Gastrointestinalne manifestacije bolesnika sa sustavnom sklerozom

Knežević, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:061386

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

ANTONIA KNEŽEVIĆ

GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2014./2015.

Mentor:
dr. sc. Mislav Radić, doc.

Split, listopad 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.2. Definicija 2
1.3. Epidemiologija 2
1.4. Etiologija 3
1.5. Ptogeneza 3
1.6. Patologija 4
1.7. Klasifikacija 4
1.8. Klinička slika 5
1.8.1. Klinička slika i simptomi zahvaćenosti pojedinih dijelova probavnog sustava 5
1.8.1.1. Usna šupljina 5
1.8.1.2. Jednjak 6
1.8.1.3. Želudac 6
1.8.1.4. Tanko i debelo crijevo 7
1.8.1.5. Jetra i bilijarni trakt 7
1.9. Dijagnoza 8
1.10. Serološki pokazatelji 9
1.11. Liječenje 9
1.12. Prognoza 11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 12
3. MATERIJAL I METODE 14
3.1. Definicija istraživanja 15
3.2. Ispitanici 15
3.3. Mjesto istraživanja 20
3.4. Procjena zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava 20
3.5. Autoprotutijela 20
3.6. Statistička obrada podataka 21
3.7. Ishod istraživanja 21
4. REZULTATI 22
5. RASPRAVA 29
6. ZAKLJUČCI 33

7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....35
8. SAŽETAK.....41
9. SUMMARY 44
10. ŽIVOTOPIS 47

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na svom strpljenju, posvećenom vremenu i stručnoj pomoći pri planiranju i pisanju ovog diplomskog rada te na ukazanom povjerenju.
Od srca zahvaljujem svojoj obitelji na svoj pruženoj podršci.

1. UVOD

1.2. Definicija

Sustavna skleroza (SSc) je generalizirana bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena zadebljanjem i fibrozom kože, te zahvaćanjem intersticija unutarnjih organa kao što su: bubreg, pluća, srce i probavni sustav (1).

Kao klinički entitet karakteriziraju je tri značajke:

1. proces fibroziranja kože i unutarnjih organa,
2. vaskulopatija neupalne naravi u malim krvnim žilama,
3. specifična autoantitijela (1, 2).

Promjene probavnog sustava izrazito su česte u bolesnika sa SSc, mogu se pojaviti u svim dijelovima probavnog sustava i imaju bitan utjecaj na kakvoću života i opće zdravstveno stanje bolesnika sa SSc (3).

U probavnom sustavu dolazi do promjena u krvnim žilama, imunoloških promjena, nakupljanja kolagena u submukozi i atrofije glatkih mišića crijeva (4).

1.3. Epidemiologija

Sustavna skleroza je relativno rijetka bolest. Smatra se da na milijun stanovnika u prosjeku boluje 8 ljudi. Žene su zahvaćene tri puta češće od muškaraca, a u reproduktivnoj dobi i nekoliko puta više. Iako se može pojaviti u svim dobnim skupinama najčešće se javlja od 30. do 50. godine života (5).

Različita incidencija unutar generički srodnih populacija koje žive u različitim okruženjima upućuje na ulogu čimbenika okoliša (1). Poslije kože najčešće je zahvaćen probavni sustav, te se u bolesnika sa SSc simptomi zahvaćenosti probavnog sustava javljaju kod 50%-90% oboljelih (3). Simptomi zahvaćenosti gornjeg dijela probavnog sustava češće se javljaju u bolesnika sa SSc (74%), nego simptomi zahvaćenosti donjeg dijela probavnog sustava (30%) (3). U oko 10% bolesnika sa SSc simptomi probavnog sustava se javljaju prije simptoma zahvaćenosti kože (6).

Studije su pokazale zahvaćenost probavnog sustava u bolesnika sa SSc:

Jednjak - 90%,

Želudac - 10%-75%,

Tanko crijevo - 30%,

Debelo crijevo - 10%-15%,

Anorektalna regija - 50%-70% (6-9).

1.4. Etiologija

Uzrok bolesti je nepoznat. Zabilježeno je nekoliko porodica s više članova oboljelih od SSc, te postojanje istodobno drugih bolesti vezivnog tkiva i autoantitijela u rođaka oboljelih od SSc, što bi upućivalo na nasljednu predispoziciju. Uloga herediteta u nastanku ove bolesti još nije razjašnjena. Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5 (10). Bolest se pojavljuje sporadično, ali je češća u ljudi koji su profesionalno izloženi organskim otapalima, polivinil-kloridu, silicijevom dioksidu (rudari u rudnicima zlata i ugljenokopima, kamenoresci) što upućuje na moguću ulogu čimbenika iz okoliša (1). Među rizične čimbenike navode se i neki virusi (parvovirus B19, retrovirusi, citomegalovirus, Epstein-Barrov virus) i lijekovi (pentazocin, bleomicin, karbi dopa, kokain) (11).

1.5. Ptogeneza

Vaskularni i imunološki poremećaji dovode do prekomjerne sinteze kolagena (fibrinogeneza), a aktivacija fibroblasta, bez obzira na početni događaj, je konačni put u patogenezi SSc. Zašto abnormalno stimulirani fibroblasti izlučuju veće količine kolagena još nije razjašnjeno. Zbog aktivacije mehanizma zgrušavanja krvi u zahvaćene krvne žile odlaže se fibrin (12, 13). Bilo koji dio probavnog sustava može biti zahvaćen, a promjene i simptomi su slični u svim dijelovima od usne šupljine do anusa. Dolazi do promjena u krvnim žilama, imunoloških abnormalnosti, kolagen se nakuplja u submukozi, a glatki mišići probavnog sustava atrofiraju (5).

Prema vaskularnoj teoriji primarne promjene u probavnom sustavu nastaju zbog oštećenja živčanog spleta uzrokovanog promjenama u arteriolama u vasa nervorum i povećanog nakupljanja kolagena u njima. Mnoge studije su pokazale da je protok kroz mukozu želuca i dvanaesnika smanjen i da to nastupa prije atrofije mišićnog sloja. Dolazi do proliferacije fibroblasta u adventiciji. Promjene u krvnim žilama, kao i kompresija nastalog kolagena na živčani splet dovodi do ishemije. Tome pridonosi i stvaranje fokalnih intervaskularnih tromba (9). Povišene su plazmatske razine von Willebrandovog faktora, ß-tromboglobulina, faktora VIII/von Willebrandovog antigena i tkivnog aktivatora plazminogena (14). Također je povišen

postotak cirkulirajućih agregata trombocita i serumska koncentracija ß-tromboglobulina. Smanjena je koncentracija trombocitnog serotonina i povećanje serotoninom inducirane agregabilnosti trombocita. Te sve promjene odražavaju endotelno oštećenje i popravak, dok sam nastanak ozljede endotela nije sasvim jasan (15, 16).

Druga, imunološka teorija smatra da je imunološki sustav prvenstveno odgovoran u patogenezi nastanka promjena u probavnom sustavu. Jedna studija je pokazala da oštećene stanice endotela želuca su potaknute na veću ekspresiju adhezivnih molekula kao što su VCAM-1 i ICAM-1 (vaskularne i intraceluralne adhezivne molekule), te privlače aktivaze limfocita. Dolazi do povećanja CD4+/CD8+ T limfocita u mukozi želuca, što se smatra okidačem u oštećenju probavnog sustava u ranoj fazi SSc (4). Smanjena ekspresija VEGF-a (*engl.* Vascular endotelial growth factor) u mukozi želuca smanjuje angiogenezu što je jedan od razloga propadanja živčanog spleta u probavnom sustavu i atrofije glatke muskulature. Antitijela na M3 muskarinske receptore nađena su u bolesnika sa SSc i mogu dovesti do smanjenja kolinergičke transmisije (17).

1.6. Patologija

SSc ponajprije zahvaća kožu na koju bolest može biti ograničena godinama, ali u većine bolesnika vremenom bivaju zahvaćeni unutarnji organi (18). U probavnom sustavu, na njegovom cijelom dijelu, od usta do anusa, može se razviti atrofija mišićnog sloja, te zamijeniti vezivom. Promjene su najizraženije u jednjaku, te donji njegov dio može u potpunosti izgubiti elastičnost i nalikovati gumenoj cijevi (18).

