

# Značaj hiperbarične oksigenoterapije u liječenju oboljelih od sustavne skleroze

---

Svalina, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:543374>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Svalina**

**Značaj hiperbarične oksigenoterapije u liječenju oboljelih  
od sistavne skleroze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" na Odjelu za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Gudelj Gračanin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

5PDEI – inhibitori fosfodiesteraze 5

ACA – anticentromerna protutijela (engl. *anticentromere antibody*)

ACEi – inhibitori enzima konvertaze angiotenzina

ANA – antinuklearna protutijela (engl. *antinuclear antibody*)

ATG5 – engl. Autophagy Related 5

BKK – blokatori kalcijских kanala

DLCO – difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)

dSSc – difuzni oblik sistemske skleroze (engl. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*)

ECM – ekstracelularni matriks

EKG – elektrokardiogram

ET- endotelin

FVC – forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*)

GAVE – vaskularna ektazija antruma želuca (engl. *gastric antral vascular ectasia*)

Hb – hemoglobin

HBOT – hiperbarična oksigenoterapija

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

HLA – humani leukocitni antigen (engl. Human Leukocyte Antigen)

HRCT – kompjuterska tomografija visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*)

ICAM-1 – engl. Intercellular Adhesion Molecule-1

ICD – implantabilni kardioverter defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*)

IFN-  $\gamma$  – interferon gamma

IL – interleukin

IL-10 – interleukin 10

IL-13 – interleukin 13

IL-4 – interleukin 4

ILD – intersticijska plućna bolest (engl. *interstitial lung disease*)

IL-R – receptor za IL-1

iNOS – inducibilna NO sintetaza

IPP – inhibitori protonske pumpe

IRF5 – engl. Interferon Regulatory Factor 5

lcSSc – limitirani oblik sistemske skleroze

MCTD – miješana bolest vezivnog tkiva (engl. *mixed connective tissue disease*)

MMF – mikofenolat-mofetil

MRSS – modificirani Rodnanov kožni test (engl. *modified Rodnan skin score*)

MTX – metotreksat

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PAH – plućna arterijska hipertenzija (engl. *pulmonary arterial hypertension*)

RF – Raynaudov fenomen (engl. *Raynaud's phenomenon*)

RTG – radiografija

SIBO – bakterijsko prerastanje tankog crijeva (engl. *small intestine bacterial overgrowth*)

SSc – sistemska skleroza (engl. *systemic sclerosis*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*)

ssSSc – sistemna skleroza bez skleroderme (engl. *systemic sclerosis sine scleroderma*)

STAT4 – engl. Signal Transducer and Activator of Transcription 4

TGF- $\beta$  – transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor beta*)

TNFAIP3 – engl. Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein 3

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

VCAM-1 – engl. Vascular Cell Adhesion Molecule-1

$\alpha$ -SMA – alfa glatkomišićni aktin (engl. *Alpha-Smooth Muscle Actin*)

# SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary.....	
1. UVOD .....	1
1.1. SISTEMSKA SKLEROZA .....	1
1.1.1. Epidemiologija i etiologija.....	1
1.1.2. Patofiziologija.....	2
1.1.3. Klinička slika .....	5
1.1.4. Dijagnostika .....	9
1.1.5. Liječenje.....	12
1.2. RAYNAUDOVO FENOMEN .....	13
1.2.1. Epidemiologija i etiologija.....	13
1.2.2. Patofiziologija.....	15
1.2.3. Klinička slika .....	15
1.2.4. Dijagnostika .....	16
1.2.5. Liječenje.....	18
1.3. HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA .....	19
2. HIPOTEZA.....	22
3. CILJEVI RADA .....	22
4. ISPITANICI I METODE .....	22
5. REZULTATI.....	24
6. RASPRAVA .....	29
7. ZAKLJUČCI .....	30
8. ZAHVALE .....	31
9. LITERATURA .....	32
10. ŽIVOTOPIS.....	40

## **SAŽETAK**

### **Značaj hiperbarične oksigenoterapije u liječenju oboljelih od sustavne skleroze**

**Klara Svalina**

Sistemska skleroza (SSc) kronična je autoimuna bolest vezivnog tkiva koja zahvaća kožu, unutarnje organe i muskuloskeletni sustav. Jedna od prvih manifestacija bolesti može biti Raynaudov fenomen (RF) koji je prisutan u većine oboljelih. Učestala vazokonstrikcija uz strukturnu promjenu kapilara, uzrok je povećanom riziku razvoja digitalnih ulceracija i boli u perifernim zglobovima.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učinkovitost hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) kao terapijske opcije za pacijente sa SSc i RF. Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" i poliklinici za baromedicinu i medicinu rada "Oxy", podružnica Zagreb, a uključivalo je 29 ispitanika, od toga 3 muškarca (10%) i 26 žena (90%) prosječne dobi od  $56 \pm 11$  godina. Većina ispitanika imala je nespecificirani oblik SSc, 18 (62%), limitirani oblik imalo je 7 (24%), a difuzni 4 (14%). Kao mjerilo učinkovitosti terapije koristio se vizualni analogni sustav (VAS) za određivanje boli u perifernim zglobovima i općeg umora prije i nakon odrađene terapije u barokomori. Dobivene su se vrijednosti usporedile te je dokazana statistički značajna razlika u VAS vrijednosti prije i nakon HBOT,  $p$  vrijednost  $< 0,05$ . Dodatno je svaki ispitanik dobio na ispunjavanje upitnik o kvaliteti života SF-36 čiji su rezultati pokazali smanjenu kvalitetu života u svim kategorijama.

Rezultati su pokazali značajno smanjenje boli u perifernim zglobovima i općeg umora nakon provedene HBOT, što ukazuje na potencijalnu korist ove terapije u poboljšanju kvalitete života oboljelih. Nije zamijećena značajna razlika u učinkovitosti i odgovoru na terapiju HBOT između mlađih i starijih pacijenata. Međutim, zbog ograničenog broja ispitanika, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili ovi rezultati.

**Ključne riječi:** sistemska skleroza, hiperbarična oksigenoterapija, liječenje sistemske skleroze, kvaliteta života

## **SUMMARY**

### **The significance of hyperbaric oxygenation therapy in patients with systemic sclerosis**

**Klara Svalina**

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune connective tissue disease that affects the skin, internal organs, and musculoskeletal system. It is common for Raynaud's phenomenon (RP) to be the first manifestation of SSc and it is present in most patients. Frequent vasoconstriction along with structural changes in the capillaries, make these patients more susceptible to developing digital ulcers and pain in the peripheral joints.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) as a therapeutic option for patients with SSc and RP. The study was conducted at the Clinical Hospital "Sveti Duh" and the "Oxy" Polyclinic for hyperbaric and occupational medicine in Zagreb. The study included 29 participants, 3 men (10%) and 26 women (90%) with an average age of  $56 \pm 11$  years. Most participants had an unspecified form of SSc, 18 (62%), while 7 (24%) had a limited form, and 4 (14%) had a diffuse form of the disease. As a measure of therapy effectiveness, the visual analogue scale (VAS) was used to assess pain in peripheral joints and general fatigue before and after completed therapy in the hyperbaric chamber. The obtained values were compared, and there was a statistically significant difference in VAS values before and after HBOT was completed, with a p-value  $< 0.05$ . Additionally, each participant was given the SF-36 quality of life questionnaire, which showed a reduced quality of life in all categories.

