

# Kliničke manifestacije i indeks oštećenja u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

---

Žgela, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:209088>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI  
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marija Žgela**

**KLINIČKE MANIFESTACIJE I INDEKS  
OŠTEĆENJA U BOLESNIKA SA  
SYSTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI  
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marija Žgela**

**KLINIČKE MANIFESTACIJE I INDEKS  
OŠTEĆENJA U BOLESNIKA SA  
SYSTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad sadrži 28 stranica, 8 tablica i 2 slike.

## **ZAHVALE**

*Veliko hvala prof. dr. sc. Milas-Ahić, dr. med. na prihvaćanju mentorstva, predloženoj temi i stručnom vođenju koje je pokazala prilikom izrade ovoga rada. Hvala Vam na svom pruženom stpljenju i ljubaznosti.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i svim prijateljima koji su me svojom bezuvjetnom podrškom i ljubavi pratili tijekom mog školovanja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Sistemski eritemski lupus</b> .....	1
<b>1.2. Patogeneza</b> .....	2
<b>1.3. Klinička slika</b> .....	2
<b>1.3.1. Kožne manifestacije</b> .....	3
<b>1.3.2. Zglobne, koštane i mišićne manifestacije</b> .....	3
<b>1.3.3. Visceralne manifestacije</b> .....	3
<b>1.3.4. Neuropsihijatrijske manifestacije</b> .....	4
<b>1.3.5. Oftalmološke manifestacije</b> .....	4
<b>1.3.6. Hematološke manifestacije</b> .....	4
<b>1.4. Postavljanje dijagnoze</b> .....	5
<b>1.4.1. Specifični laboratorijski nalazi</b> .....	5
<b>1.4.2. Opći laboratorijski nalazi</b> .....	5
<b>1.5. Terapija</b> .....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	7
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	8
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	8
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	8
<b>3.3. Metode</b> .....	8
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	12
<b>4. REZULTATI</b> .....	13
<b>5. RASPRAVA</b> .....	18
<b>5.1. Ograničenja studije</b> .....	20
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	21
<b>7. SAŽETAK</b> .....	22
<b>8. SUMMARY</b> .....	23
<b>9. LITERATURA</b> .....	24
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	28

## POPIS KRATICA

<b>SLE</b>	sistemiški eritemski lupus (engl. <i>systemic lupus erythematosus</i> )
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>HLA</b>	antigen tkivne podudarnosti (engl. <i>human leukocyte antigen</i> )
<b>ANA</b>	antinuklearno protutijelo (engl. <i>antinuclear antibody</i> )
<b>SLICC/ACR</b>	engl. <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College Of Rheumatology</i> , indeks oštećenja kod oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa
<b>SELENA</b>	engl. <i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment</i> , procjena sigurnosti estrogena u sistemskom eritemskom lupusu
<b>SLEDAI</b>	engl. <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indeks</i> , indeks aktivnosti kod bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa
<b>anti-dsDNA</b>	protutijela na dvostruku uzvojnici DNA (engl. <i>anti-double stranded DNA</i> )
<b>anti-Sm</b>	anti-Smithovo protutijelo
<b>CVI</b>	cerebrovaskularni incident
<b>GF</b>	glomerularna filtracija
<b>GI</b>	gastrointestinalni

## POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b> SELENA SLEDAI indeks aktivnosti .....	10
<b>Tablica 2.</b> SLICC/ACR indeks oštećenja .....	11
<b>Tablica 3.</b> Osnovna obilježja ispitanika.....	13
<b>Tablica 4.</b> Raspodjela ispitanika prema hematološkim pokazateljima.....	13
<b>Tablica 5.</b> Raspodjela ispitanika prema imunološkim pokazateljima i kliničkim manifestacijama .....	14
<b>Tablica 6.</b> Ispitanici u odnosu na primijenjenu terapiju .....	14
<b>Tablica 7.</b> Mjere sredine i raspršenja promatranih varijabli.....	15
<b>Tablica 8.</b> Povezanost indeksa aktivnosti bolesti i indeksa oštećenja uzrokovanog bolesti s duljinom trajanja bolesti i imunološkim pokazateljima .....	16



## 1. UVOD

### 1.1. Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična multisistemska bolest koju karakterizira zahvaćanje brojnih organskih sustava. Bolest može zahvatiti bilo koji organ i očitovati se nespecifičnim simptomima i kliničkom slikom. Bolest predominantno zahvaća osobe ženskog spola, jedan od mogućih uzroka je utjecaj ženskih spolnih hormona ili gena koji se nalaze na X kromosomu. Odnos oboljelih žena u odnosu na muškarce je 8:1. Osim kod žena povećana incidencija bolesti uočena je u crnačkoj populaciji. U većini slučajeva bolest se javlja između drugog i četvrtog desetljeća života. Etiologija bolesti je iznimno složena i rezultat je zajedničkog djelovanja genetskih, hormonskih, okolišnih, etničkih i imunoloških čimbenika (1, 2). Nasljeđe ima bitnu ulogu u razvoju bolesti. Brojni polimorfizmi gena povezanih sa sistemskim eritemskim lupusom otkirveni su u blizini gena u regulatornim područjima i vjerojatno utječu na ekspresiju gena (3). Otprije je poznato da osobe sa B8, DQ i DR3 varijantama antigena tkivne podudarnosti (HLA) imaju veći rizik za obolijevanje od SLE. Također, polimorfizmi brojnih drugih gena koji sudjeluju u regulaciji imunoloških reakcija dovode do razvoja bolesti: geni koji sudjeluju u signalizaciji i aktivaciji limfocita (*STAT4*, *BANK1*, *BLK*), geni sustava komplementa (*C4A*, *C2*, *C1q*), geni koji sudjeluju u aktivaciji sustava urođene imunosti (*ITGAM*, *IRAK1*, *TNFAIP3*) i Fc receptora (*FCGR2A* i *FCGR3A*). Ukoliko dođe do poremećene funkcije navedenih gena posljedica je povećana aktivacija ili oštećena regulacija imunološkog odgovora na neki antigen. Okolišni čimbenici koji imaju značajan utjecaj na razvoj sistemskog eritemskog lupusa su izloženost ultraljubičastom zračenju (UV), primjena pojedinih lijekova i infekcija određenim virusima. Najznačajniji utjecaj na pojavu bolesti ima UV zračenje čije su podvrste UVA, UVB i UVC zračenje. Djelovanjem UV zračenja dolazi do oštećenja DNA u epitelnim stanicama kože, što za posljedicu ima nastanak oksidativnog stresa i apoptoze. UVA zrake imaju raspon valne duljine od 320 do 400 nanometara (nm) i u velikoj su mjeri zastupljene u sunčevoj svjetosti, ali se slabo apsorbiraju u proteine i nukleinske kiseline te u manjoj mjeri izazivaju eritem. UVB zrake imaju raspon valne duljine od 290 nm do 320 nm i najznačajnije su u nastanku eritema kod pacijenata sa SLE. UVA zračenje izaziva kožne lezije tipične za SLE, ali zahtjeva 1000 puta više energije od UVB zračenja da bi izazvalo eritem. Vjeruje se da je utjecaj UVC zraka na razvoj kožnih lezija kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom zanemariv. Primjena lijekova poput penicilamina, prokainamida, izoniazida i hidralazina može dovesti do promjene ekspresije gena i nastanka antigena koji mogu potaknuti imunosnu reakciju. Postoji