Sluznica crijeva je stanjena, može biti ulcerirana, a lamina proprija i submukoza su prožete kolagenom. U tankom crijevu dolazi do gubitka resica (18).

1.7. Klasifikacija

Sustavna skleroza se pojavljuje u tri oblika:

1. difuzna skleroza,
2. ograničena skleroderma (CREST sindrom),
3. skleroza unutarnjih organa bez zahvaćenosti kože (1).

U difuznoj sklerozi obično je zahvaćena koža lica, udova i trupa (1). U ograničenom obliku SSc koji se obično naziva CREST sindrom (akronim od calcinosis, Raynaud, esophagus, sclerodactylia, teleangiectasiae) nalaze se tvrde nakupine kalcifikata u koži, Raynaudov fenomen, zahvaćenost jednjaka, sklerodaktilija i teleangiektatične promjene kože (1). Treći oblik SSc je bez kožnih promjena, samo sa zahvaćanjem unutarnjih organa (*sclerosis sine scleroderma*) (1). U bolesnika sa difuznom SSc probavni sustav je češće zahvaćen nego kod ostalih oblika SSc.

1.8. Klinička slika

Najčešći prvi znak SSc je pojava Raynaundova fenomena. Promjene na prstima mogu biti u obliku akroskleroze ili sklerodaktilije. Promjene na koži su najočitije, te idu od zadebljanja, otekline i crvene diskoloracije, zatim gubitka kožnih adneksa, mjestimično nastaju hiperpigmentacije, teleangiektazije i kalcinoze kože (1). Promjene na plućima su fibroza alveolarne bazalne membrane i zbog toga bolesnici imaju osjećaj nedostatka zraka, zaduhu pri malom naporu, pa čak i u mirovanju uz suhi neproduktivni kašalj (1).

Zbog promjena na srcu, bolesnici imaju simptome smanjenja restriktivne funkcije, perikarditis, aritmije i dekompenzaciju. Promjene na bubrezima dovode do nalaza proteina u mokraći, porasta dušičnih tvari i naglog razvoja arterijske hipertenzije, a kasnije dolazi do kronične bubrežne insuficijencije (1). Atrofija mišića, miozitis, tendinitis, polineuritis, artralgije i sinovitis viđaju se u kasnijoj fazi bolesti.

Promjene u probavnom sustavu prisutne su u većine bolesnika sa SSc. Ne postoji predilekcijsko mjesto za razvoj promjena u probavnom sustavu. Najčešće je zahvaćen jednjak, zatim anorektum, želudac, tanko crijevo i kolon (6-8, 18-21).

1.8.1. Klinička slika i simptomi zahvaćenosti pojedinih dijelova probavnog sustava

1.8.1.1. Usna šupljina

Koža lica je stanjena i manje rastezljiva što dovodi do smanjenog otvaranja usta,što onda ometa normalno uzimanje i žvakanje hrane. U 20% bolesnika se razvije sekundarni Sjögrenov sindrom, što rezultira disfagijom, upalom gingive, stvaranjem plakova i karijesa na zubima i paradontoze (22).

1.8.1.2. Jednjak

Tipični simptomi zahvaćenosti jednjaka su: disfagija, slab apetit, retrosternalni pritisak, žgaravica, mučnina i povraćanje, što sve može dovesti do velikog gubitka na težini. Nekada se promjene na jednjaku ne manifestiraju simptomima (polovica bolesnika ima klinički manifestne smetnje), ali rana dijagnoza je bitna da bi se spriječio rizik od komplikacija (23-25). Studije su pokazale da je zahvaćenost jednjaka u bolesnika sa SSc veća kad su pozitivna anticentromerna antitijela, nego u bolesnika sa povećanim antitopoizomerazom I i antinuklearnim protutijelima (8).

Smanjen motilitet jednjaka je najčešći simptom kod zahvaćenosti probavnog sustava u bolesnika sa SSc. Dolazi do oštećenja distalne dvije trećine ezofagealne glatke muskulature, što dovodi dosmanjenja ili potpunog prestanka peristaltike jednjaka, te hrana otežano prolazi u želudac (26). Oštećenje donje dvije trećine jednjaka dovodi često do slabljenja donjeg ezofagealnog sfinktera, što rezultira refluksom želučanog sadržaja u jednjak i do daljeg oštećenja donjeg ezofagealnog sfinktera, poznatog kao GERB (gastro-ezofagealna refluksna bolest). Na početku se bolest manifestira kao jednostavni peptički ezofagitis, što kasnije može progredirati u erozivni ezofagitis, dovesti do krvarenja i ulkusa. Ako se GERB ne liječi dovodi do striktura, fistula i *achalasia-like syndrom-a* (27). Kronični GERB može prijeći u Barrettov jednjak (prevalencija kod SSc bolesnika je 6,8%-12,7%) i također postoji povećan rizik za nastanak adenokarcinoma jednjaka (4, 9, 27, 28,).

1.8.1.3. Želudac

Želudac je zahvaćen kod 10%-75% bolesnika sa SSc (7). Zahvaćenost želuca može se manifestirati kao gastropareza ili gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE) (19). GAVE je karakterizirana kroničnim gastrointestinalnim krvarenjem i pernicioznom anemijom. Prevalencija GAVE-a u bolesnika sa SSc je 5,7%-14% (4, 9). Javlja se smanjenje motiliteta želuca i posljedično njegovo otežano pražnjenje. Takvi bolesnici imaju gastrointestinalno krvarenje, nadutost, dispepsiju, mučninu i povraćanje (29).

GAVE tipično izgleda na endoskopskom nalazu: sluznica želuca izgledom „poput lubenice“ (dolazi do dilatacije malih krvnih žila u antrumu želuca) i tipičan je za SSc (29). Gastropareza ili zakašnjelo pražnjenje želuca, naročito krute hrane, češće je u bolesnika koji

imaju dismotilitet jednjaka. Otežano pražnjenje hrane može dovesti do potpune intolerancije hrane i pogoršati gastro-ezofagealni refluks. Gastropareza se manifestira: napuhnutošću, dispepsijom, mučninom i povraćanjem. Kad se pri gastroskopiji prilikom usisavanja pojavi „prskanje“ to obično znači gastroparezu.

1.8.1.4. Tanko i debelo crijevo

Usporena peristaltika tankog i debelog crijeva glavni je funkcionalni poremećaj, te se javlja sa simptomima: nadutosti, mučnine, koji put praćene povraćanjem (30-32). Malapsorpcijski sindrom je tipičan nalaz u SSc i rezultat je bakterijskog prerastanja koji je posljedica usporene peristaltike crijeva (33-35). Javlja se u 40%-88% bolesnika sa SSc (9). Smatra se da postoji bakterijsko prerastanje (*engl.*SIBO-*small intestinal bacterial overgrowth*) kad je prisutno više od 1×10^5 bakterija u ml duodenalnog soka (36, 37). Malapsorpcijski sindrom dovodi do manjka masti, proteina, ugljikohidrata i vitamina, a manifestira se steatorejom, multiplom nutritivnom deficijencijom i gubitkom težine (9). Smanjen motilitet crijeva može dovesti do pseudoopstrukcije i slike paralitičkog ileusa. Neki bolesnici imaju proljeve, neki opstipaciju, a u jednog broja se izmjenjuju opstipacija i proljevi (30-32). Teleangiektazije u kolonu dovode do povremenog intestinalnog krvarenja i mogu dovesti do anemije. U debelom crijevu tipičan je razvoj divertikula sa širokim ulaznim otvorom i kliničkom slikom divertikuloze (30-32). Većina bolesnika sa divertikulozom nema simptome, ali mogu imati neobjašnjive grčevite boli i proljev, a divertikuli mogu i krvariti. Poseban problem je anorektalna regija, gdje zbog odlaganja kolagena i gubitka tonusa unutarnjeg analnog sfinktera dolazi do kroničnog proljeva, a postoji i mogućnost nastanka inkontinencije stolice, koja se javlja u 38% bolesnika sa SSc. Također česta pojava je i prolaps rektuma (38).