The results showed a significant reduction in peripheral joint pain and general fatigue after HBOT, indicating the potential benefit of this therapy in improving the quality of life for those affected. No significant difference was observed in the effectiveness and response to HBOT between younger and older patients. However, due to the limited number of participants, further research is needed to confirm these results.

**Keywords:** systemic sclerosis, hyperbaric oxygen therapy, treatment of systemic sclerosis, quality of life.



## 1. UVOD

### 1.1. SISTEMSKA SKLEROZA

#### 1.1.1. Epidemiologija i etiologija

Sistemska skleroza (SSc) autoimuna je kronična bolest vezivnog tkiva okarakterizirana stvaranjem prekomjerne količine kolagena. Promjene zahvaćaju kožu, unutarnje organe i muskuloskeletni sustav. Razlikuje se limitirani (lcSSc) od difuznog (dSSc) oblika bolesti i rijetki oblik SSc bez zahvaćanja kože (1,2)

Obzirom na rijetkost bolesti, teško je sa sigurnošću odrediti točnu prevalenciju i incidenciju. Noviji radovi navode kako je prevalencija oboljelih u populaciji 17,6:100 000 dok je incidencija u prosjeku 1,4:100 000 (3). Žene obolijevaju tri, do čak, osam puta češće od muškaraca, a bolest se najčešće javlja između 30. i 50. godine (4).

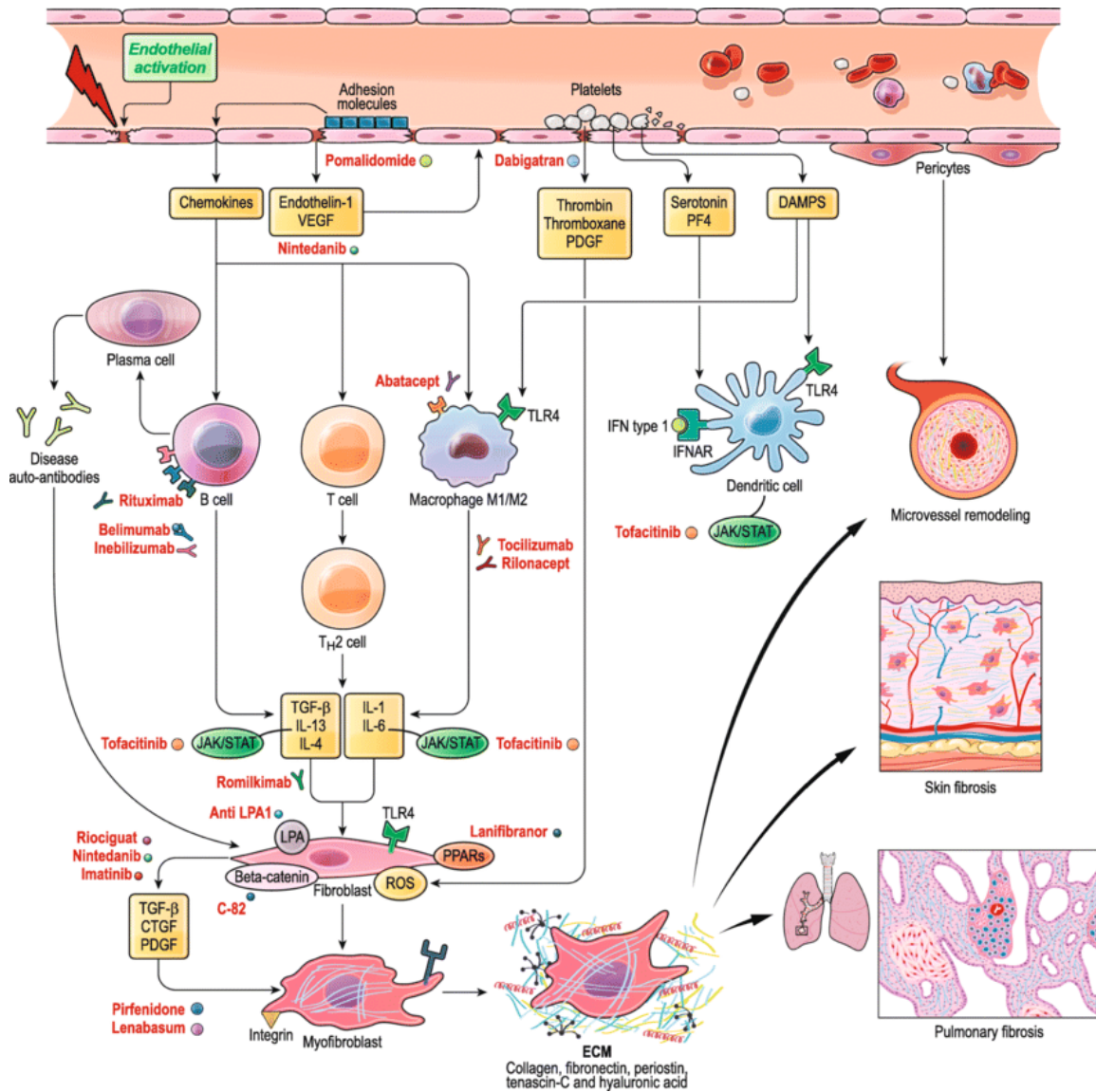
Etiologija SSc još uvijek nije poznata, ali se smatra kako genski i okolišni čimbenici zajedno imaju veliku ulogu u nastanku bolesti. Istraživanja pokazuju povezanost SSc s humanim leukocitnim antigenima (HLA) i to HLA-DR, HLA-DQ i HLA-DP. Utjecaj HLA skupina na razvoj SSc razlikuje se u svijetu ovisno o populaciji i geografskom području, ali i podtipu SSc (2,3). Uočena je povezanost i s mnogo drugih gena; IRF5, STAT4, ATG5 i TNFAIP3 samo su neki od njih (5). Važno je naglasiti da su navedeni geni ključni u funkcioniranju imunološkog sustava pa se samim time povezuju i s mnogo drugih autoimunih bolesti, a ne isključivo sa SSc.

Okolišni čimbenici su davno poznati okidači za mnoge bolesti, a ni sistemska skleroza nije iznimka tome pravilu. Infektivni agensi kao što su Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) i parvovirusu B19 povezuju se s početkom bolesti (6). Izloženost silikatnoj prašini jedan je od mogućih uzroka početku SSc. Uz to se također spominju vinil-klorid, toluen i ksilen, ali i silikonski implantati za grudi. Novija istraživanja povezuju izloženost teškim metalima kao što su kadmij, željezo i živa s početkom SSc (7,8). Kontrola radnog okruženja bitna je kod osoba koje su pod povećani rizikom od dolaska u doticaj sa spomenutim tvarima, kao i njihovo kontinuirano praćenje kako bi se bolest, ako do nje uistinu dođe, mogla dijagnosticirati u što ranijem stadiju.