teorija o virusnom antigenu kao pokretaču imunosne reakcije. U prilog toj teoriji ide činjenica da se kod većine pacijenata mogu naći serološki biljezi preboljene Epstein-Barr infekcije. Utjecaj na nastanak bolesti mogu imati i ženski spolni hormoni, a posebice estrogen koji ima imunoregulatornu ulogu. Upravo bi to mogao biti razlog najveće učestalosti bolesti među ženama reproduktivne dobi (2, 4).

## 1.2. Patogeneza

Patogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da nakon apoptoze ili oštećenja stanica dolazi do oslobađanja unutarstaničnih antigena poput histona i dijelova DNA molekule. Unutarstanični antigeni zatim dolaze u dodir sa antigen predočnim stanicama koje navedene antigene predočavaju B i T limfocitima koji se tad aktiviraju. Tako aktivirani limfociti B zatim stvaraju autoantitijela koja sa antigenima stvaraju imunokomplekse koji se odlažu iz cirkulacije u tkiva. Kao rezultat toga nastaje aktivacija kaskade komplemna koji potiče razvoj upale. Dodatno, dolazi i do aktivacije i kemotaksije neutrofilnih leukocita koji su temeljni efektori oštećenja. Navedene reakcije dovode do povećane proizvodnje proupalnih citokina, posebice interleukina-10 i interferona- $\alpha$ . B stanice pokazuju abnormalnu aktivaciju i aberantnu ekspresiju što dovodi do nastanka antinuklearnih protutijela (ANA) i protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA (anti-dsDNA) karakterističnih za bolest. T limfociti također imaju veliku ulogu u patogenezi sistemskog eritemskog lupusa. Regulatorni T limfociti imaju ključnu ulogu u održavanju homeostaze u imunosnom sustavu putem suzbijanja hiperaktivnog imunosnog odgovora. Kod bolesnika sa SLE postoji neravnoteža između proupalnih Th17 stanica i regulatornih limfocita T koja vjerojatno dovodi do gubitka tolerancije na vlastite antigene. CD8<sup>+</sup> citotoksični limfociti T prema istraživanjima također pokazuju poremećenu supresorsku funkciju kod pacijenata sa SLE (2, 5).

## 1.3. Klinička slika

Sistemski eritemski lupus pokazuje veliku raznolikost kliničkih manifestacija. U većine pacijenata postoje izraženi opći simptomi uz znakove zahvaćenosti zglobova i kože. SLE zahvaća brojna tkiva i organe, najčešće uz histološku sliku limfocitne i neutrofilne infiltracije uz nalaz imunokompleksa i komponenti komplemna. Među najčešće zahvaćenim organima i organskim sustavima treba izdvojiti kožu, bubrege, zglobove, pluća, pleuru, srce, perikard i središnji živčani sustav. Pojavi bolesti obično prethode opći simptomi poput umora, malaksalosti, vrućice nepoznatog porijekla i gubitka na tjelesnoj težini (2, 6, 7).

### 1.3.1. Kožne manifestacije

Kožne promjene karakteristične za SLE javljaju se u više od 85 % slučajeva. Najkarakterističnija kožna promjena vezana uz SLE je leptirasti eritem lica u periorbitalnom, zigomatičnom i nosnom području bez zahvaćanja nazolabijalnih bora. U osnovi se radi o makulopapuloznom osipu, a može ga se naći i na drugim dijelovima tijela. Osip može biti praćen pojavom ulceracija. Eritem u težim oblicima može zahvatiti i područje čela, brade, prednjeg dijela vrata i uški, a u najvećem broju slučajeva je prolazan i nestaje nakon nekoliko tjedana. Kod velikog broja bolesnika izražena je fotoosjetljivost koja se prezentira pojavom bola i crvenila neposredno nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti. Alopecija se ubraja u rjeđe kožne manifestacije bolesti, a može biti ograničena ili difuzna i najčešće upućuje na egzacerbaciju bolesti. Moguća je pojava lezija na mukoznim membranama poput usne šupljine i to u obliku ulceracija na obrazima i nepcu. Ostale sluznice su rijetko zahvaćene. Kožne promjene mogu dovesti do atrofije i hipopigmentacije zahvaćenog tkiva. Rjeđi oblici kožnih promjena su hiperpigmentacija, izolirani osipi tabana ili dlanova i livedo reticularis. Diskoidni lupus je naziv za oblik koji se očituje isključivo kožnim promjenama bez zahvaćenosti unutarnjih organa (2, 7, 8).

### 1.3.2. Zglobne, koštane i mišićne manifestacije

Kod više od 90 % pacijenata zahvaćen je mišićnokoštani sustav. Najčešće se manifestira kao artralgiya i neerozivni artritis koji simetrično zahvaća koljeno i male zglobove šaka. Javlja se bolnost zglobova uz koju je moguće blaže crvenilo i otok zbog edema okolnog mekog tkiva. Artritis može biti migratoran, stalan ili prolazan. Budući da se radi o neerozivnoj upali, u najvećem broju slučajeva ne dolazi do zaostajanja trajnih deformiteta i oštećenja. Jaccoudova artropatija se javlja u oko 10 % oboljelih i značajna je zbog zaostajanja deformiteta zbog trajnih oštećenja okolnih ligamenata. Avaskularna nekroza bedrene kosti se razvija u rijetkim slučajevima, a osim kao posljedica bolesti može se razviti zbog dugotrajne primjene glukokortikoidne terapije. Mialgije se javljaju u oko polovice oboljelih, a histološki dokazan miozitis se javlja u manje od 5 % pacijenata (2, 7).