1.8.1.5. Jetra i bilijarni trakt

Jetra i bilijarni trakt su rijetko zahvaćeni u SSc, a primarna bilijarna ciroza je najčešća hepatobilijarna manifestacija u bolesnika sa SSc, sa prevalencijom od 2,5%. U tih bolesnika češće se pojavljuju i bilijarni kamenci.

1.9. Dijagnoza

Dijagnoza SSc se može postaviti na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike: hladni prsti, zategnuta koža na distalnim falangama, Raynaudov fenomen, a kasnije zategnuta koža lica, udova i trupa (1).

Presudno značenje ima nalaz histološkog pregleda kože i RTG pluća (intersticijske promjene). U laboratorijskim nalazima često je prisutna anemija kronične bolesti, hipergamaglobulinemija, reumatoidni faktor (25%), krioglobulinemija i cirkulirajući imunokompleksi (1). Za dijagnozu, ali i prognozu bolesti važniji je nalaz antinuklearnih antitijela. U difuznom obliku SSc karakterističan je nalaz autoantitijela Scl-70 protiv enzima DNK topoizomeraze I, a za CREST sindrom nalaz autoantitijela protiv centromere kromosoma (1). Dijagnostika bolesti probavnog sustava u SSc ovisi o lokalizaciji promjena. Promjene u usnoj šupljini mogu se dijagnosticirati rutinskim pregledom (27, 39, 40). Kod zahvaćenosti jednjaka prvenstveno se radi kontrastni radiogram jednjaka koji može pokazati poremećaj motiliteta u donje dvije trećine jednjaka, proširenje lumena, te strikture u donjem dijelu. Kontrastni RTG nadopunjuje se kompjuteriziranom tomografijom toraksa, a često treba napraviti i gornju endoskopiju probavne cijevi. Endoskopija osim dijagnostičke može imati i terapijsku namjenu (dilatacija postupalnih striktura).

U dijagnostici zahvaćenosti jednjaka se rabe i manometrija i pH-manometrija, te se mjeri tlak gornjeg i donjeg sfinktera jednjaka, motilitet jednjaka i izloženost jednjaka kiselini (30-32).

U Barrettovom jednjaku *American College of Gastroenterology* preporučuje endoskopiju svake 2-3 godine ako nije prisutna displazija, a ako je prisutna displazija niskog stupnja, barem jednom godišnje (41). Za dijagnozu zahvaćenosti želuca sklerozom rabi se endoskopija, te se vizualiziraju promjene sluznice i uzimaju bioptati za histološku analizu promjena.Tipičan nalaz je sluznica „poput lubenice“ zbog razvoja teleangiektazija u antrumu želuca (30, 42, 43). Za procjenu stanja tankog crijeva temeljna dijagnostička pretraga je radiografska kontrastna metoda-pasaža crijeva, te se tako uočavaju promjene u peristaltici crijeva i grube promjene sluznice, dok se endoskopija prvenstveno rabi za dobivanje bioptičkih uzoraka (1, 30). U malapsorpciji u laboratorijskim nalazima imamo snižene serumske albumine i totalne proteine, snižen vitamin B_{12} i feritin. Temeljna pretraga u malapsorpciji je kvantifikacija sadržaja masti u trodnevnom uzorku stolice (više od 6 g dnevno masti u stolici je patološki nalaz) (30, 32). Za dijagnostiku

promjena u debelom crijevu koristi se kolonoskopija s ileoskopijom i irigografija (1, 30). Analna endosonografija koristi se za procjenu funkcije unutarnjeg analnog sfinktera (44).

1.10. Serološki pokazatelji

ANA (antinuklearna antitijela) su potvrđena u 90%-95% bolesnika sa SSc, a također u gotovo svih bolesnika sa zahvaćenošću probavnog sustava u bolesnika sa SSc (45). ACA (anticentromerna antitijela) su statistički značajno manja u bolesnika sa zahvaćenim probavnim sustavom, nego u onih gdje probavni sustav nije zahvaćen. Tako bi prisutnost ACA antitijela mogla značiti manji rizik za nastanak promjena u probavnom sustavu u bolesnika sa SSc. Scl-70 (antitopoizomeraza I antitijela) pojavljuju jednako u SSc bolesnika sa i bez zahvaćenosti probavnog sustava (46).

1.11. Liječenje

Do danas nije poznat niti jedan lijek ili terapijsko sredstvo koje bi učinkovito utjecalona razvoj SSc ili produljenje života bolesnika sa SSc (1). Terapija je usmjerena i ograničena na ublažavanje kliničkih simptoma. Potreban je multidisciplinarni pristup bolesniku sa SSc da bi se smanjili simptomi bolesti, izbjegla malnutricija, smanjio morbiditet i poboljšala kvaliteta života.

Liječenje bolesnika sa SSc i zahvaćenošću probavnog sustava je simptomatsko i suportivno. Procjena nutritivnog statusa trebala bi biti rutinski postupak u bolesnika sa SSc (47).

Kad je zahvaćena usna šupljina, potrebno je provoditi vježbe za mišiće lica, a za lakše otvaranje usta moguće je učiniti bilateralnu komisurotomiju. Potrebno je provoditi optimalnu higijenu usta.

Za bolesnike sa zahvaćenim jednjakom treba uvesti promjene u načinu života, te uvesti dijetalnu prehranu za ljude sa otežanim gutanjem i problemima motilizacije i GERB-om. Treba jesti češće male količine hrane, uspravno sjediti za vrijeme i nakon jela, podići uzglavlje kreveta, izbjegavati poznate iritirajuće faktore i izbjegavati obroke kasno navečer (48).

Bolesnici u kojih je dijagnosticiran GERB trebaju stalno uzimati inhibitore protonske pumpe, lijekove koji ubrzavaju pražnjenje želuca kao metoclopramid, što može smanjiti refluks. Ezofagealne strikture mogu se dilatirati pod endoskopskim vodstvom(48).

Kad bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima može se napraviti anti-refluks operaciju sa varijabilnim ishodom (48). U terapiji želučanih tegoba, ako se radi o GAVE može se napraviti bipolarna kauterizacija, skleroterapija i laserska ablacija (33). U srednje teške bolesti želuca treba pokušati sa dijetalnom ishranom, hranu je potrebno dobro sažvakati, eliminirati alkohol, uzimati hranu sa manje masnoće i vlakana da bi se izbjegla bezoar fermentacija (49, 50). Za želučane tegobe daju se prokinetički lijekovi koji pomažu bolesnicima u ranijoj fazi bolesti.

U kasnijim fazama bolesti kada želudac ne može propustiti ni tekuću hranu potrebno je napraviti jejunostomu, ali peroralnu prehranu treba primjenjivati kod dismotiliteta tankog crijeva (49, 50). Kada je zahvaćeno tanko crijevo, najveći uzrok simptoma je bakterijsko prerastanje crijeva, te se koriste antibiotici kao metronidazol, ciprofloksacin kroz 14 do 28 dana. Preporučuje se izmjenjivanje antibiotika mjesečno da ne bi došlo do bakterijske rezistencije (51). U bolesnika koji imaju problema sa nadutošću probiotici su se pokazali učinkoviti, kao što je laktobacil (51). Bolesnici koji imaju više manifestacija bolesti tankog crijeva i ne reagiraju više na antibiotike potrebna je umjetna prehrana. Prekonoćno hranjenje nazogastričnom sondom je za bolesnika puno prihvatljivije od perkutane endoskopske gastrostome (PEG) (49, 50).

Kada dođe do pseudoopstrukcije tankog crijeva, prvo je potrebno ne uzimati ništa na usta, dati intravensku nadoknadu tekućine i korigirati elektrolite. Pokazao se učinkovit octreotid, a može se dati i neostigmin, ako to ne pomogne radi se kolonoskopijska dekompresija. Operacija je potrebna u perforaciji i peritonitisu (51).

Bolest debelog crijeva i anorektalne regije u bolesnika sa SSc uglavnom se manifestira simptomima opstipacije, proljeva i inkontinencije stolice (9).

