.
183. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001;28(3):539-46.

184. Bertoli AM, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, ur. Systemic lupus erythematosus: a comparison to rheumatology, 1. izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007, str. 1-18.
185. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):841-55.
186. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):81-7.
187. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P i sur. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus* 1998;7:119-23.
188. Sella EM, Sato EI. Cumulative organ damage evaluation using SLICC/ACR-DI in patients with more than five years of systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:115-22.
189. Vilar MJ, Bezerra EL, Sato EI. Skin is the most frequently damaged system in recent-onset systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Clin Rheumatol* 2005;24:377-80.
190. Cassano G, Roverano S, Paira S i sur. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multi-centre study. *Clin Rheumatol* 2007;26:2017-22.
191. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(4):539-47.
192. Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):761-68.
193. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002;31(2):66-71.
194. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;104(9):1478-81.
195. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Prostate cancer in systemic lupus erythematosus. *Int J Cancer* 2011;129(12):2966-69.

196. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J i sur. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130-35.
197. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V i sur. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2014.
198. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.
199. López-Hoyos M, Cabeza R, Martínez-Taboada VM i sur. Clinical disease activity and titers of anti-dsDNA antibodies measured by an automated immunofluorescence assay in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(7):505-9.
200. Horák P, Hermanová Z, Faltýnek L, Pospíšil Z, Scudla V. The autoantibody profile and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Vnitr Lek* 1997;43:639-44.
201. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Rovin BH. High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(3):441-7.
202. Spronk PE, Limburg PC, Kallenberg CG. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4(2):86-94.
203. Cherian J, Macdermott EJ, Santiago A i sur. Characterization of systemic lupus erythematosus patients with low or normal complement levels: longitudinal evaluation of disease flares [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(10):900.
204. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2342-9.
205. Barnes EV, Narain S, Naranjo A i sur. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14(8):576-82.
206. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef MR i sur. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2011;20(14):1494-500.
207. Pickering MC, Botto M, Taylor PR i sur. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227-324.

208. Yang Y, Chung EK, Zhou B i sur. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimmun* 2004;7:98-132.
209. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibodies profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:276-9.
210. Bertoli AM, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J Rheumatol* 2008;35(12):2355-8.

POPIS SKRAĆENICA

SLE- Systemic Lupus Erythematosus

SLICC/ACR- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology

MHC- Major Histocompatibility Complex

HLA- Human Leukocyte Antigen

FcyR- Receptor za Fc fragment imunoglobulina

EBV- Epstein-Barr virus

DLE- Drug Induced Lupus

WHO- World Health Organization

ISN/RPS- International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

aCL- Antikardiolipinska protutijela

LAC- Lupus antikoagulans

β 2GP1- Protutijela na β 2 glikoprotein 1

CAPS- Catastrophic AntiPhospholipid Syndrome

CRP- C-reaktivni protein

SE- Brzina sedimentacije eritrocita

NSAR- Nesteroidni antireumatici

ANA- Antinuklearna protutijela

IIF- Test indirektne imunofluorescencije

ELISA- Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ADNA- Protutijela na dvostruku uzvojnici DNA

SCLE- Subakutni kožni lupus

MCTD- Mješana bolest vezivnog tkiva

SLAM- Systemic Lupus Activity Measure

SLEDAI- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

ECLAM- European Consensus Lupus Activity Measurement

LAI- Lupus Activity Index

BILAG- British Isles Lupus Assessment Group

SELENA- Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment

ACR- American College of Rheumatology

SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics

ELT- Euro Lupus Trial

LN- lupus nephritis

CTLA-4- Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

TNF- Tumor Necrosis Factor

IFN- Interferon

IL-6R- Receptor interleukina 6

FDA- Food and Drug Administration

GF- Glomerularna filtracija

ANF- Antinuclear factor

SLEDAI-2K- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K

ŽIVOTOPIS
(Curriculum vitae)

Felina Anić, dr.med

Mjesto i datum rođenja: Rijeka, 11. prosinac 1980.