Genetski faktori igraju ulogu u nastanku, ali nisu isključivo uzrok razvoju bolesti što govori u prilog važnosti okolišnih čimbenika. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi dovela do novih saznanja i posljedično dala uvid u mogućnost prevencije u podložnijih pojedinaca.

### 1.1.2. Patofiziologija

Više mehanizama uključeno je u patofiziologiju SSc, ali u konačnici svi oni uzrokuju isti ishod – aktivaciju fibroblasta i posljedično fibrozu. Smatra se da je početak fibroznog procesa oštećenje endotela što dovodi do pokretanja abnormalnog odgovora organizma i prekomjernog stvaranja ekstracelularnog matriksa (ECM).



Slika 1. Shema patofiziologije sistemske skleroze – preuzeto s *ResearchGate*-a (9)

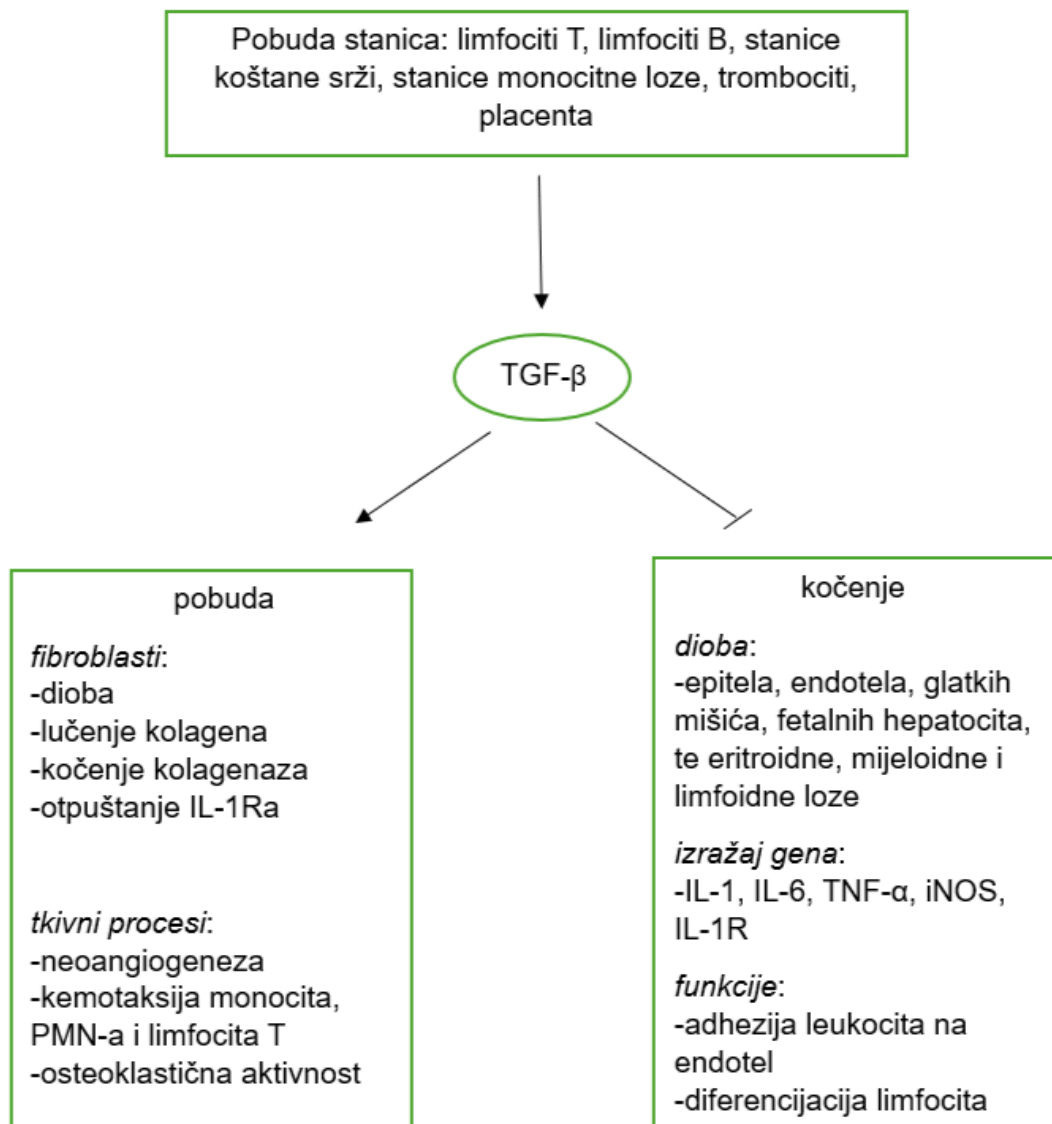
Za endotel se ne može reći da je ono neaktivno tkivo jer sudjeluje u brojnim procesima kao što su regulacija krvne opskrbe, stvaranje i razgradnja krvnih ugrušaka i prijenos nutrijenata (10). Endotel održava tonus krvnih žila tako što luči vazokonstriktore poput endotelina (ET) i vazodilatatore (dušikov oksid (NO) i prostaciklini). Oštećenje endotela, bilo ono endogeno ili egzogeno, dovodi do povećane aktivnosti endotela koji tada stvara veće količine ET u odnosu na NO i prostacikline. Uz to, dolazi i do veće ekspresije glikoproteina ICAM-1 i VCAM-1 koji sudjeluju u regulaciji mikrovaskularne permeabilnosti i migraciji upalnih stanica (2,10) čime se dodatno potiče aktivacija endotela i upalnog procesa. U oboljelih od SSc prisutno je zadebljanje intime arteriola i malih arterija što smanjuje lumen krvnih žila, a dolazi i do endotelno mezenhimalne pretvorbe. Tako novonastale mezenhimalne stanice počinju proizvoditi produkte kao što su alfa glatkostanični aktin ( $\alpha$ -SMA) i kolagen tipa 1 i time poprimaju karakteristike miofibroblasta te u konačnici doprinose procesu fibroze (7,11,12).

Imunosni sustav, prirođeni i stečeni, sudjeluje u patogenezi bolesti. Od T limfocita prevladavaju pomoćnički T-limfociti (CD4+ stanice) i to Th2 limfociti koji izlučuju IL-4, IL-10 i IL-13 za razliku od Th1 CD4 limfocita koji primarno izlučuju anti-fibrotički IFN- $\gamma$  (13). Zanimljivo je da T regulacijski limfociti u koži oboljelih od SSc proizvode značajne količine IL-4 i IL-13 i tako oponašaju Th2 (14). Sve navedeno govori o dominantnoj ulozi Th2 limfocita u procesu fibroze i razvoja bolesti.

S druge su strane B-limfociti koji proizvode razna protutijela. Oko 90% oboljelih od SSc ima prisutna cirkulirajuća protutijela usmjerena na jedan ili više antigena (6). Ovisno o vrsti protutijela moguće je prognozirati tijek bolesti i na vrijeme krenuti sa simptomatskom terapijom. Neka od protutijela koji se povezuju sa SSc su anticentromerna protutijela (CENP -B, -A, -C, D), Scl-70 protutijelo te anti-RNA polimeraza III (15). Protutijela ne igraju jasnu ulogu u patofiziologiji SSc, ali dolaze u interakciju s određenim receptorima te time pridonose izlučivanju proupalnih citokina čime podržavaju upalni proces.