Dijete sa velikim udjelom vlakana i laksativi koji povećavaju volumen stolice (tzv.*bulk*-forming laxatives) treba izbjegavati u bolesnika s opstipacijom jer je mogu čak pogoršati (9).

Preporuča se tekuća hrana i upotreba osmotskih laksativa kao senna, bisacodil, polietilni glikol (PEG) jer pojačavaju transport elektrolita i motilitet crijeva (9). U bolesnika s proljevima dijeta ima mali učinak na simptome poput nadutosti, postprandijalne nelagode i gubitka na težini, ali ipak prvi korak je dijeta sa malim udjelom vlakana da bi se olakšala probava i apsorpcija hrane (39). Antibiotici se mogu dati u bakterijskom prerastanju crijeva (51). Bolesnici sa inkontinencijom stolice mogu se pokušati liječiti stimulacijom sakralnih živaca, koja je u nekih bila uspješna (9). Ako stimulacija sakralnih živaca nije dala rezultate moguće je napraviti operaciju tzv. *posterior anal repair*, također se rektalni i vaginalni prolaps treba operativno

zbrinuti. Za uporne i teške inkontinencije stolice može se pristupiti operaciji stavljanja umjetnog sfinktera. U bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom daje se terapija žučnim kiselinama (urodeoksikolna kiselina) koja će odgoditi progresiju bolesti, također će možda trebati transplantacija jetre.

1.12. Prognoza

SSc je bolest sa izrazito kroničnim i progresivnim tijekom (1). Prognoza ovisi o zahvaćenosti unutarnjih organa, prvenstveno o plućnim promjenama, jer one predstavljaju najveći terapijski problem i glavne su u određivanju prognoze bolesti (1).

Bolju prognozu imaju bolesnici sa CREST sindromom, nego oni sa difuznim oblikom bolesti, također muškarci oboljeli od SSc imaju bolju prognozu (1). Gastrointestinalne manifestacije SSc su učestale, te one utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Unatoč brojnim terapijskim protokolima, ograničena je njihova učinkovitost, te zbog toga i progresivne naravi same bolesti životni vijek bolesnika je skraćen, te praćen smanjenom kvalitetom života (52-57). Zbog svega navedenog bitan je multidisciplinarni pristup, što uključuje redovite kontrole da bi se utvrdila eventualna progresija gastrointestinalnih promjena. Rana detekcija i liječenje gastrointestinalnih simptoma mogli bi smanjiti rizik komplikacija kao što su Barrettov jednjak i malnutricija.

Stopa mortaliteta koja se pripisuje gastrointestinalnim komplikacijama SSc iznosi 6-12% (52-57).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kao što je već rečeno, SSc je zaista rijetka bolest. Karakteristično obilježje SSc predstavljaju promjene početnog dijela gastrointestinalnog trakta. Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi učestalost i vrstu zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava u bolesnika s difuznom SSc (dSSc). Daljnji cilj ove presječne studije je bio utvrditi moguće različitosti s obzirom na aktivnost bolesti i kliničku sliku u SSc bolesnika sa/bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Definicija istraživanja

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju, u presječno.

Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

3.2. Ispitanici

U skladu s planom istraživanja u ispitivanje su uvedena 33 SSc bolesnika kojima je dijagnoza postavljena temeljem revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva (Tablica 1) (58). Svi ispitanici su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak u kojem je objašnjen postupak i tijek istraživanja. Ispitivanje se provodi uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uz osigurano poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. Ovo istraživanje je sastavnica multicentričnog Desscipher (akronim *engl.to decipher the optimal management of Systemic Sclerosis*) projekta.

Tablica 1. Kriteriji za klasifikaciju sustavne skleroze preuzeti od Američkog reumatološkog društva*

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

* Za postavljanje dijagnoze dovoljan je jedan veliki ili najmanje dva mala kriterija (58)

Izabrani su dSSc ispitanici koji u trenutku uključenja nisu bolovali od neke druge bolesti gastrointestinalnog sustava. U ispitivanje su uključeni bolesnici starosti od 25 do 65 godina s aktivnom fazom bolesti procijenjenom prema EUSTAR-ovim (engl. *European Scleroderma Trial and Reserch*) kriterijima, minimalnog trajanja od 12 do 60 mjeseci (38).Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 3. Pritom, zahvaćenost kardiopulmonalnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita >30 mm/h 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test > 20 1 bod, snižena vrijednost komponenti komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 bod i DLCO < 80 % 1 bod (Tablica 2) (59).

Tablica 2. EUSTAR kriteriji aktivnosti sustavne skleroze

Modificirani Rodnanov kožni test > 20	1
Regionalna otvrdnuća kože	0,5
Nekrotične promjene na vršcima prstiju ručja	1
Raynaudov fenomen	0,5
DLCO < 80%	1
Srce/Pluća	2
SE > 30 mm/h	1,5
Snižena vrijednost komponenti komplementa	1

Kožne promjene određivane su modificiranim Rodnanovim kožnim testom u skladu sa standardiziranim testnim listama (Slika 1).Modificirani Rodnanov kožni test služi za procjenu stupnja zadebljanja kože pacijenata oboljelih od SSc, a izvodi se jednostavnom kliničkom palpacijom kože na 17 anatomskih područja tijela: lice, prednji dio prsnog koša, trbušna stjenka (na desnoj i lijevoj strani), nadlaktice, podlaktice, dorzum šaka, prsti, natkoljenice, potkoljenice i dorzum stopala.

Koža se opisuje na ljestvici od nula do tri gdje je:

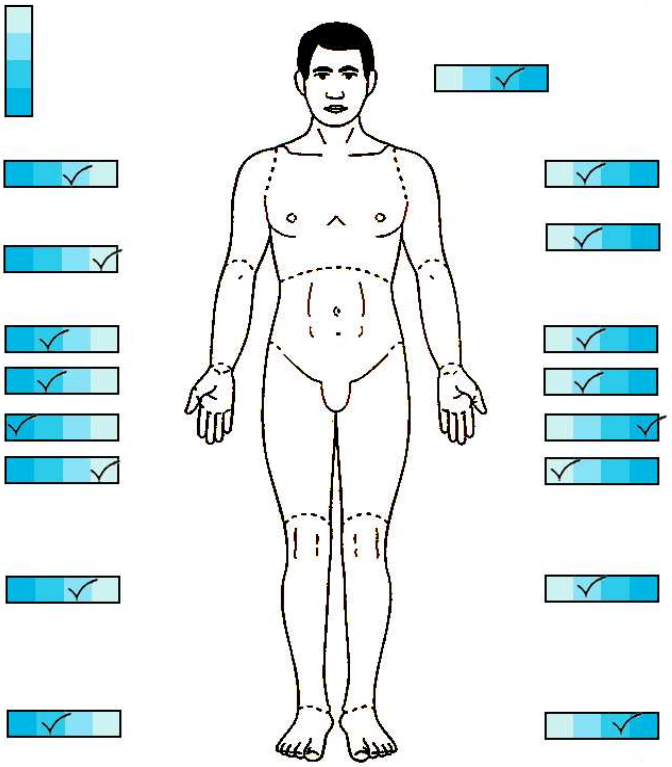
0 – normalna koža

1 – blago zadebljanje kože

2 – umjereno zadebljanje kože

3 – teško zadebljanje kože.

Svako od 17 navedenih područja se zasebno vrednuje i zbroj svih područja predstavlja ukupan broj bodova.



Slika 1. Testna lista za određivanje modificiranog Rodnanovog kožnog testa

Težina kliničke slike je određivana modificiranim *Medsger-ovim* zbrojem koji objedinjuje devet organskih sustava (60). Zahvaćenost s obzirom na pojedini organski sustav se prikazuje u rasponu od urednog nalaza (0) do terminalne zahvaćenosti (4) pri čemu je ukupni maksimalni zbroj 36 (Tablica 3).