### 1.3.3. Visceralne manifestacije

Najčešće zahvaćeni kod bolesnika sa SLE su bubrezi, a bolest se može prezentirati na razne načine. Kod gotovo svih bolesnika su u bubrezima prisutni depoziti imunoglobulina, a o njihovoj količini ovisi stupanj bubrežnog oštećenja. Stupanj oštećenja se procjenjuje biopsijom i histološkim

pregledom tkiva. Promjene na bubrežima variraju od asimptomatskog oštećenja sa abnormalnim nalazima urina poput cilindriurije, proteinurije i hematurije do bubrežnog zatajenja. Lupusni nefritis se javlja u oko 60 % bolesnika, a najčešći oblici su membranozni glomerulonefritis i membranoproliferativni glomerulonefritis. Od promjena na srcu kod pacijenata sa SLE potrebno je izdvojiti endokarditis i perikarditis. Perikarditis može biti asimptomatski ili simptomatski i očituje se izljevom, najčešće bez prisutnosti tamponade srca. Kod pacijenata oboljelih od SLE tipično se javlja Libman-Sacksov endokarditis. To je nebakterijski verukozni endokarditis kojeg karakterizira prisutnost vegetacija na trikuspidalnom i mitralnom zalisku. Oboljeli od sistemskog eritemskog lupusa imaju povećanu sklonost za nastanak ateroskleroze sa posljedičnim razvojem cerebrovaskularnog incidenta ili infarkta miokarda. Lupusna ateroskleroza vjerojatno nastaje zbog vakularne ozljede koja je posljedica vaskulitisa ili oštećenja stijenke depositima antifosfolipidnih protutijela. Od plućnih manifestacija najčešći je pleuritis i akutni pneumonitis, dok se mikroembolije, alveolarna hemoragija, pluća fibroza te respiratorna i dijafragmalna miopatija rjeđe susreću. Gastrointestinalne smetnje pogađaju oko 30 % pacijenata. Simptomi se javljaju u obliku mučnine, povraćanja i proljeva, a mogu biti posljedica različitih stanja, uključujući pankreatitis, peritonitis ili upalne bolesti crijeva (2, 9).

#### **1.3.4. Neuropsihijatrijske manifestacije**

Neurološke manifestacije bolesti javljaju se u oko 50 % oboljelih. Najčešće se javljaju konvulzije, anksioznost, kognitivni poremećaji i glavobolje. Kod bolesnika mogu biti prisutne cerebralna ataksija, periferna neuropatija, aseptični meningitis ili lezije kranijalnih živaca. Velik dio bolesnika nerijetko razvije i psihijatrijske poremećaje poput psihoze ili depresije (2, 9, 10).

#### **1.3.5. Oftalmološke manifestacije**

Očne manifestacije se mogu javiti na samom početku bolesti ili se mogu razvijati tijekom njene progresije. Bolest može zahvatiti područje orbite, kapaka, svih struktura oka i vidnog živca. SLE u najvećem broju slučajeva ne dovodi do gubitka vida. Najčešći oblici očnih manifestacija su upala cilijarnog tijela, sindrom suhog oka, iritis i retinalni vaskulitisa koji može izazvati hemoragije i eksudaciju (2, 11).

#### **1.3.6. Hematološke manifestacije**

Karakteristično za hematološke manifestacije je da dominiraju tijekom prvih nekoliko godina bolesti, a često su jedan od prvih znakova bolesti. Do poremećaja u hematološkom sustavu kod

pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom dolazi zbog proizvodnje protutijela na trombocite, leukocite i eritrocite što rezultira nastankom trombocitopenije, leukopenije i anemije. Osim kao posljedica bolesti, mogu se razviti zbog imunosupresivne terapije. U manjem broja bolesnika se javlja difuzna periferna limfadenopatija i splenomegalija (2, 12).

#### **1.4. Postavljanje dijagnoze**

Rana dijagnoza je od iznimne važnosti za usporavanje napredovanja bolesti i daljnjeg oštećenja tkiva. Postavljanje dijagnoze se temelji na analizi anamneze i kliničke slike te određivanju specifičnih i općih laboratorijskih nalaza. Prema potrebi rade se dodatne pretrage poput histološkog pregleda zahvaćenog tkiva ili lumbalne punkcije. Za postavljanje dijagnoze koriste se EULAR/ACR klasifikacijski kriteriji iz 2019. godine. Prema tim kriterijima obavezan kriterij su pozitivna antinuklearna protutijela (ANA), a dodatni kriteriji su podijeljeni u skupinu kliničkih i imunoloških kriterija. Unutar skupine kliničkih kriterija nalaze se podskupine renalnih, muskuloskeletnih, seroznih, mukokutanih, neuropsihijatrijskih, hematoloških i konstitucijskih simptoma i znakova. Unutar skupine imunoloških kriterija u obzir se uzima prisutnost antifosfolipidnih protutijela, protutijela specifičnih za SLE i vrijednost komponentni komplemента. Svaki pojedini kriterij se boduje sa 2 do 10 bodova, a pacijenti čiji je zbroj veći od 10 bodova ispunjavaju kriterij za postavljanje dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa (2, 13, 14).

##### **1.4.1. Specifični laboratorijski nalazi**

Specifičan marker za SLE su antinuklearna protutijela (ANA), anti-Ro protutijelo, anti-Sm protutijelo i protutijela na dvostruku uzvojjicu DNA (anti-dsDNA). Kod otprilike četvrtine bolesnika se mogu naći i antifosfolipidna protutijela u sklopu antifosfolipidnog sindroma. U manjem broju slučajeva moguć je i ANA-negativan SLE. U aktivnom SLE dolazi do pada vrijednosti komponenti komplemента C3 i C4, stoga se određivanje njihove vrijednosti rutinski koristi za procjenu aktivnosti bolesti (2, 14).

##### **1.4.2. Opći laboratorijski nalazi**

U laboratorijskim nalazima pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom najčešće su vidljive anemija, trombocitopenija i leukopenija. Posebno mogu biti izražene limfopenija i neutropenija. Vrijednost sedimentacije eritrocita je većinom ubrzana kod ovih pacijenata. Ukoliko je bolest zahvatila bubrege, mogu se javiti proteinurija, eritrociturija i cilindurija. Kod dijela bolesnika mogu se naći abnormalne vrijednosti jetrenih transaminaza (2, 14).

## 1.5. Terapija

Cilj terapije je postići remisiju ili stanje niske aktivnosti bolesti, a izbor terapije ovisi o težini kliničke slike. U terapiji sistemskog eritemskog lupusa koriste se glukokortikoidi, biološki lijekovi, antimalarici i imunosupresivi. Osnovna terapija koja se koristi kod većine bolesnika su antimalarici s ili bez glukokortikoida. U slučaju nepostizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora na navedenu terapiju uvode se imunosupresivni lijekovi. Kao zadnja linija u liječenju sistemskog eritemskog lupusa koristi se biološka terapija. S obzirom da imunosupresivi, glukokortikoidi i antimalarici nisu lijekovi sa specifično usmjerenim djelovanjem, mogu izazvati razne nuspojave osobito prilikom dugotrajnog korištenja ili primjene visokih doza lijeka. Prema preporukama liječenje glukokortikoidima treba započeti intravenskom pulsnom primjenom nakon koje slijedi prelazak na peroralnu primjenu uz smanjenje doze lijeka. Razvoj bioloških lijekova omogućio je specifično molekularno djelovanje uz bolji učinak u liječenju i smanjenje neželjenih učinaka. Imunosupresivi koji se najčešće koriste u terapiji kod pacijenata sa SLE su azatioprin, mikofenolat-mofetil, kalcineurinski inhibitori, metotreksat i ciklofosfamid. Od biološke terapije za liječenje su na raspolaganju rituksimab, belimumab i anifrolumab. Pacijentima se savjetuje stroga fotoprotekcija pomoću krema sa zaštitnim faktorom uz izbjegavanje lijekova koji se dovode u vezu sa pojavom sistemskog eritemskog lupusa (2, 15, 16).