Valja naglasiti i važnost monocita odnosno makrofaga u razvoju fibroze. Naime, dolaskom na periferiju monociti se pretvaraju u makrofage te kao takvi izlučuju različite citokine ovisno fenotipu makrofaga. M2 makrofazi potiču sintezu ECM, izlučuju profibrotične citokine te dodatno potiču efektorske aktivnosti Th2 stanica (16).

Navedene stanice i citokini zajedno sudjeluju u aktivaciji fibroblasta i stvaranju ECM te u konačnici fibroze. Jedan od glavnih regulatora fibrogeneze je citokin TGF- $\beta$  kojeg izlučuju razne stanice (monociti, limfociti, neutrofili). TGF- $\beta$  potiče diobu fibroblasta i lučenje ECM te uz to potiče transdiferencijaciju ostalih stanica u miofibroblaste (17). Na slici niže prikazane su ostale funkcije TGF- $\beta$  (18).

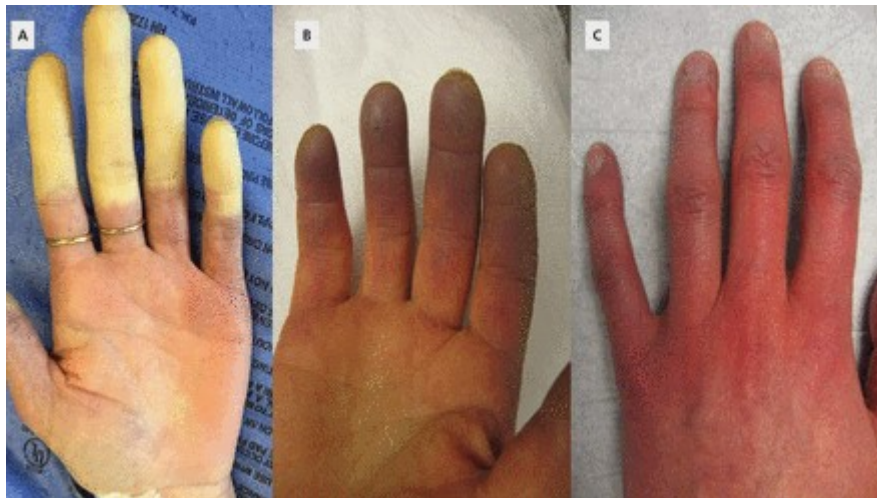


Slika 2. Učinci TGF- $\beta$  na fibroblaste i druge stanice u tkivu (18)

Stalna aktivacija fibroblasta, smanjena apoptoza miofibroblasta, povećano stvaranje ECM i njegova nerazgradnja dovode do fibroze, poremećene strukture tkiva te u konačnici do oštećenja organa. Premda patofiziologija SSc zahtjeva daljnja istraživanja, sadašnja saznanja ipak omogućuju bolji uvid u razvoj bolesti i primjenu odgovarajućih lijekova.

### 1.1.3. Klinička slika

Jedan od prvih znakova bolesti često je pojava Raynaudovog fenomena (RF) koji je zabilježen kod 90% oboljelih (2). RF karakterizira vazospazam krvnih žila i pojavljuje se na okrajinama tijela, pretežno na prstima ruku, iako može zahvatiti prste stopala, uške, nos i jezik (6). Često je induciran hladnoćom i stresom, a manifestira se u tri faze. Prva faza uzrokovana je prekomjernim vazospazmom što se prezentira kao bljedilo kože prstiju. U drugoj fazi koža prelazi iz blijede u cijanotičnu zbog usporenog krvnog protoka te napokon u posljednjoj, trećoj, fazi koža poprima crvenkastu boju uzrokovanu reaktivnom hiperemijom (4).



Slika 3. Tri faze Raynaudovog fenomena – preuzeto s *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (19)

RF može se pojaviti godinama prije bilo kojeg drugog simptoma ako se radi o limitiranom obliku SSc dok je kod difuznog oblika češća pojava malo prije ili čak uz već ranije prisutne kožne promjene (6). Naravno da je tijekom RF i dinamika razvoja ostalih simptoma individualna, ali svaki novonastali RF trebao bi pobuditi sumnju na moguće prisustvo SSc te zahtijeva daljnju obradu (20). Uz već ranije spomenutu vaskulopatiju te RF, nije iznenađujuće što oboljeli od SSc često imaju ulceracije na prstima šaka. U rijetkim slučajevima može doći i do autoamputacije zahvaćenih prstiju (21,22).

Uz RF jedan od prvih znakova bolesti su karakteristične promjene na koži. Promjene se prvo zamjećuju na prstima ruku, a kasnije i podlakticama. U prvoj fazi, stadium oedematosum, koža prstiju je čvrsta, edematozna i eritematozna. Oteknuće šaka može u tolikoj mjeri pritisnuti podležee strukture i time biti uzrok sindroma karpalnog kanala. (3,6,23). Kasnije, u drugoj fazi, koža postaje tvrda i zategnuta sa smanjenom pokretljivošću zglobova. Tada dolazi i do zahvaćanja kože lica koja postaje zategnuta sa smanjenom mimikom i bez bora, nos poprima tipičan ušiljeni oblik, usnice postanu tanke te je prisutno otežano otvaranje usta zbog mikrostomije (24). U zadnjoj, atrofičnoj fazi može doći do omekšanja kože (7). Uz sve navedene promjene, na zahvaćenoj koži mogu biti prisutne hiperpigmentacije ili depigmentacije

i teleangiektazije. Često se vide ulceracije na vrškovima prstiju ruku te odlaganje kalcijevih depozita na volarnoj strani prstiju i iznad zglobova (7,25)



Slika 4. Sklerodaktilija – preuzeto s *RheumExam Atlas* (26)



Slika 5. Izgled lica kod sistavne sklerodermije – preuzeto sa *ScienceDirect* (27)



Slika 6. Calcinosis cutis kod sklerodermije na RTG snimci – preuzeto sa *ScienceDirect* (28)

Od velike je važnosti naglasiti kako postoji posebna vrsta SSc – SSc *sine* scleroderma (ssSSc) u kojoj nema kožnih promjena, ali su unutarnji organi zahvaćeni uz prisutnost RF i ostalih promjena (29).

Artralgija i mijalgija najčešći su simptomi muskuloskeletnog sustava i mogu biti jedan od prvih simptoma bolesti. Od zglobova najviše su zahvaćeni manji zglobovi – šake, zapešće i gležanj. Promijenjena koža prstiju koja je sada zategnuta i tvrda (sklerodaktilija) dodatno uz fibrozu zglobova ili tetiva ograničava opseg pokreta te konačno dovodi do kontraktura (2,30). Promjene na mišićima manifestiraju se slabošću mišića često s normalnim ili minimalno povišenim vrijednostima kreatin kinaze (CK) i aldolaze dok će manji broj oboljelih imati povišene vrijednosti CK zajedno s slabošću proksimalnih mišića koji nalikuju polimiozitisu (4,30).