Tablica 3. Testna lista za određivanje težine kliničke slike SSc u skladu s modificiranim Medsgerovim zbrojem (60)

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

3.3. Mjesto istraživanja

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

3.4. Procjena zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava

Zahvaćenost gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta je procijenjena prema kliničkim simptomima kao što su disfagija uz prisustvo ostalih manifestacija gastroezofagealne refluksne bolesti (žgaravica, nadutost, retrostrenalna bol i gastropareza). Svim ispitanicima je učinjena pasaža jednjaka i ezofagogastroduodenoskopija. Zahvaćenost donjeg dijela gastrointestinalnog trakta se procjenjivala temeljem kliničkih manifestacija kao što su opstipacija ili proljev. Sveukupna zahvaćenost probavnog sustava je određena u skladu s Medsger-ovom skalom težine kliničke slike.

3.5. Autoprotutijela

Autoprotutijela klase IgG na topoizomerazu i određivana su enzimski vezanom imunoapsorpcijskom metodom (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), s osjetljivošću 97,2% i specifičnošću 99,2%. Dobiveni rezultati suizraženi kao J/ml, a titar autoprotutijela na topoizomerazu I ≥120 J/ml se smatra pozitivnim nalazom. Pri izvođenju metode koristit će se automatski imunoanalizator BOS MINI-Full Automated Microplate FIA Immunoanalyzer, Bimedica Gruppe, Wien, Austrija.

Antinukleolarna autoprotutijela određivana su imunoflorescentnom tehnikom koja koristi Hep-2 stanice kao supstrat, a kozji anti-humani IgG obilježen fluorescein-izocijanatom kao konjugat (BioSystem S.A. Costa Brava 30, Barcelona, Španjolska). Za sustavne autoimune bolesti dijagnostička osjetljivost je 98,3%, a specifičnost 93%. Vrijednosti ≥1:40 smatrane su pozitivnim nalazom. Za polukvantitativno određivanje autoprotutijela usmjerenih na različite antigene, među kojima je i centromera (centromera B) korištena je metoda mnogostrukog određivanja autoprotutijela, koja primjenjuje tehnike protočne citometrije u kombinaciji s homogenim fluoroimunokemijskim metodama (AtheNA Multi-Lyte ANA II Test System, Zeus Scientific, Inc., Raritan, NJ, 08869 USA).Rezultati su očitani na prilagođenom protočnom citometru Luminex 100 (Austin, SAD). Za sustavne autoimune bolesti dijagnostička osjetljivost

je 80%, a specifičnost 93,8%. Rezultati su izraženi u J/ml, a titar autoprotutijela na centromeru ≥120 J/ml se smatra pozitivnim nalazom.

3.6. Statistička obrada podataka

Rezultatimjerenja i zapažanja bilježeni su u individualne test liste, a dobiveni rezultati prikazani su tablično ili grafički. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, odnosno kao medijan uz raspon. Normalnost raspodjele je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Razlike između dviju skupina ispitanika su testirane Studentovim t-testom za parametrijske nezavisne uzorke, odnosno Mann-Whitney testom za neparametrijske varijable. Korelacija među varijablama testirana je Pearsonovim testom korelacije s linearnom regresijom za parametrijske, odnosno Spearmanovim testom za neparametrijske podatke. U statističkoj analizi primijenjen je SPSS statistički paket (verzija 12.0). Vrijednost $p<0,05$ određena je kao razina statističke značajnosti.

3.7. Ishod istraživanja

U ovoj presječnoj studiji uspoređivali smoserumske vrijednosti protutijela na topoizomerazu I, protutijela protiv centromere i antinuklearna protutijela u SSc bolesnika s/bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. Ove ishode izražavali smo u metričkim varijablama. Različitost SSc aktivnosti te težine kliničke slike uspoređivali smo u SSc bolesnikasa/bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. Ove ishode iskazali smo poredbenim varijablama.

4. REZULTATI

U ovom presječnom istraživanju je uključeno 33 SSc bolesnika koja su se liječila na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra Split. Za sve SSc bolesnike sa sustavnom sklerozom učinjena je klinička i laboratorijska obrada u skladu s postavkama ovog diplomskog rada. Klinički i laboratorijski parametri sa svrhom određivanja aktivnosti i težine kliničke slike osnovne bolesti su određivani svim uključenim bolesnicima. SSc bolesnici podijeljeni su s obzirom na postojanje/nepostojanje zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. Različitosti aktivnosti i težine kliničke slike osnovne bolesti između dviju skupina SSc bolesnika su tablično prikazane.

U Tablici 4. prikazane su kliničke i laboratorijske karakteristike SSc bolesnikauključenih u ovo istraživanje. Zahvaćenost određenih organskih sustava prikazana je u skladu s postupnikom određivanja zbroja težine kliničke slike koji je korišten u ovom diplomskom radu. U skladu s prethodno određenim tijekom istraživanja SSc bolesnici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom nazahvaćenost/nezahvaćenost gastrointestinalnog sustava. Različitost kliničkih i laboratorijskih karakteristika između ove dvije skupine SSc bolesnika prikazana je u Tablici 5. Razvidne su više vrijednosti sedimentacije eritrocitau skupini SSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom osnovne bolesti ($p<0,05$). Nadalje, s obzirom na zahvaćenost pojedinih organskih sustava uočljiva je teža klinička slika u SSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom bolesti. Zahvaćenostperifernog krvožilja, pluća, srcakao i kože je statistički značajno veća ($p<0,05$ za kožne promjene, $p<0,05$ za srce, $p=0,01$ i $p<0,05$ za pulmološke odnosno promjene perifernog krvožilja).

Tablica 4. Kliničke i laboratorijske karakteristike SSc bolesnika (n=33), podaci su prikazani kao apsolutni broj (%) osim ako nije naznačeno drugačije

Karakteristike		
Dob (godine)[a]		50,3 ±11,5
Spol	muškarac	2 (6,1)
	žena	31 (93,9)
SSc trajanje (godine)[b]		7 (1-13)
SSc oblik	dcSSc	33 (100)
Autoprotutijela	ANA pozitivna (ACA i anti Scl70 neg.)	3 (9,1)
	ACA	11 (33,3)
	anti-Scl 70	19 (57,6)
hemoglobin (g/l) [a]		130,14±13,8
kreatinin (μmmol) [a]		75,83±20,35
SE (normala<24 mm/h)	uredan nalaz	10 (30,3)
	povišena	23 (69,7)
mRSS	uredan nalaz	0 (0)
	početna/umjerena zahvaćenost	24 (72,7)
	značajna/terminalna zahvaćenost	9 (27,3)
probavni sustav	uredan nalaz	10 (30,3)
	početna/umjerena zahvaćenost	21 (63,6)
	značajna/terminalna zahvaćenost	2 (6,1)
zglobovi/tetive	uredan nalaz	9 (27,3)
	početna/umjerena zahvaćenost	22 (66,6)
	značajna/terminalna zahvaćenost	2 (6,1)
mišići	uredan nalaz	13 (39,4)

	početna/umjerena zahvaćenost	19 (57,6)
	značajna/terminalna zahvaćenost	1 (3,0)
ulceracije prstiju	uredan nalaz	27 (81,8)
	prisutne ulceracije	6 (18,2)
zahvaćenost perifernog krvožilja	uredan nalaz	6 (18,2)
	početna/umjerena zahvaćenost	24 (72,4)
	značajna/terminalna zahvaćenost	3 (9,4)
pluća	uredan nalaz	5 (15,2)
	početna/umjerena zahvaćenost	27 (81,8)
	značajna/terminalna zahvaćenost	1 (3,0)
srce	uredan nalaz	7 (21,2)
	početna/umjerena zahvaćenost	20 (60,6)
	značajna/terminalna zahvaćenost	6 (18,2)

[a]aritmetička sredina±S.D.