**2. CILJEVI**

Ciljevi ovog diplomskog rada su:

1. Ispitati povezanost kliničkih manifestacija bolesti i terapije sa stupnjem trajnog oštećenja.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom koji se redovno prate na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u petogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2023. Istraživanje je provedeno od veljače 2024. do lipnja 2024. godine uz odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta u Osijeku i predstojnice Klinike za unutarnje bolesti. U navedenom razdoblju na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek liječene su 73 osobe s dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa.

#### 3.3. Metode

Podaci su se prikupljali pomoću Bolničkog informatičkog sustava. Varijable koje su se pratile, analizirale i uspoređivale su: dob, spol, duljina trajanja bolesti, dob postavljanja dijagnoze, prisutnost abnormalnih hematoloških pokazatelja (postojanje leukopenije i trombocitopenije), prisutnost protutijela (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro), postojanje sniženih vrijednosti komponenti komplementa C3 i C4, prisutnost hipergamaglobulinemije, pokazatelji bubrežne funkcije (postojanje proteinurije, eritrociturije i cilindurije), kliničke manifestacije bolesti (prisutnost kožnog osipa, fotosenzitivnosti, artralgijske i artritisa), pojavnost kardiovaskularnog incidenta, podatci o dosad korištenim lijekovima (glukokortikoidi, antimalarici, mikofenolat mofetil, metotreksat, alopurinol, leflunomid, azatioprin, ciklofosamid, belimumab, anifrolumab) i duljina liječenja glukokortikoidima, indeks aktivnosti bolesti SELENA SLEDAI i indeks oštećenja uzrokovanog bolesti SLICC/ACR. SELENA SLEDAI je globalni indeks za procjenu aktivnosti bolesti i određivan je svim ispitanicima u ovoj studiji. Indeks uključuje sveukupno 24 manifestacije sistemskog eritemskog lupusa koje se boduju prema prisutnosti određene manifestacije, a ne prema stupnju težine. U navedenom indeksu boduje se 16 kliničkih obilježja bolesti (organski moždani sindrom, epileptički napadaj, očne promjene, lupusna glavobolja, psihoza, oštećenje kranijalnih živaca, cerebrovaskularni događaj, miozitis, vaskulitis, artritis, mukozne ulceracije, novi osip, alopecija, povišena tjelesna temperatura, pleuritis, perikarditis) i 8 laboratorijskih obilježja bolesti (leukopenija, snižena razina komponenti komplementa C3 i C4, povišeni titar anti-dsDNA,



trombocitopenija, piurija, hematurija, cilindrija, proteinurija). Maksimalan zbroj bodova iznosi 105, a veći zbroj bodova upućuje na veću aktivnost bolesti (Tablica 1) (17). Pomoću SLICC/ACR indeksa određen je stupanj oštećenja kod svih ispitanika. Navedeni indeks sastoji se od ukupno 39 pitanja koja se odnose na dvanaest organskih sustava (plućni, neuropsihijatrijski, očni, bubrežni, gastrointestinalni, kardiovaskularni, periferni vaskularni, kožni, mišićno-koštani, gubitak funkcije spolnih žlijezda, pojava šećerne bolesti ili maligne bolesti). Ukupan mogući zbroj bodova iznosi 47. Znak oštećenja organa i prisutna bolest boduje se jednim bodom, a ponovni nastup lezija sa dva boda (Tablica 2) (18).

Tablica 1. SELENA SLEDAI indeks aktivnosti

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 eksudatili 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	Snižene komponente komplementa	Snižene vrijednosti CH50, C <sub>3</sub> ili C <sub>4</sub> 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	Febilitet	> 38 C. Isključen infektivni uzročnik.
1	Trombocitopenija	< 100,000 trombocita/mm <sup>3</sup> .
1	Leukopenija	< 3,000 leukocita/mm <sup>3</sup> . Isključeno uzimanje lijekova.
	UKUPNI BODOVI	

Tablica 2. SLICC/ACR indeks oštećenja

<b>Obilježje</b>	<b>Bod</b>	<b>Obilježje</b>	<b>Bod</b>
<b>Očni</b>		<b>Kardiovaskularni</b>	
Pojava katarakte ikada	1	Angina pectoris ili aortokoronarno premoštenje	1
Promjene na retini ili atrofija optičkog živca	1	Infarkt miokarda ikada	1 (2)
<b>Neuropsihijatrijski</b>		<b>Kardiomiopatija</b>	
Kognitivno oštećenje ili psihoza	1	Bolest srčanih zalistaka	1
Epileptički napadaji koji zahtijevaju terapiju u trajanju od 6 mjeseci	1	Perikarditis u trajanju od 6 mjeseci ili perikardiektomija	1
CVI	1 (2)	<b>Periferni vaskularni</b>	
Kranijalna ili periferna neuropatija	1	Klaudikacije u trajanju od 6 mjeseci	1
Transverzalni mijelitis	1	Manji gubitak tkiva	1
<b>Bubrežni</b>		<b>Značajni gubitak tkiva</b>	
GF < 50%	1	Venska tromboza s oteklinom, ulceracijom ili venskom stazom	1
Proteinurija > 3,5 mg/24 h	1	<b>Gastrointestinalni</b>	
Terminalna faza bubrežne bolesti	3	Infarkt ili resekcija crijeva ikada	1 (2)
<b>Plućni</b>		<b>Mezenterijska insuficijencija</b>	
Plućna hipertenzija	1	Kronični peritonitis	1
Plućna fibroza	1	Suženja ili operacija gornjeg GI sustava ikada	1
Smanjenje pluća (radiografski)	1	<b>Prijevremeno zatajenje gonada</b>	
Pleuralna fibroza	1	<b>Šećerna bolest</b>	
Infarkt pluća	1	<b>Maligna bolest</b>	
<b>Kožni</b>			
Ožiljna kronična alopecija	1		
Značajno ožiljkavanje	1		
Kožne ulceracije > 6 mjeseci	1		
<b>Mišićno-koštani</b>			
Mišićna atrofija ili slabost	1		
Deformirajući ili erozivni artritis	1		
Osteoporoza s prijelomom kralješka	1		
Avaskularna nekroza	1 (2)		
Osteomijelitis	1		

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable su opisane medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Ocjena povezanosti dana je Pearsonovim koeficijentom korelacije (R).