Promjene na unutarnjim organima su nerijetke. Gastrointestinalni trakt zahvaćen je u čak 90% oboljelih od kojih polovica ne mora imati nikakve simptome. Iako su promjene na jednjaku najčešće, SSc može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi – od orofarinska pa sve do analnog sfinktera. Simptomi će se razlikovati ovisno o lokalizaciji i stupnju promjena zahvaćenog dijela probavnog trakta (31). Problemi s probavom mogu nastati već u usnoj šupljini zbog ranije spomenute mikrostromije i kserostomije koja je posljedica sekundarnog Sjögrenovog sindroma. Te promjene mogu dovesti do malnutricije zbog otežanog i/ili smanjenog unosa hrane (31,32). Jednjak je daleko najčešće zahvaćeni dio probavne cijevi. Dolazi do atrofije, smanjenog motiliteta i slabljenja donjeg ezofagealnog sfinktera pa tako oboljeli od SSc mogu imati disfagiju ili odinofagiju, žgaravicu i gastroezofagealni refluks koji u određenog postotka dovodi do ezofagitisa i Barretovog jednjaka (31–35). Refluku pridonosi i gastropareza odnosno usporeno pražnjenje želuca. GAVE (gastrična antralna vaskularna ektazija) odnosno „Watermelon stomach“ česta je pojava u oboljelih od SSc te krvarenje iz tih malformacija može dovesti do melene i/ili anemije (36). Nadalje, zbog dismotiliteta crijeva dolazi do pojave bolova u trbuhu, napuhanosti, proljeva i konstipacije (37). Iako ne česta pojava, SSc može dovesti i do pseudoopstrukcije crijeva i bakterijskog prerastanja tankog crijeva (SIBO) (38,39).

Pluća su zahvaćena kod velikog broja oboljelih, a promjene variraju od blagih do izraženih. Ona su, nakon jednjaka, drugi visceralni organ koji je najčešće zahvaćen, a prvi kao uzrok smrti (2). Intersticijska bolest pluća (ILD) i plućna arterijska hipertenzija (PAH) dva su entiteta karakteristična za SSc. Neke od ostalih manifestacija bolesti koje su mnogo rjeđe, jesu aspiracijska pneumonija, pleuritis, kriptogena organizirajuća upala pluća, spontani pneumotoraks te čak i malignitet (2,6,7). ILD je prisutan kod dSSc i lcSSc premda je puno češći i teži kod dSSc. Neki od rizičnih čimbenika za razvoj ILD-a su muški spol, crna rasa i prisutnost anti-Sc1-70 protutijela (40,41). Neproduktivni kašalj i dispneja u naporu neki su od prvih simptoma ILD-a dok se pri fizikalnom pregledu pluća bazalno čuju inspiratorne krepitacije (2). Odlične metode za rani probir na ILD su testovi plućne funkcije čiji će rezultati pokazati smanjene vrijednosti funkcionalnog vitalnog kapaciteta (FVC) i smanjene vrijednosti CO difuzijskog kapaciteta pluća (DLCO). Radiološki se specifične plućne promjene najbolje vide pomoću visoko-rezolutnog CT-a (HRCT). (41). Drugo, rjeđe, stanje je PAH koja se prezentira dispnejom i umorom. PAH označava povišenje srednjeg tlaka u plućnoj arteriji na više od 20 mmHg u mirovanju

(42). Zbog svoje neinvazivnosti, ehokardiografija je metoda izbora za probir PAH-a u oboljelih od SSc. Smanjene vrijednosti DLCO mogu biti rani pokazatelj razvoja PAH-a. Tijek je obično progresivan te u težim slučajevima može dovesti do promjena na srcu tipa cor pulmonale i desnostranog srčanog zatajenja (2,43,44).

Srčane su promjene česta pojava kod SSc iako mogu biti u potpunosti asimptomatske. Klinički simptomi koji se mogu pojaviti kod zahvaćenosti srca jesu dispneja u naporu, palpitacije, bol u prsima i vrtoglavica. Zahvaćenost srca očituje se perikardijalnim bolestima, dilatativnom kardiomiopatijom i aritmijama, a zbog promjena na plućima česta je hipertrofija desnog srca (2,4,7,45).

U prošlosti je jedan od najčešćih uzroka smrti bila sklerodermijska bubrežna kriza sve do otkrića inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACEi). U većine oboljelih kriza počinje novonastalom hipertenzijom i oštećenom bubrežnom funkcijom (4,46). Uz to se javljaju glavobolja, umor, dispneja i naglo nastali neurološki simptomi. Zahvaljujući brojnim terapijskim opcijama, danas je pojava bubrežne krize rijetkost. Unatoč tome utjecaj SSc na bubrege ne može se predvidjeti te čak 50% oboljelih ima asimptomatsko oštećenje bubrežne funkcije (46,47).



#### 1.1.4. Dijagnostika

Dijagnoza SSc postavlja se pomoću kriterija ACR (*American College of Rheumatology*) i EULAR (*European League Against Rheumatism*) iz 2013. godine.

Tablica 1. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za SSc iz 2013. godine

Temeljni kriteriji	Pomoćni kriteriji	Zbroj
Zadebljanje kože prstiju obiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova		9
Zadebljanje kože na prstima	Otečeni prsti (vretenasti) Sklerodaktilija, tvrdo zadebljanje kože prstiju (distalno od metakarpofalangealnih zglobova, a proksimalno od proksimalnih interfalangealnih zglobova)	2 4
Lezije vrška prsta	Digitalne ulceracije Ožiljkaste promjene jagodica prstiju	2 3
Teleangiektazije		2
Patološki nalaz kapilaroskopije		2
Oštećenje pluća	Plućna arterijska hipertenzija (PAH) i/ili intersticijska plućna bolest (ILD)	2
Raynaudov fenomen		3
Autoprotutijela karakteristična za sistemsku sklerozu	Antitopoizomeraza I Anticentromera 3 Anti-RNK polimeraza III	3

\*ukupan zbroj  $\geq 9$  potvrda dijagnoze sistemske skleroze

Klinički se razlikuju tri oblika SSc ovisno o prisutnosti i proširenosti kožnih promjena; limitirani oblik, difuzni oblik te *sine* scleroderma oblik (48)

Kod lcSSc promjene na koži limitirane su na lice, šake i distalne dijelove ekstremiteta (podlaktice i potkoljenice), RF prisutan je duži niz godina, od protutijela veća je incidencija pozitivnih anticentromernih protutijela (ACA), a podložniji su razvoju PAH.

S druge strane kod dSSc, uz zahvaćenost kože lica, promjene su prisutne na proksimalnim dijelovima ekstremiteta (nadlaktice i natkoljenice) i/ili trupa, RF se pojavljuje unutar godine dana od početka kožnih simptoma, veća je incidencija pozitivnih anti-Scl-70 protutijela, češća je pojava ILD te je povećan rizik pojave

bubrežne krize i zahvaćenosti srca (2,7,48).