[b]medijan (minimalni-maksimalni raspon)

SSc, sustavna skleroza lSSc, ograničena sustavnaskleroza dSSc, difuzna sustavna skleroza; ANA, antinukleolarna protutijela; ACA, protutijela na centromeru; Anti-Scl70, protutijela na topoizomerazu I; SE, brzina sedimentacije eritrocita; mRSS, modificirani Rodnanov kožni test

Tablica 5. Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama SSc bolesnika podijeljenih s obzirom na postojanje/nepostojanje gastrointestinalne manifestacije osnovne bolesti, podaci su prikazani kao apsolutni broj (%) osim ako nije naznačeno drugačije

		SSc bolesnici sa GI manifestacijom (n=23)	SSc bolesnici bez GI mainifestacije (n=10)	p
Dob (godine)[a]		52,4± 11,5	50,3 ± 12,1	0,61
Spol	muškarac	1 (4,3)	1 (10,0)	0,12
	žena	22 (95,7)	9 (90,0)	
SSc trajanje (godine)[b]		7 (1-12)	4 (1-13)	**<0,05**[*]
SSc oblik				
	dSSc	23 (100,0)	10 (100,0)	0,83
Autoprotutijela	ANA pozitivna (ACA i anti Scl70 neg.)	2 (8,7)	1 (10,0)	0,97
	ACA	7 (30,4)	4 (40,0)	0,09
	Anti-Scl 70	13 (56,5)	6 (60,0)	0,06
Hemoglobin (g/l)[a]		133,28 ± 16,39	137,45 ± 15,75	0,45
Kreatinin (µmmol)[a]		85,55 ± 18.35	78,58 ± 17,68	0,75
SE (normala<24 mm/h)	uredan nalaz	5 (21,7)	5 (50,0)	**p<0,05**[#]
	povišena	18 (78,3)	5 (50,0)	
mRSS	uredan nalaz	0 (0)	0 (0)	**p<0,05**[#]
	početna/umjerena zahvaćenost	14 (60,9)	10 (100,0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost	9 (39,1)	0 (0)	
zglobovi/tetive	uredan nalaz	4 (17,4)	5 (50,0)	0,12
	početna/umjerena	17(73,9)	5 (50,0)	
	zahvaćenost	2 (8,7)	0 (0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost			
mišići	uredan nalaz	7 (30,4)	5 (50,0)	0,07
	početna/umjerena	15 (65,2)	4 (40,0)	
	zahvaćenost	1 (4,4)	1 (10,0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost			

ulceracije prstiju	uredan nalaz	18 (78,2)	9 (90,0)	0,12
	prisutne ulceracije	5 (21,8)	1 (10,0)	
zahvaćenost perifernog krvožilja	uredan nalaz	4 (17,4)	2 (20,0)	**p<0,05[#]**
	početna/umjerena zahvaćenost	16 (69,6)	8 (80,0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost	3 (13,0)	0 (0)	
pluća	uredan nalaz	0 (0,0)	5 (50,0)	**p=0,01[#]**
	početna/umjerena zahvaćenost	22(95,6)	5 (50,0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost	1 (4,4)	0 (0)	
srce	uredan nalaz	2 (8,7)	5 (50,0)	**p<0,05[#]**
	početna/umjerena	16 (69,6)	4 (40,0)	
	zahvaćenost	5 (21,7)	1 (10,0)	
	značajna/terminalna zahvaćenost			
težina kliničke slike (zbroj)[b]		11,5 (4-22)	8 (4-13)	**p<0.05***
aktivnost (zbroj)[b]		4 (2-7)	2 (1-3)	**p<0,05[*]**

[a]aritmetička sredina±S.D.

[b]medijan (minimalni-maksimalni raspon)

[*]Mann–Whitney U-test; [#] X^2 za linearni trend

SSc, sustavna skleroza lSSc, ograničena sustavnaskleroza dSSc, difuzna sustavna skleroza; ANA, antinukleolarna protutijela; ACA, protutijela na centromeru; Anti-Scl70, protutijela na topoizomerazu I; SE, brzina sedimentacije eritrocita; mRSS, modificirani Rodnanov kožni test

Titar specifičnih protutijela za SSc razlikovao se između skupine s postojanjem u odnosu na one bolesnike bez gastrointestinalne manifestacije osnovne bolesti. Naime, titar protutijela na topoizomerazu I je statistički značajno veći u skupini s gastrointestinalnim manifestacijama(p=0,04). Vrijednosti titra autoprotutijela na centromeru i antinukleolarnih protutijela nije se razlikovao između ove dvije skupine SSc bolesnika. Rezultati presječnog dijela ovog istraživanja nisu potvrdila statistički značajne različitosti u opsegu zahvaćenosti ostalih organskih sustava između ove dvije skupine SSc bolesnika. Težina kliničke slike određena *Medsger-ovim* zbrojem je statistički značajno veća u skupini SSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom (p<0,05). Aktivnost osnovne bolest (EUSTAR zbroj) je također značajno veća u onih SSc bolesnika s zahvaćenošću gastrointestinalnog sustava (p<0,05). U konačnici važno je istaknuti da su oni bolesnici s gastrointestinalnom

manifestacijom SSc imali statistički značajno dulje trajanje bolesti od onih koji nisu imali zahvaćenost ranije navedenog organskog sustava ($p<0,05$).

5. RASPRAVA

Gastrointestinalne promjene u sklopu SSc uključuju promjenu motiliteta i oštećenje sluznice u različitim segmentima probavnog trakta. Brojni miogeni i neurogeni čimbenici su uključeni u patogenezu ovih promjena (61, 62). Miogene manifestacije su povezane sa oštećenjem stanica glatkih mišića koje dovode do progresivne fibroze dok su neurogene manifestacije rezultat disfunkcije autonomnog živčanog sustava. Također anti-M3R protutijela su uključena u patogenezu gastrointestinalne motorne disfunkcije (39, 63). Rezultati pokazuju da pacijenti sa teškim gastrointestinalnim komplikacijama imaju značajno veći titar anti-M3R protutijela u usporedbi sa bolesnicima sa srednje teškim poremećajima. Ostali uzroci uključuju povećanu ekspresiju profibrotskih faktora kao što su transformirajući čimbenik rasta β, faktor rasta vezivnog tkiva ili endotelin 1 što doprinosi progresivnoj fibrozi i oštećenju stjenke gastrointestinalnog trakta (64).

Dostupni podatci pokazuju da su gastrointestinalne manifestacije pronađene u 75% - 90% SSc bolesnika (6-8). U našoj studiji 70% bolesnika ima znakove i simptome zahvaćenosti probavnog sustava. Rezultati pokazuju ezofagealnu zahvaćenost u oko 90% bolesnika sa SSc(6-8). U našoj studiji ezofagealne simptome nalazimo u 64 % SSc bolesnika. Poremećaj u motilitetu jednjaka smanjuje tonus donjeg ezofagealnog sfinktera što pogoršava gastroezofagealni refluks i prolongira izloženost sluznice želučanom sadržaju. Takvo stanje može rezultirati erozivnim ezofagitisom, Barrettovim jednjakom ili čak adenokarcinomom jednjaka. Barrettov jednjak je posljedica dugotrajnog ezofagealnog refluksa i povećava rizik za adenokarcinom jednjaka za 0,5% godišnje (ovisno o stupnju ezofagealnog refluksa) (6-8).

Dosadašnji rezultati pokazuju da oko 30% bolesnika sa disfunkcijom jednjaka ima simptome GERB-a ili ulceracije sluznice (7). Druge lezije ezofagealne sluznice u SSc bolesnika su teleangiektazije koje mogu dovesti do krvarenja iz probavnog trakta (61, 65). U oko 2% bolesnika može se razviti stenoza jednjaka (7, 66). Ezofagealne lezije u SSc najčešće se dijagnosticiraju pretragom sa barijevim kontrastom, čime se pokazuje dugotrajno zadržavanje kontrasta uzrokovano dilatacijom jednjaka i smanjenom peristaltikom. Za vrijeme pretrage probavnog trakta kontrastom treba razmotriti koju vrstu kontrasta upotrijebiti zbog rizika od aspiracije kao tipične komplikacije u SSc. U nekim slučajevima u dijagnozi promjena gornjeg dijela probavnog trakta koristi se manometrija, pH-metrija i endoskopija. Endoskopija je korisna u dijagnosticiranju povratka želučanog sadržaja i teleangiektazija što doprinosi gastrointestinalnom krvarenju i refluksnom ezofagitisu više nego pojavi Barrettovog jednjaka

(66).