Sve  $P$  vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*)

**4. REZULTATI**

Istraživanje je provedeno na 73 ispitanika od kojih je 64 (87,7 %) žena i 9 (12,3 %) muškaraca. Kod 39 (53,4 %) ispitanika bolest traje do 10 godina, a ispitanika kojima bolest traje dulje od 20 godina je 16 (21,9 %). Dob kod postavljanja dijagnoze je za 36 (49,3 %) od 40 do 60 godina (Tablica 1).

Tablica 3. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Žene	64 (87,7)
Muškarci	9 (12,3)
<b>Trajanje bolesti</b>	
1 – 10	39 (53,4)
10 – 20	18 (24,7)
20 – 30	13 (17,8)
30 – 40	3 (4,1)
<b>Dob postavljanja dijagnoze</b>	
1 – 20	3 (4,1)
20 – 40	28 (38,4)
40 – 60	36 (49,3)
60 – 80	6 (8,2)

Najučestaliji u laboratorijskim nalazima su abnormalni hematološki pokazatelji, u 22 (30,1 %) slučaja i trombocitopenija za 19 (26 %) ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema hematološkim pokazateljima

	Broj (%) ispitanika
Abnormalni hematološki pokazatelji	22 (30,1)
Leukopenija	5 (6,8)
Trombocitopenija	19 (26,0)

Od imunoloških pokazatelja, kod 61 (83,6 %) ispitanika prisutno je antinuklearno protutijelo

(ANA), anti-Ro protutijelo je prisutno kod 34 (46,6 %) ispitanika, a 35 (47,9 %) ih ima snižene vrijednosti C3 komponente komplemента, dok su ostali imunološki pokazatelji prisutni, ali kod manjeg broja ispitanika. Kod 52 (71,2 %) ispitanika prisutna je artralgiја, dok je kod 42 (57,5 %) ispitanika prisutan kožni osip (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema imunološkim pokazateljima i kliničkim manifestacijama

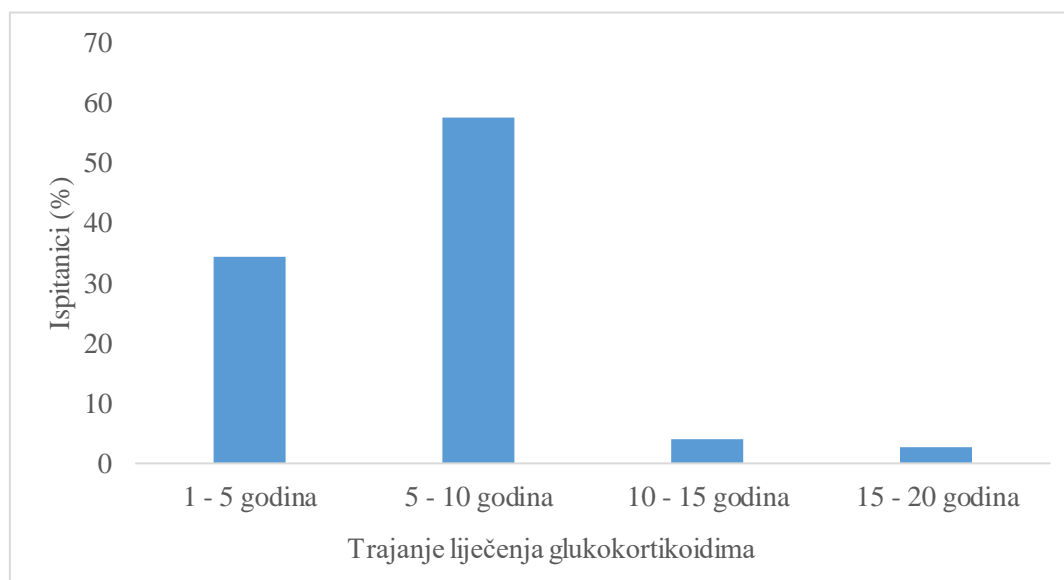
	Broj (%) ispitanika
<b>Imunološki pokazatelji</b>	
ANA (antinuklearno protutijelo)	61 (83,6)
Anti-Sm (anti- Smithovo protutijelo)	7 (9,6)
Anti-Ro (anti-Ro protutijelo)	34 (46,6)
Hipergamaglobulinemija	20 (27,4)
Snižena vrijednost C3 komponente komplemента	35 (47,9)
Snižena vrijednost C4 komponente komplemента	28 (38,4)
<b>Kliničke manifestacije</b>	
Proteinurija	20 (27,4)
Eritrociturija	22 (30,1)
Cilindrurija	14 (19,2)
Artralgiја	52 (71,2)
Artritis	32 (43,8)
Fotosenzitivnost	19 (26,0)
Kožni osip	42 (57,5)
Kardiovaskularni incident	3 (4,1)

Najučestalija terapiја su glukokortikoidi, kod 72 (98,6%) slučajeva i kod 65 (89 %) ispitanika antimalarici (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici u odnosu na primijenjenu terapiју

	Broj (%) ispitanika
<b>Terapiја</b>	
Glukokortikoidi	72 (98,6)
Antimalarici	65 (89,0)
Mikofenolat mofetil	31 (42,5)
Metotreksat	11 (15,1)
Alopurinol	3 (4,1)
Leflunomid	1 (1,4)
Azatioprim	32 (43,8)
Ciklofosfamid	3 (4,1)
Belimumab	3 (4,1)
Anifrolumab	2 (2,7)

Liječenja glukokortikoidima od 1 – 5 godina prisutno je kod 25 (34,2 %) ispitanika, u trajanju 5 – 10 godina kod njih 42 (57,5 %), dok se 10 – 15 godina liječe glukokortikoidima tri (4,1 %) ispitanika, a 15 – 20 godina dva (2,7 %) ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema trajanju liječenja glukokortikoidima

Mjere sredine i raspršenja Anti dsDNA, indeksa aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) i indeksa oštećenja uzrokovanog bolesti (SLICC/ACR) prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Mjere sredine i raspršenja promatranih varijabli

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Anti dsDNA	51 (10 – 247,5)	1 – 2429,0
SELENA SLEDAI	8 (6 – 14)	2 – 26
SLICC/ACR	2 (1 – 3)	0 – 6

Pearsonovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost indeksa aktivnosti bolesti i indeksa oštećenja uzrokovanog bolesti s promatranim varijablama. Uočava se da postoji pozitivna i značajna povezanost indeksa aktivnosti bolesti (SELENA SLEDAI) s leukopenijom, odnosno ispitanici s većom aktivnosti bolesti imaju leukopeniju ( $R = 0,337$ ), dok ostale vrijednosti nisu značajno povezane s indeksom aktivnosti bolesti.