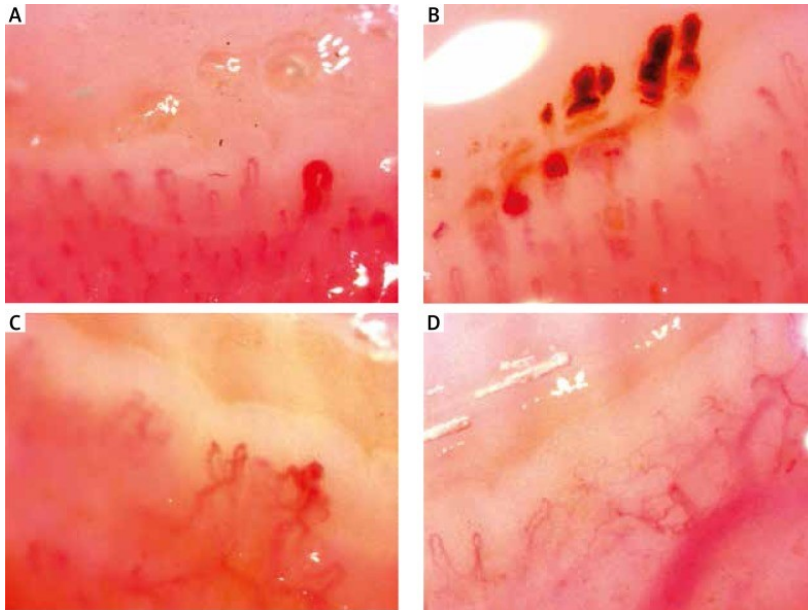
S obzirom na to da je jedna od glavnih značajki SSc zadebljanje kože metoda koja se može koristiti za ocjenjivanje promijenjene debljine kože je modificirani Rodnanov kožni test (*Modified Rodnan skin score – MRSS*) te iako mu je mana njegova subjektivnost, MRSS pomaže kod praćenja razvoja SSc (7,49).

Nadalje, potrebno je misliti i na ssSSc koji se ne prezentira kožnim promjenama pa ga je tako i teže dijagnosticirati u ranijim stadijima. Unatoč tome, ssSSc kao i ostala dva oblika bolesti ima pozitivan RF, specifičnu serologiju karakterističnu za SSc te zahvaćenost vaskularnog sustava i ostalih visceralnih organa (2).

Neovisno o kojem obliku SSc je riječ, cilj je što ranije postaviti dijagnozu kako bi se omogućilo što kvalitetnije liječenje, sprječavanje razvoja bolesti te praćenje zahvaćenosti unutarnjih organa. Kao što je prije spomenuto, RF može biti prva manifestacija bolesti i prisutan je u svim oblicima SSc. U tih pacijenata potrebno je napraviti kapilaroskopiju kojom se mogu utvrditi patološke promjene kapilara. Ako se pretragom utvrde promjene karakteristične za SSc - smanjena gustoća kapilarnog niza, poremećen raspored kapilarnih petlji i proširene ili izrazito proširene kapilarne petlje - velika je vjerojatnost da pacijent boluje od SSc. Osim za dijagnozu SSc, kapilaroskopski je nalaz koristan za praćenje tijeka i prognoze bolesti (4,48,50).



Slika 7. Normalan nalaz kapilaroskopije (51)



Slika 8. Patološki uzorci kapilaroskopije kod SSc, A – rani, B – aktivni, C,D – kasni uzorak (51)

Za praćenje zahvaćenosti visceralnih organa koriste se različite dijagnostičke metode ovisno o kojem se organskom sustavu radi. Često se za zahvaćenost jednjaka koriste manometrija i pH-metrija jednjaka (52)

Promjene na plućima prate se RTG snimkom, ali se ipak preferira HRCT zbog otkrivanja ranih promjena koje nije moguće vidjeti na RTG snimci pluća. Ultrazvuk je novija metoda pomoću koje se mogu pratiti promjene na plućima (2,53). Osim radioloških metoda, za praćenje razvoja i stupnja bolesti važno je raditi testove plućne funkcije u kojima se prati dinamika vrijednosti FVC i DLCO (7,54). Kod sumnje na razvoj PAH može se napraviti kateterizacija desnog srca kako bi se utvrdio tlak u plućnoj arteriji, a kao manje invazivna metoda koristi se doppler-ehokardiografija (42). Osim za procjenu razvoja plućne hipertenzije doppler-ehokardiografijom se također procjenjuje zahvaćenost srca, točnije njegova sistolička i dijastolička funkcija, prisutnost perikardijalnog izljeva i/ili zadebljanja perikarda. SSc zahvaća i provodni sustav srca pa se za dijagnozu mogućih aritmija od kojih su najčešće supraventrikularna tahikardija, AV blok prvog stupnja ili blok neke od završnih grana Hissova snopa, koristi elektrokardiogram (EKG) (55).

Gotovo svi oboljeli imaju pozitivna antinuklearna protutijela (ANA). Određivanje protutijela važno je za dijagnozu, ali i za prognozu tijekom bolesti jer se određena protutijela povezuju sa specifičnim manifestacijama i oblicima SSc. Najčešće su to anticentromerna protutijela, anti-Scl-70 protutijela i anti-RNA polimeraza III. Anticentromerna protutijela povezuju se s lcSSc, boljim postotkom preživljenja u usporedbi s dSSc i manjom šansom za razvoj ILD. S druge strane prisutan je povećani rizik od razvoja PAH kao kasnije komplikacije bolesti pa se prisutnost tih protutijela ne bi trebala olako shvaćati (3). Nadalje anti-Scl-70 povezuje se s dSSc i dobar je pokazatelj mogućnosti razvoja ILD. Anti-Scl-70 može biti pozitivan i kod lcSSc, ali u puno manjem broju (56). Uz dSSc također se češće povezuje anti-RNA polimeraza III koja predstavlja povećani rizik razvoja bubrežne krize (57).

### 1.1.5. Liječenje

Trenutno, još uvijek ne postoji univerzalni pristup liječenju SSc. Za uspješno liječenje potrebno je dijagnosticirati bolest u što ranijem stadiju te ovisno o obliku bolesti kontrolirati organe kod kojih postoji veći rizik patoloških promjena. Isto je tako važno što prije početi s terapijom ako se dokaže zahvaćenost nekog od organskih sustava s ciljem usporavanja i zaustavljanja oštećenja organa (1,2).

Za liječenje kožnih promjena koristi se imunomodulatorna terapija, metotreksat (MTX) i mikofenolat mofetil (MMF). U težim oblicima može se primijeniti ciklofosfamid (3,48). Kod tretiranja RF uvijek se savjetuju nefarmakološke mjere kao što su izbjegavanje hladnoće, nošenje rukavica prilikom hladnijih dana u godini, izbjegavanje stresa i prestanak pušenja. Od lijekova učinkovitim se pokazala vazodilatatorna terapija. Blokatori kalcijevih kanala (BKK), nifedipin i amlodipin, prva su linija dok se uz njih koriste nitroglicerini ili inhibitori fosfodiesteraze 5 (5PDEI) (2,58). Kod pojave digitalnih ulkusa osim njege i lokalne terapije koriste se 5PDEI (sildenafil), analozi prostaciklina (iloprost) i antagonisti endotelinskih receptora (bosentan) (59,60).

Za muskuloskeletne tegobe propisuju se nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i niske doze glukokortikosteroida. Ne smije se umanjiti važnost fizioterapije i redovitog vježbanja kao preventivna mjera nastanka kontraktura (48).