Prema literaturi zahvaćenost želuca je 10%-75% u SSc bolesnika (7, 63). Glavni simptomi su postizanje rane sitosti i bol u žličici što govori u prilog gastroparezi prouzrokovanoj motornom gastričnom disfunkcijom i problemima pražnjena želuca (7, 39, 63). U mnogim slučajevima teško je razlikovati ove simptome od simptoma u sklopu GERB-a. U našoj studiji simptomi zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava su nađeni u 70% SSc bolesnika. U većini slučajeva ti simptomi su bili praćeni sa tipičnim simptomima GERB-a. U bolesnika sa SSc donji dio probavnog sustava je rijeđe zahvaćen nego gornji dio. Prema rezultatima istraživanja tanko crijevo je zahvaćeno u 30% SSc bolesnika dok su promjene u debelom crijevu nađene u 10-15% bolesnika (7, 63). Nishimagi i suradnici su potvrdili da je zahvaćenost probavnog sustava češća u dSSc bolesnika sa naglim pogoršanjem kožnih promjena (68). Rezultati ovog diplomskog rada su potvrdili ranije navedene spoznaje, naime, dSSc bolesnici s gastrointestinalnom manifestacijom osnovne bolesti imaju značajniju kožnu manifestaciju mjerenu modificiranim Rodnanovim kožnim testom u usporedbi s bolesnicima bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. U bolesnika sa teškim gastrointestinalnim simptomima, incidencija intersticijske plućne bolesti je manja u usporedbi sa bolesnicima bez tih simptoma (68). U ovom istraživanju plućna zahvaćenost određivana u skladu s Madsger-ovom skalom težine kliničke slike SSc je viša u onih bolesnika u kojih je potvrđena gastrointestinalna manifestacija osnovne bolesti. Nadalje, potvrđena je značajna statistička različitost u aktivnosti i težini kliničke slike dSSc bolesnika s obzirom na prisutnost gastrointestinalne manifestacije bolesti. Težina kliničke slike određivana modificiranim *Medsger-ovim* zbrojem koji objedinjuje devet organskih sustava je značajno viša u dSSc bolesnika sa zahvaćenošću gastrointestinalnog sustava. Nadalje, aktivnost osnovne bolesti prema EUSTAR-ovim kriterijima je viša u dSSc bolesnika koji imaju gastrointestinalnu manifestaciju osnovne bolesti u poredbi s onim bez. U dSSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom potvrđena je statistički značajno veća zahvaćenost s obzirom na srčano-žilni sustav. Naime, u dSSc bolesnika koji imaju gastrointestinalnu manifestaciju bolesti statistički je značajnija zahvaćenost srca i perifernih krvnih žila.

U skupini dSSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom bolesti izmjerene su više razine titra protutijela na topoizomerazu I u odnosu na one dSSc bolesnike bez zahvaćenosti probavnog sustava. Razina protutijela na topoizomerazu I u pozitivnoj je

korelaciji s težinom kliničke slike SSc kao i sa vrijednostima modificiranog Rodnanovog kožnog testa te srčano-žilnom manifestacijom ove bolesti (69). Razine titra ostalih karakterističnih protutijela za SSc nisu se razlikovala između ove dvije skupine ispitanika.

SSc je najslabije istražena sustavna autoimuna bolest. Zbog oskudnosti seroloških pokazatelja, u prvom redu specifičnih autoprotutijela, još je uvijek dvojbeno radi li se doista o pravoj autoimunoj bolesti (70). Iako se prema globalnim, svjetskim, podacima SSc ubraja u rijetke bolesti, naša istraživanja su potvrdila da je njezina učestalost u Dalmaciji značajno veća nego u ostalim dijelovima Hrvatske kao i Europe (71). Karakteristično obilježje dSSc predstavljaju promjene gastrointestinalnog trakta (63). Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da je *zahvaćenost gastrointestinalnog sustava u d*SSc bolesnika značajan čimbenik aktivnosti i težine kliničke slike. Nadalje, rezultati ovog istraživanja potvrđuju moguću povezanost srčano-žilne i gastrointestinalne manifestacije ove bolesti.

Za potpunu potvrdu zaključaka ovog ispitivanja bila bi korisna dodatna istraživanja na većem broju pacijenata. Rezultati istraživanja prikazani u ovom radu ispunjavaju dijelove mozaika ove još nedovoljno istražene bolesti čija je učestalost tijekom proteklih godina u porastu.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog diplomskog rada su slijedeći:

- zahvaćenost perifernog krvožilja, pluća, srca kao i kože je značajno veća u dSSc bolesnika koji imaju gastrointestinalnu manifestaciju osnovne bolesti;
- titar protutijela na topoizomerazu i je značajno veći u skupini s gastrointestinalnom manifestacijom;
- težina kliničke slike određena *Medsger-ovim* zbrojem je veća u skupini dSSc bolesnika s gastrointestinalnom manifestacijom;
- aktivnost osnovne bolest (EUSTAR zbroj) je veća u onih dSSc bolesnika s zahvaćenošću gastrointestinalnog sustava;
- dSSc bolesnici s gastrointestinalnom manifestacijom osnovne bolesti su imali dulje trajanje bolesti.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 1369-1422.
2. Bolster MB, Silver RM. Clinical features of systemic sclerosis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; str. 1375-1385.
3. Clements PJ, Becvar R, Drosos Aa i sur. Assessment of gastrointestinal involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21:S15-8.
4. Tiev KP, Cabane J. Digestive tract involvement in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2011;11:68-73.
5. Silman AJ. Scleroderma - Demographics and survival. J Rheumatol. 1997;24:58-61.
6. Ellen CE. Esophageal disease in scleroderma. J Clin Gastroenterol. 2006;40:769-775.
7. Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. Rheumatol Int. 2006; 26:1120-4.
8. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K i sur. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. Semin Arthritis Rheum. 2006;36:173-81.
9. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:22-9.
10. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). Int Rev Immunol. 1995;12:107-28.
11. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22:751-64.
12. Jimenez S, Feldman G, Bashey R. Co-ordinate disease in the expression of type II and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. Biochem J. 1986;237:837-43.
13. Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I. Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. Ann Rheum Dis. 1996;55:52-6.
14. Penas PF, Jones-Caballero M, Aragues M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, Garcia-Diez A. Sclerodermatous graft-vs-host disease: clinical and pathological study of 17 patients. Arch Dermatol. 2002;138:924-34.
15. Youinou P, Revelen R, Bordron A. Is antiendothelial cell antibody the murder weapon in systemic sclerosis? Clin Exp Rheumatol. 1999;17:35-6.

16. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. Arch Dermatol. 1980; 113:161-71.
17. Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F i sur. Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009;297:G1206-13.
18. Olivé A, Juncosa S, Evison G, Maddison PJ. Air in the oesophagus: A sign of oesophageal involvement in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 1995;14:319-21.
19. Marie I, Levesque H, Ducrotté P i sur. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. Am J Gastroenterol. 2001;96:77-83.
20. Lock G, Zeuner M, Lang B i sur. Anorectal function in systemic sclerosis: correlation with esophageal dysfunction? Dis Colon Rectum. 1997;40:1328-35.
21. Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B i sur. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. Dig Dis Sci. 1994;39:2209-15.
22. Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, Peebles C, Tan EM, Williams RC. Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma. J Clin Invest. 1994;94:761-70.
23. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1593–601.
24. Steen V. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: risk factors and diagnosis. Scleroderma Care Res. 2006;3:14–22.
25. Marie I, Dominique S, Levesque H i sur. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001;45:346–54.
26. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:691-712.
27. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2009;48 Suppl 3:36-9.
28. Wipff J, Allanore Y, Soussi F i sur. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2005;52:2882-8.