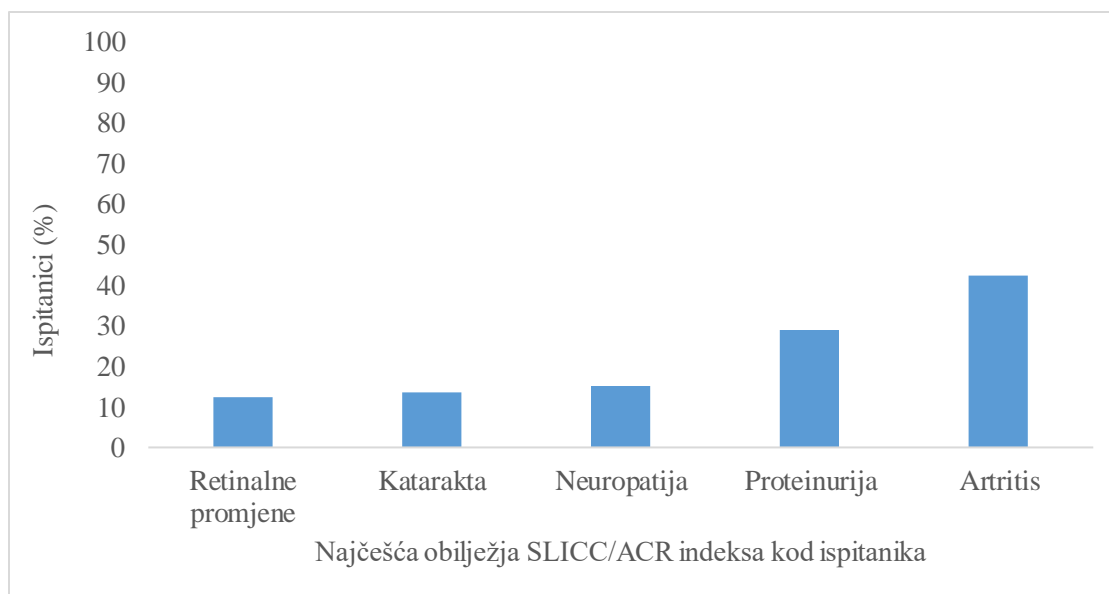
Što bolest dulje traje to je i veći indeks oštećenja uzrokovanog bolesti (SLICC/ACR) ( $R = 0,548$ ), dok ostale vrijednosti nisu značajno povezane s indeksom oštećenja uzrokovanog bolesti (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost indeksa aktivnosti bolesti i indeksa oštećenja uzrokovanog bolesti s duljinom trajanja bolesti i imunološkim pokazateljima

	Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost)	
	SELENA SLEDAI	SLICC/ACR
Duljina trajanja bolesti	-0,113 (0,34)	<b>0,548 (&lt;0,001)</b>
Leukopenija	<b>0,337 (0,004)</b>	0,002 (0,98)
Trombocitopenija	0,0112 (0,92)	-0,015 (0,90)
ANA	-0,007 (0,96)	-0,191 (0,11)
Anti-dsDNA	0,088 (0,46)	-0,024 (0,84)
Anti-Sm	-0,007 (0,95)	-0,085 (0,47)
Anti-Ro	0,180 (0,13)	0,129 (0,28)
Hipergamaglobulinemija	0,180 (0,14)	-0,020 (0,87)
Snižena vrijednost komplementa C3	0,155 (0,19)	0,130 (0,28)

Prema SLICC/ACR indeksu oštećenja određenom za svakog ispitanika najčešća obilježja bolesti su: artritis kod 31 (42,5 %) ispitanika i proteinurija kod 21 (28,8 %). Neuropatija je prisutna kod 11 (15,1 %) ispitanika (Slika 2.)





Slika 2. Raspodjela najčešćih obilježja SLICC/ACR indeksa kod ispitanika

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju su se prikupljali i analizirali demografski podaci, podaci o kliničkim manifestacijama i vrsti terapije. Prema navedenim podacima određivali su se indeksi aktivnosti bolesti i oštećenja koje je prouzročeno trajanjem bolesti. Sistemski eritemski lupus u najvećem broju slučajeva zahvaća osobe ženskog spola i u fertilnoj dobi između dvadesete i četrdesete godine života. Prema podacima iz literature odnos oboljelih žena u odnosu na oboljele muškarce iznosi od 8:1 do 10:1 (2, 17). Od 73 ispitanika u ovoj studiji koji su praćeni tijekom petogodišnjeg razdoblja u KBC Osijek, njih 64 (87,7 %) su ženskog spola, a najviše od njih, 36 (49,3 %), je prilikom postavljanja dijagnoze bilo u dobnoj skupini od 40 do 60 godina. Studija koju su proveli Moriarty i suradnici u Portugalu ukazuje na 10 puta veću zastupljenost sistemskog eritemskog lupusa kod žena u odnosu na muškarce (20). U velikom istraživanju sa 1000 europskih stanovnika omjer osoba ženskog spola u odnosu na osobe muškog spola iznosio je 9:1 (21).

Abnormalni hematološki parametri jedan su od češćih simptoma kod ispitanika. Njih 22 (30,1 %) ima prisutan hematološki poremećaj, a među njima je najčešća trombocitopenija koja je zabilježena kod 19 (26 %) ispitanika. Cervera i suradnici u svojoj studiji nad 1000 europskih ispitanika navode prisutnost trombocitopenije kod 134 (13,4 %) ispitanika (21). Od simptoma kod ispitanika dominiraju prisutnost artralgijska koja je zabilježena kod 52 (71,2 %) ispitanika, a kod njih 42 (57,5 %) postoji kožni osip karakterističan za sistemski eritemski lupus. Prema literaturi kožne manifestacije i artralgijske spadaju u najčešće simptome prisutne kod bolesnika. Artralgijske se prema studijama javljaju u 90 % oboljelih, a kožne manifestacije u 85 % slučajeva (2, 7).