Kućna adresa: Kliči 9, Viškovo 51216, 51000 Rijeka; **email:** inaanic@yahoo.com

Telefon: +38551/257551 mob: +38598/9914862

ZAPOSLENJE:

2005. - 2006. stručni jednogodišnji staž, KBC Rijeka

2007. - asistent na Katedri za Internu medicinu

2012. - specijalist interne medicine Kliničkog bolničkog centra Rijeka

ŠKOLOVANJE:

1995.-1999. Prva riječka hrvatska gimnazija, Rijeka

1999.-2005. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

AKADEMSKI STUPNJEVI

2005., rujan - doktor medicine, Medicinski fakultet u Rijeci

2007., travanj- položen stručni državni ispit

2012.g. prosinac-položen specijalistički ispit iz Interne medicine

STUDIJSKI BORAVCI

2005. Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica Brescia, Italija

STRANI JEZICI:

engleski, talijanski

Znanstveni radovi

1. Anić F, Zuvčić-Butorac M, Stimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J* 2014;55:514-9.
2. Srdan N, Anić F, Schnurrerer Luke-Vrbanić T. Extremely high serum ferritin levels as main diagnostic tool of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2012;32:1091-1094.
3. Bubonja-Sonje M, Rubinic D, Anic F, Novak S, Vuckovic D, Abram M. Salmonella enterica arthritis in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *West Indian Med J* 2013;62:270-2.
4. Anić F, Novak S. Trudnoća u bolesnica sa sustavnim eritemskim lupusom. *Medicina Fluminensis* 2012;48:41-47

Znanstveni rad recenziran, objavljen u zborniku radova s međunarodnog znanstvenog skupa

1. Rožmanić V, Korotaj Z, Anić F, Buzečan M, Banac S, Vlasić I, Zubović I. Co morbidity of asthma and other allergic diseases and impairment of quality of life. *European respiratory Journal*, 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Denmark, September 17-21.2005. (suppl.49: P 1074)

2. Korotaj Z, Rožmanić V, Banac S, Zubović I, Vlasić I, Ahel V, Anić F, Buzečan M.

Classification of asthma severity and health related quality of life in children- are they comparable? European respiratory Journal, 15th ERS Annual Congress, Copenhagen, Denmark, September 17-21.2005. (suppl.49: P 3935)

3. Rozmanic V, Korotaj Z, Anić F, Buzečan M, Vlasić I, Banac S, Ahel V. Children and parent perceptions of childhood asthma. World Allergy Congress, Munich, Germany. June 26-July 1.2005. (suppl.1, session 2:831)

Znanstveni rad recenziran, objavljen u zborniku radova s nacionalnog znanstvenog skupa

1. Anić F. Prikaz bolesnice s tipičnom slikom reumatske polimialgije. Rheumatism 2008;55:94.

2. Anić F, Novak S, Defranceschi M. Sigurnost primjene bioloških lijekova u artritisu. Rheumatism 2008;55:89-90.

3. Anić F, Zekić T, Defranceschi M, Novak S. Pojava IgA nefropatije u bolesnika s abdominalnim oblikom Henoch-Schönleinove purpure uspješno liječena mikofenolat mofetilom-prikaz bolesnika. Rheumatism 2013;60:92.

4. Zekić T, Anić F, Defranceschi M, Novak S. Mononeuritis multiplex i eozinofilni pleuralni izljev kao prva manifestacija Churg-Strausova sindroma. Rheumatism 2013;60:100.

5. Šarić K, Šemper A, Anić F, Zekić T, Defranceschi M, Novak S. Kliničke manifestacije, dijagnoza i liječenje bolesnika s temporalnim arteritisom u KBC-u Rijeka. Rheumatism 2013;60:96.

Članstva

Hrvatsko reumatološko društvo

Hrvatsko društvo za debljinu