29. Elkayam O, Oumanski M, Yaron M, Caspi D. Watermelon stomach following and preceding systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2000;30:127-31.
30. Bolster MB, Silver RM. Clinical features of systemic sclerosis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; str. 1375-1385.
31. Nietert PJ. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal status, among patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2005;32:51-7.
32. Denton CP, Black CM. Menagement of systemic sclerosis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; str. 1415-1430.
33. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. Arthritis. 1994;37:1265–82.
34. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H. Outcome of small-bowel motor impairment in systemic sclerosis: a prospective manometric 5-yr follow-up. Rheumatology. 2007;46:150–3.
35. Marie I, Levesque H, Ducrotte´ P i sur. Manometry of the upper intestinal in patients with systemic sclerosis: a prospective study. Arthritis Rheum. 1998;41:1874–83.
36. Marie I, Ducrotté P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2009;48:1314-9.
37. Sagara A, Kitagawa K, Furuichi K i sur. Three cases of pneumatosis intestinalis presenting in autoimmune diseases. Mod Rheumatol. 2012;22:610-5.
38. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. Scand J Gastroenterol. 1999;34:409–13.
39. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. Dig Dis Sci. 2008;53:1163–74.
40. Baron M, Bernier P, Côté L-F i sur. Screening and management for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. Clin Exp Rheumatol. 2010;28 Suppl. 58:S42–6.
41. Spechler SJ. Managing Barrett's oesophagus. Br Med J. 2003;326:892–4.

42. White BA. Systemic sclerosis and related syndromes - epidemiology, pathology & pathogenesis. U: Klippel JH, Stone JH, Crofford LeJ, White PH. ur. Primer on the rheumatic diseases. 11. izd. Atlanta: Arthritis Foundation, 1997; str. 263.
43. Smith EA, Kahale B. Systemic sclerosis: etiology and pathogenesis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; str. 1389.
44. Daniel F, De Parades V, Cellier C. Abnormal appearance of the internal anal sphincter at ultrasound: a specific feature of progressive systemic? Gastroenterol Clin Biol. 2005; 29:597–9.
45. Tan EN. Antinuclear antibodies. Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv Immunol. 1989;44:93-151.
46. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL i sur. Clinical association of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 335 patients. Arthritis Rheum. 1988;31:378-85.
47. Baron M, Bernier P, Côté LF i sur. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:S42-6.
48. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2005;34:689-702.
49. Baron M, Bernier P, Côté L-F i sur. Screening and management for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. Clin Exp Rheumatol. 2010;28 Suppl. 58:S42–6.
50. Gumaste V, Baum J. Treatment of gastroparesis: an update. Digestion. 2008;78:173–9.
51. Frech TM, Khanna D, Maranian P, Frech EJ, Sawitzke AD, Murtaugh MA. Probiotics for the treatment of systemic sclerosis-associated gastrointestinal bloating/ distention. Clin Exp Rheumatol. 2011;29:S22-5.
52. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1991;34:403–13.
53. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA i sur. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). Q J Med. 1992;82:139–48.

54. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med. 1971;75:369–76.

55. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. Ann Rheum Dis. 1998;57:682–6.

56. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001;28:2454–9.

57. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP i sur. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. Medicine (Baltimore). 2002;81:154–67.

58. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic-sclerosis(scleroderma). Arthritis Rheum. 1980;23**:**581-90.

59. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S i sur. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. Ann Rheum Dis. 2001;60:592-98.

60. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. Ann Rheum Dis. 2001; 60:1117-22.

8. SAŽETAK

Uvod: Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava je ozbiljna komplikacija difuzne sustavne sklerozedSSc.

Cilj: Svrha ove studije je bila odrediti incidenciju gastrointestinalnih manifestacija u dSSc i njihovu povezanost sa drugim organskim sustavima, te s aktivnošću i težinom kliničke slike.

Metode: Trideset i tri dSSc bolesnika su bila uključena u ovo ispitivanje, od kojih je 23 imalo zahvaćen gastrointestinalni sustav, a 10 nisu imali zahvaćen gastrointestinalni sustav na temelju kliničke procjene i pregleda. Zahvaćenost gornjeg gastrointestinalnog sustava je procijenjena na temelju kliničkih simptoma kao što su disfagija i komplikacije povezane sa gastroezofagealnim refluksom. Zahvaćenost donjeg gastroezofagealnog sustava je procijenjena na osnovu kliničkih simptoma kao što su konstipacija i proljev. Aktivnost i težinu kliničke slike smo procijenili koristeći se kliničkim i laboratorijskim parametrima,vodeći se modificiranom Medsger-ovim zbrojem za određivanje težine liničke slike, te EUSTAR-ovim zbrojem za određivanje aktivnosti bolesti iuspoređujući ih sa kliničkim promjenama u dvije podgrupe.

Rezultati: Aktivnost i težina kliničke slike su veći u dSSc bolesnika sa zahvaćenim gastrointestinalnim sustavom ($p<0,05$, $p<0,05$). Težina zahvaćenosti kože, pluća, srca i perifernog krvožilja je bio različit između dSSc bolesnika sa i bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava ($p<0,05$ za zahvaćenost kože, $p<0,05$ za zahvaćenost pluća, $p<0,05$ za zahvaćenost srca i $p=0,01$ za zahvaćenost perifernog krvožilja). Nekoliko laboratorijskih pokazatelja (sedimentacija eritrocita, antitopoizomerazna protutijela) su pokazali značajno veće vrijednosti ($p<0,05$, $p<0,05$) u dSSc bolesnika sa zahvaćenim gastrointestinalnim sustavom u odnosu na bolesnike bez zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava. Naposljetku dSSc bolesnici sa zahvaćenim gastrointestinalnim sustavom su imali duži tijek bolesti ($p<0,05$) .

Zaključak: Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava je nađena u većine dSSc bolesnika. dSSc bolesnici sa zahvaćenim gastrointestinalnim sustavom su imali teži oblik bolesti. Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava je mogući pokazatelj lošije prognoze ovih bolesnika. Daljnje kontrolirane studije sa većim brojem bolesnika su neophodne za konačan zaključak.

Ključne riječi: sustavna skleroza, težina bolesti, aktivnost bolesti, zahvaćenost gastrointestinalnog sustava.

9. SUMMARY

Background: Gastrointestinal involvement is a serious complication of diffuse systemic sclerosis (dSSc).

Objective: The aim of the study was to determine the incidence of gastrointestinal manifestations in dSSc and its correlation with other organ systems, disease activity and severity.

Methods: Thirty-three dSSc patients were recruited – 23 had gastrointestinal involvementand 10 had no gastrointestinal involvement on the basis of clinical evaluation/examination. Upper gastrointestinal involvement was assessed based on clinical symptoms such as dysphagia and gastroesophageal refluxrelated complications. Lower gastrointestinal involvement was evaluated on the basis of such clinical symptoms as constipation and diarrhea. We evaluated the disease activity and severity using clinical and laboratory parameters according to a modified Medsger severity scale and activity score and compared the clinical variations in the two subgroups.

Results: Disease activity and severity are higher in dSSc patients with gastrointestinal involvement ($p<0.05$, $p<0.05$). Severity of skin, pulmonary, heart and peripheral blood vessels involvement were different between dSSs patients *with* and without gastrointestinal involvement ($p<0.05$ for skin involvement, $p<0.05$, $p<0.05$ and $p=0.01$ for pulmonary, heart and peripheral blood vessels involvement, respectively). Several laboratory findings (erythrocyte sedimentation rate, antitopoisomerase I antibodies) showed significantly higher values ($p<0.05$, $p<0.05$) in dSSc patients with gastrointestinal involvement compared to patients without gastrointestinal involvement. Finally, dSSc patients with gastrointestinal involvement had longer disease duration ($p<0.05$).

Conclusion: Gastrointestinal involvement is observed in the majority of dSSc patients. dSSc patients with gastrointestinal involvement had more severe disease. Gastrointestinal involvement is a possible predictor of poor prognosis in these patients. Further controlled studies with higher number of patients are necessary for final conclusion

Key words: systemic sclerosis, disease severity, disease activity, gastrointestinal involvement

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

IME I PREZIME: Antonia Knežević
DATUM I MJESTO ROĐENJA: 13.lipnja 1990. godine, Split, Hrvatska
DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko
ADRESA STANOVANJA: Tolstojeva 24, 21 000 Split, Hrvatska
TELEFON: +385951973226
E-ADRESA: antonia.keka@gmail.com

OBRAZOVANJE

1997. – 2005. Osnovna škola „Manuš“, Split
2005. – 2009. I gimnazija, Split
2009. Upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom
Poznavanje talijanskog jezika