Od imunoloških pokazatelja specifičnih za SLE kod 61 (83,6 %) bolesnika pozitivna su ANA protutijela. Prema EULAR/ACR dijagnostičkim kriterijima iz 2019. godine pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) su obavezan kriterij za dijagnozu bolesti. Međutim, treba naglasiti da negativan rezultat postojanja ANA protutijela ne može isključiti dijagnozu sistemskog eritemskog lupusa. Choi i suradnici u svojoj studiji iz 2018. godine su iznijeli podatke da je 6,2 % njihovih ispitanika sa dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa bilo negativno na postojanje ANA protutijela u serumu (22). Prema dostupnoj literaturi učestalost postojanja anti-Ro protutijela kod bolesnika iznosi 49 % (2). U ovoj studiji prisutnost anti-Ro protutijela dokazana je kod 34 (46,6 %) ispitanika. Određivanje vrijednosti komponenti komplekta C3 i C4 služi za procjenu aktivnosti bolesti. U aktivnoj fazi bolesti, njihove vrijednosti su snižene zbog povećane potrošnje

uzrokovane pojačanom aktivnošću sustava komplementa (2). Kod 35 (47,9 %) ispitanika u ovoj studiji je uočeno postojanje snižene vrijednosti C3 komponente komplementa, dok je C4 komponenta komplementa bila snižena kod njih 28 (38,4 %). Ostali imunološki pokazatelji bolesti u ovoj studiji su prisutni kod manjeg broja bolesnika i nisu statistički značajni.

Prema smjernicama osnovna terapija koja se koristi kod većine bolesnika su antimalarici s ili bez istodobne primjene glukokortikoida (2, 16). Cervera i suradnici u svojoj studiji nad 1000 ispitanika navode da je njih 725 (72,5 %) liječeno glukokortikoidima, dok je 478 (47,8 %) ispitanika liječeno antimalaricima (21). Također, najčešće primjenjivana terapija kod 72 (98,2 %) ispitanika u ovoj studiji su glukokortikoidi i kod 65 (89 %) antimalarici. Više od polovine ispitanika, njih 42 (57,5 %) koristi glukokortikoidnu terapiju u trajanju od pet do deset godina.

Snižena vrijednost komponenti komplementa i povišena vrijednost anti-dsDNA smatraju se bitnim prediktorom razine aktivnosti bolesti (23). Brojne studije ukazuju na postojanje značajne negativne povezanosti između vrijednosti anti-dsDNA i komponenti komplementa sa SELENA SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti (21, 22). Oprečno navedenom, kod ispitanika u ovoj studiji nema značajne statističke povezanosti između anti-dsDNA i vrijednosti komponenti komplementa C3 i C4 sa indeksom aktivnosti bolesti SELENA SLEDAI niti sa indeksom oštećenja SLICC/ACR. Razlog je najvjerojatnije relativno malen broj ispitanika u ovoj studiji. U ovoj studiji je uočena pozitivna i značajna povezanost indeksa aktivnosti bolesti SELENA SLEDAI s leukopenijom ( $R=0,337$ ), odnosno pacijenti koji imaju leukopeniju imaju veći indeks aktivnosti bolesti. Oprečno tome, rezultati dobiveni u studiji provedenoj u Egiptu nad 180 ispitanika ne ukazuju na značajnu povezanost između leukopenije i SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti (25). Navedena razlika u dobivenim rezultatima može biti posljedica razlike u veličini uzorka ispitanika, u populacijama studije (spol, dob, rasa) ili razlike u geografskim obilježjima područja na kojoj su studije provedene. U ovoj studiji uočena je povezanost duljine trajanja bolesti s indeksom oštećenja SLICC/ACR ( $R=0,548$ ), odnosno ispitanici kod kojih bolest dulje traje imaju veći SLICC/ACR indeks oštećenja. Rezultati ove studije se značajno ne razlikuju od rezultata drugih sličnih studija. Studija koja je u Meksiku provedena na 210 ispitanika pokazala je da s duljinom trajanja bolesti značajno raste udio bolesnika s oštećenjem organa (26). Slične rezultate je pokazalo istraživanje provedeno u Argentini na velikom broju ispitanika (27). Studija koju su Gladman i suradnici proveli u Torontu pokazala je da tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja dolazi do porasta

SLICC/ACR indeksa oštećenja kod bolesnika (28). Suprotno tome, istraživanje provedeno u Portugalu nije pokazalo značajnu povezanost između duljine trajanja bolesti i indeksa oštećenja SLICC/ACR (29). U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna povezanost između SELENA SLEDAI indeksa aktivnosti bolesti i duljine trajanja bolesti. U ovoj studiji najčešće prisutna obilježja SLICC/ACR su aritis koji je priustan kod 31 (42,5 %) ispitanika i proteinurija koja je prisutna kod 21 (28,8 %) ispitanika. Neuropatija je također čest simptom i zabilježena je kod 11 (15,1 %) ispitanika. Prema studiji koju su proveli Gladman i suradnici najčešće prisutno obilježje SLICC/ACR indeksa je oštećenje muskuloskeletnog sustava koje je zabilježeno kod 54,7 % ispitanika, a po učestalosti se na drugom mjestu nalaze oštećenja vida koje je zabilježeno u 31,5 % slučajeva. Neuropsihijatrijska simptomi su se javili kod 20,5 % ispitanika te studije. Bubrežne manifestacije zastupljene su u manjem broju slučajeva, kod 5,4 % ispitanika (28).

### **5.1. Ograničenja studije**

Studija je presječna s povijesnim podacima i zbog toga nisu svi ispitanici praćeni na uniforman način. S obzirom da su podaci prikupljeni iz Bolničkog informatičkog sustava, dio podataka o ispitanicima nije bio dostupan. Jedno od glavnih ograničenja ove studije je relativno mali uzorak ispitanika iako se promatralo duže vremensko razdoblje.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Od SLE predominantno obolijevaju žene između četvrtog i šestog desetljeća.
2. Najčešći simptomi kod ispitanika su kožni osip karakterističan za SLE i artralgijske.
3. Negativna antinuklearna protutijela (ANA) ne isključuju postojanje bolesti kod ispitanika.
4. Najčešće primjenjivana terapija kod ispitanika su antimalarici s ili bez primjene glukokortikoida.
5. Nije zabilježena značajna statistička povezanost između vrijednosti anti-dsDNA i komponenti komplementa sa indeksima SELENA SLEDAI i SLICC/ACR.
6. Postoji značajna i pozitivna povezanost leukopenije sa SELENA SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti.
7. Duljina trajanja bolesti je značajno povezana sa indeksom oštećenja SLICC/ACR.
8. Ne postoji statistički značajan utjecaj duljine trajanja bolesti na SELENA SLEDAI indeks aktivnosti bolesti.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati povezanost kliničkih manifestacija sistemskog eritemskog lupusa i terapije sa stupnjem trajnog oštećenja.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** Pomoću Bolničkog informatičkog sustava prikupljani su podaci o svim bolesnicima sa sistemskim eritemskim lupusom liječenim na Odjelu za reumatologiju, imunologiju i alergologiju KBC Osijek u petogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2023.

**REZULTATI:** U istraživanju provedenom na 73 ispitanika pronađeno je da se bolest predominantno javlja kod osoba ženskog spola. Najčešći simptomi kod ispitanika su kožni osip i artralgija. U najvećem broju slučajeva korištena terapija su antimalarici s ili bez glukokortikoida. Postoji značajna i pozitivna povezanost aktivnosti bolesti i leukopenije. Pronađena je značajna povezanost duljine trajanja bolesti sa indeksom oštećenja.