Mikofenolat pokazao se kao odličan terapijski izbor za liječenje ILD. Druge opcije za liječenje ILD jesu ciklofosfamid i tocilizumab (54). Rituksimab i nintedanib pokazuju obećavajuće djelovanje i veliku mogućnost buduće primjene (61,62). Za liječenje PAH preporučena je vazodilatativna terapija te se u tu svrhu koriste sildenafil, epoprostenol i iloprost kao samo neki od primjera analoga prostaciklina i bosentan (42).

Gastroezofagealni refluks čest je simptom zahvaćanja GI sustava te se kao takav liječi bez posebnih odstupanja od klasičnog pristupa. Preporuka je ne jesti minimalno tri sata prije spavanja, spavati s povišenim uzglavljem, izbjegavati kavu i cigarete te paziti na prehranu. Inhibitori protonske pumpe (IPP) prva su mjera, a ako se njima ne postigne ublažavanje simptoma tada se uvodi antagonist H<sub>2</sub> receptora. Zbog poremećenog motiliteta jednjaka disfagija nije rijedak simptom, a može se olakšati davanjem propulzivnih lijekova kao što je metoklopramid (52). Metoklopramid se također koristi za liječenje gastropareze i dismotiliteta crijeva (63). Rotirajuća primjena antibiotika nužna je za liječenje SIBO-a (64).

Pristup liječenju srčanih manifestacija u oboljelih od SSc ne razlikuje se od uobičajene prakse. Kod težih aritmija koje odgovore neadekvatno na antiaritmičku terapiju treba razmotriti mogućnost ugradnje implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD) (45).

Smanjen broj pojave renalne krize postignut je otkrićem ACEI. Unatoč tome moguća je pojava krize pa je oboljelima potrebno naglasiti važnost svakodnevnog praćenja krvnog tlaka. Visoke doze kortikosteroida povezuju se s provokacijom nastanka krize u oboljelih od SSc pa se visoke doze kortikosteroida izbjegavaju prilikom liječenja bolesnika sa SSc (47).

## 1.2. RAYNAUDOV FENOMEN

### 1.2.1. Epidemiologija i etiologija

Raynaudov fenomen (RF) je stanje koje se očituje pojačanom vazokonstrukcijom arteriola, obično na prstima ruku, kao odgovor na hladnoću ili stres. RF može se dodatno podijeliti na primarni i sekundarni oblik, ovisno o tome postoji li u podlozi druga bolest ili uzrok ili se pojavljuje kao izolirana pojava (65).

Prema novijim istraživanjima, oko 5% opće populacije ima primarni RF (19). Prevalencija RF češća je u žena mlađe životne dobi, s omjerom 9:1 naspram muškarcima. Pojedinci koji će se češće prezentirati s RF su žene u adolescentom razdoblju ili ranim dvadesetim godinama s već zabilježenim slučajem RF u obitelji što ukazuje na genetsku povezanost. Isto tako, incidencija RF veća je u monozigotnih blizanaca u usporedbi s dizigotnim blizancima (2,66).

Primarnim RF smatra se oblik u kojem nema podležeće bolesti koja može dovesti do sličnih vaskularnih manifestacija. Neki od rizičnih čimbenika za pojavu primarnog RF su ženski spol, pozitivna obiteljska anamneza, pušenje, migrene i kardiovaskularne bolesti (67).

Sekundarni RF u podlozi ima dodatni uzrok ili bolest koja dovodi do promjene vaskularne reaktivnosti. Postoji mnogo uzroka sekundarnog RF, ali među najčešćim su reumatske bolesti pa se tako sekundarni RF pojavljuje kod miješane bolesti vezivnog tkiva (MCTD), SSc, sistemskog eritemtoznog lupusa, Sjögrenovog sindroma, dermatomiozitisa ili polimiozitisa. Osim reumatoloških, sekundarni RF povezuje se i s mnogo drugih entiteta ovisno o dobi, radnom okruženju i korištenim lijekovima (66,68).

Obzirom na to da je RF skoro sveprisutan kod bolesti vezivnog tkiva, postoje pokazatelji koji upućuju na povećanu mogućnost kasnijeg razvoja bolesti. Kasniji početak pojave RF (>35 godina), sklerodaktilija, DU, asimetrični napadaji, zahvaćenost palca prilikom napada, povišeni upalni parametri i abnormalna kapilaroskopija samo su neki od pokazatelja velike vjerojatnosti već prisutne bolesti vezivnog tkiva ili pak kasnijeg nastupa i progresije bolesti. Takvi pojedinci trebaju se redovito pratiti te ukoliko razviju ostale simptome bolesti potrebno je početi s adekvatnom terapijom (2).

Tablica 2. Primjeri stanja povezanih sa sekundarnim RF (2)

Autoimune bolesti
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistemska skleroza (90%)</li> <li>- Miješana bolest vezivnog tkiva (85%)</li> <li>- Sjögrenov sindrom (33%)</li> <li>- Sistemska eritematozni lupus (10%-45%)</li> <li>- Polimiozitis/dermatomiozitis (20%)</li> <li>- Reumatoidni artritis (10%-15%)</li> <li>- Arteritis</li> </ul>
Radno okruženje
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Izloženost polivinil kloridu</li> <li>- Vibracijska bolest</li> </ul>
Vaskularne bolesti
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ateroskleroza</li> <li>- Mikroemboli</li> <li>- Thromboangiitis obliterans (50%)</li> <li>- Diabetička mikroangiopatija</li> </ul>
Poremećaji metabolizma
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotireoidoza</li> <li>- Karcinodni sindrom</li> </ul>
Lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-blokatori</li> <li>- Citotoksični lijekovi</li> <li>- Ciklosporin</li> <li>- Sulfasalazin</li> <li>- Abusus kokaina</li> </ul>
Infekcije
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kronične virusne jetrene infekcije (hepatitis B i C)</li> <li>- Citomegalovirus</li> <li>- Parvovirus B19</li> </ul>
Ostalo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromijalgija</li> <li>- Sindrom postvirusnog umora</li> <li>- Toksini</li> <li>- Neoplazma</li> </ul>

### 1.2.2. Patofiziologija

Stalna temperatura održava se termoregulacijom. Prilikom oscilacija vanjskih uvjeta, u organizmu dolazi do promjena u metabolizmu, preusmjeravanja krvnog protoka te, ovisno o željenom cilju, do drhtanja ili znojenja. Kod visokih temperatura okoline, organizam se hladi prvenstveno pomoću znojenja koje je jedan od glavnih mehanizama izdavanja topline. Uz to, dolazi do vazodilatacije krvnih žila kože koje osiguravaju dodatni gubitak topline putem konvekcije. S druge strane, kod niskih temperatura, tijelo mora zadržati toplinu pa se javlja vazokonstrikcija čime se krv preusmjerava prema središtu tijela, a drhtanjem se dodatno proizvodi toplina. Potrebno je naglasiti kako je u koži prisutno mnoštvo arteriovenskih anastomoza te preusmjeravanje krvotoka neće dovesti do hipoksije i nekroze tkiva zbog nutritivnih krvnih žila koje ostaju otvorene u takvim situacijama (69,70).