**ZAKLJUČAK:** Kod ispitanika postoji značajna povezanost leukopenije sa SELENA SLEDAI indeksom aktivnosti bolesti kao i povezanost duljine trajanja bolesti sa SLICC/ACR indeksom oštećenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** indeks oštećenja; leukopenija; sistemski eritemski lupus

## 8. SUMMARY

### **Clinical manifestations and damage index in patients with systemic lupus erythematosus**

**OBJECTIVES:** To examine the correlation between clinical manifestations of systemic lupus erythematosus and therapy with the degree of permanent damage.

**STUDY DESIGN:** A cross – sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Using the Hospital Information System, data were collected on all patients with systemic lupus erythematosus treated at the Department of Rheumatology, Immunology, and Allergology at KBC Osijek over a five-year period from January 1, 2019, to December 31, 2023.

**RESULTS:** In a study conducted on 73 participants, it was found that the disease predominantly occurs in females. The most common symptoms among the participants are skin rash and arthralgia. The most frequently used therapy includes antimalarials with or without glucocorticoids. There is a significant and positive correlation between disease activity and leukopenia. A significant association was found between the duration of the disease and the damage index.

**CONCLUSION:** In the participants, there is a significant correlation between leukopenia and the SELENA-SLEDAI disease activity index, as well as a correlation between the duration of the disease and the SLICC/ACR damage index.

**KEYWORDS:** damage indeks; leukopenia; systemic lupus erythematosus

**9. LITERATURA**

1. Clin Exp Rheumatol [Internet]. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. Dostupno na adresi: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=18285>. Datum pristupa: 12. 05. 2024.
2. Mihić, Damir, Mirat, Jure, Včev, Aleksandar. Sistemski eritemski lupus. U: Interna medicina: udžbenik za studente medicine. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. str. 1321–6.
3. Niewold TB. Advances in Lupus Genetics. Curr Opin Rheumatol. rujan 2015.;27(5):440–7.
4. Pan Q, Chen J, Guo L, Lu X, Liao S, Zhao C, i ostali. Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus. Am J Transl Res. 15. ožujak 2019.;11(3):1241–54.
5. Robinson GA, Wilkinson MGL, Wincup C. The Role of Immunometabolism in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2021.;12:806560.
6. Clin Exp Rheumatol [Internet]. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: a review on frequency and clinical presentation. Dostupno na adresi: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=18242>. Datum pristupa: 15. 05. 2024.
7. Martinović Kaliterna D, Radić M, Salamunić I. Sistemski eritemski lupus. Reumatizam. 21. studeni 2009.;56(2):16–21.
8. Vale ECS do, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2023.;98(3):355–72.
9. Padjen I, Cerovec M, Mayer M, Anić B. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: OPIS I KVANTIFIKACIJA FENOTIPA BOLESTI. Reumatizam. 17. listopad 2017.;64(1):0–0.
10. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, i ostali. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. Cureus. 13(9):e17969.



11. Luboń W, Luboń M, Kotyla P, Mrukwa-Kominek E. Understanding Ocular Findings and Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Update Review of the Literature. *Int J Mol Sci* [Internet]. listopad 2022.;23(20). Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9603180/>. Datum pristupa: 17. 05. 2024.
12. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 14(3):e22938.
13. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med*. 27. siječanj 2023.;74:339–52.
14. H Y, Y N, K F. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* [Internet]. 22. lipanj 2021. 11(7). Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206696/>. Datum pristupa: 18. 05. 2024.
15. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. travanj 2020.;23(4):465–71.
16. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, i ostali. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 31. ožujak 2023.;24(7):6578.
17. MDCalc [Internet]. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). Dostupno na adresi: <https://www.mdcalc.com/calc/10099/systemic-lupus-erythematosus-disease-activity-index-2000-sledai-2k>. Datum pristupa: 25. 05. 2024.
18. Calculate by QxMD [Internet]. SLICC/ACR Damage Index | QxMD. Dostupno na adresi: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_336/slicc-acr-damage-index](https://qxmd.com/calculate/calculator_336/slicc-acr-damage-index). Datum pristupa: 28. 05. 2024.
19. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, i ostali. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. rujan 2021.;17(9):515–32.

20. Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Gonçalves RM, Wall JG. Systemic lupus erythematosus in Portugal: diagnosis and disease awareness from 1970 to 2001. *Eur J Epidemiol.* 2003.;18(10):995–9.
21. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, i ostali. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore).* rujun 2003.;82(5):299.
22. Choi MY, Clarke AE, St. Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, i ostali. Antinuclear Antibody–Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res.* 2019.;71(7):893–902.
23. Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* ožujak 2013.;55(0):10–21.
24. Narayanan K, Marwaha V, Shanmuganandan K, Shankar S. Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. *Med J Armed Forces India.* travanj 2010.;66(2):102–7.
25. Abdelghany W, Salah M, Saleh W, Dahy O, Helmy R. Activity of Protein S-C4b Binding Protein and Total TFPI Levels in Egyptian SLE Patients: A Cross-Sectional Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 06. veljača 2022.;10:803–11.
26. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P, de Lourdes Sánchez M, Jiménez-Balderas FJ, Aceves-Avila J, i ostali. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus.* 1998.;7(2):119–23.
27. Cassano G, Roverano S, Paira S, Bellomio V, Lucero E, Berman A, i ostali. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multi-centre study. *Clin Rheumatol.* prosinac 2007.;26(12):2017–22.
28. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* rujun 2003.;30(9):1955–9.

29. Sella EMC, Sato EI. [Cumulative organ damage evaluation using SLICC/ACR-DI in patients with more than five years of systemic lupus erythematosus]. *Rev Bras Reumatol. travanj* 2004.;44(2):115–22.

## 10. ŽIVOTOPIS

Marija Žgela

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

Datum i mjesto rođenja 19. svibnja 1999., Zagreb

Adresa Vinkovačka 69, Stari Mikanovci 32284

Mobitel +385 95 860 44 01

E-mail [azgela@mefos.hr](mailto:azgela@mefos.hr)

[marija.zgela1999@gmail.com](mailto:marija.zgela1999@gmail.com)

### Obrazovanje:

2018. – danas: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2014. – 2018.: Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci, smjer prirodoslovno-matematička gimnazija

### Članstva u udrugama:

2022. – 2024.: Članica studentske sekcije za Endokrinologiju

2022. – 2024.: Članica studentske sekcije za Anesteziologiju

2018. – 2024.: Članica udruge studenata medicine CROMSIC

### Aktivnosti:

2024. Aktivna sudionica kongresa OSCON

2023. Aktivna sudionica kongresa OSCON