Kod primarnog RF prisutan je lokalni defekt termoregulacije u perifernim dijelovima tijela. Povećana senzitivnost krvnih žila na hladnoću jedan je od uzroka nastanka RF. Ta veća senzitivnost posljedica je abnormalnog odgovora  $\alpha_2$  adrenoreceptora koji se nalaze u krvnim žilama i čijom aktivacijom dolazi do vazokonstrikcije. Kod primarnog RF dolazi do jačeg odgovora  $\alpha_2$  adrenoreceptora i produljenog trajanja vazokonstrikcije (71).

Uz navedeni prekomjerni odgovor adrenergičnog sustava, pojavi RF pridonose i ostali mehanizmi poput neadekvatnog odgovora endotela na vazodilataciju (72). Obzirom na češće zahvaćanje mlađih žena primarnim RF, jasno je da utjecaj hormona, ponajviše estrogena, ima ulogu u patofiziologiji ovog fenomena. Osim hormona i geni imaju utjecaj na razvitak RF (67) iako neadrenergični faktori pridonose nastanku RF, mala je vjerojatnost kako su oni primarni uzrok pojavi primarnog RF.

Sekundarnim RF smatra se oblik u kojem postoji druga bolest u podlozi koja dovodi do oštećenja mikrovaskulature i posljedično do promjena u normalnim mehanizmima koji su odgovorni za vaskularni odgovor na razne stimulanse (72,73). Iako su faze napadaja u sekundarnom obliku bolesti iste kao i u primarnom, sami su napadaji jačeg intenziteta i duljeg trajanja. Prilikom vazokonstrikcije kod sekundarnog RF zatvaraju se i nutritivne kapilare što dovodi do hipoksije i nekroze tkiva, a nekontrolirani i jaki napadaji tokom godina dovode do DU, kritične ishemije i gangrene (73).

### 1.2.3. Klinička slika

Primarni i sekundarni RF prezentiraju se na sličan način, a najčešće su zahvaćeni prsti šaka iako do promjena može doći i u drugim perifernim dijelovima tijela (prsti na stopalima, uši, nos ili bradavice) (68).

Promjene boje kože lako se mogu zamijetiti te međusobno razlikovati kao zasebne faze RF. Prilikom prve faze dolazi do blijedila zahvaćenog dijela kože, najčešće prsti na šakama. Tipično mjesto početka napada je kažiprst jedne ruke. Kasnije se blijedilo

simetrično širi na ostatak prstiju. Koža je evidentno bljeđa i jasno ograničena od ostatka šake, a palac je većinom pošteđen. Druga je faza okarakterizirana poprimanjem plavkaste boje kože, a treća, ujedno i posljednja, faza eritematoznom kožom prilikom popuštanja vazospazma i reaktivne hiperemije (slika 2) (19). Ova trofazna promjena boje kože, neće se dogoditi kod svih pacijenta pa tako neki imaju samo bifazične promjene.

Neki pacijenti prilikom napada žale se na bol koja se javlja kao posljedica ishemije tkiva. Ishemija može biti prolazna ili prolongirana s različitim ishodom oporavka tkiva. Uz bol, simptomi koji se povezuju s akutnom ishemijom su parestezija, gubitak osjeta i/ili nespretnost prstiju (68).

Hladnoća je najčešći okidač vazospazma, ali uz nju, i emocionalni stres može izazvati istu pojavu. Razlog tome je aktivacije simpatikusa iako ta komponenta igra veću ulogu kod primarnog RF u usporedbi sa sekundarnim. S druge strane, kod sekundarnog oblika napadaji su izraženiji i dužeg su trajanja te se mogu javljati tokom cijele godine (74,75).

#### 1.2.4. Dijagnostika

Dijagnoza RF može se sa visokom sigurnošću postaviti pomoću dobre anamneze. Potrebno je pitati jesu li prsti osjetljiviji na hladnoću te dolazi li tad do promjene boje kože i ako da, kakvu boju koža poprimi. Opiše li pacijent klasičnu trofaznu ili bifaznu promjenu boje kože gore navedenu, može se postaviti dijagnoza RF. Uz promjenu boje kože, neki pacijenti mogu iskusiti parestezije i nedostatak osjeta prilikom izlaganja hladnoći pa je i to potrebno ispitati. Napadaji vazospazma mogu se inducirati stavljanjem šake u hladnu vodu, ali se taj način dijagnoze ne preporuča zbog nepotrebnog izazivanja bola osobi i moguće lažno negativne reakcije (76,77).

Kod svih pacijenata koji se prezentiraju kliničkom slikom RF potrebno je postaviti dodatna pitanja kako bi se mogao isključiti sekundarni oblik koji je česta popratna pojava drugim bolestima. Napadaji kod sekundarnog oblika RF su izraženiji i bolniji, znaju biti asimetrični s prisutnim ishemičnim lezijama na prstima, a zahvaćenost palca dobar je pokazatelj kako se radi o sekundarnom obliku (68,78). Potrebno je saznati jesu li prisutni drugi simptomi nekih reumatskih bolesti koje se mogu pojaviti zajedno s RF, a to su vrućica, mialgija, artralgiya ili artritis, disfagija, gastroezofagealni refluks, zadebljanje kože, sklerodaktilija ili neki od simptoma kardiopulmonalnog sustava (3,79). Kapilaroskopijom se mogu vidjeti promjene na kapilarama koje upućuju na to da se radi o ranom obliku SSc (80).



Tablica 3. Karakteristike primarnog i sekundarnog RF (76)

<b>Karakteristika</b>	<b>Primarni</b>	<b>Sekundarni</b>
Dob	Mlađi (<30 god.)	Stariji (>30 god.)
Spolna preferencija	Ženski	Muški (ovisno o sekundarnom uzroku)
Incidencija	Češća	Rjeđa
Obiteljska predispozicija	Da	Da
Kombinacija s drugim bolestima	Ne, idiopatski	Povezano sa sistemskim bolestima
Vaskularni defekt	Funkcionalna disregulacija autonomnog živčanog sustava	Strukturne promjene u vezivnom tkivu ili žilama
Povezani znakovi	Nema	Artritis, sklerodermija, kardiopulmonalne abnormalnosti, osip
Učestalost	Izazvano podražajima	Periodično, izazvano podražajima
Ozbiljnost simptoma	Duga povijest blagih napadaja	Teška i onesposobljavajuća bol
Distribucija	Simetrična	Asimetrična
Trajanje	Samoograničavajuće	Potreba za dodatnim liječenjem (farmakološko, kirurško)
Kritične komplikacije	Nema	Ishemija i ulceracije
Kapilaroskopija	Normalna (simetrična, tanka i ujednačena)	Abnormalna (dilatirane, nepravilne, produljene i vijugave žile)
Vaskularni pregled	Normalni pulsevi	Abnormalni pulsevi
Brzina sedimentacije eritrocita	Normalna	Povišena
Serološke pretrage	Negativne	Protutijela na jezgru, autoantitijela
C-reaktivni protein	Normalan	Povišen

Premda primarni RF ne zahtjeva daljnju obradu ako su kliničkim pregledom utvrđene karakteristike tipične za primarni RF, takvi se pacijenti prate zbog mogućeg razvoja sekundarnog oblika (81).

Svim pacijentima s novodijagnosticiranim sekundarnim oblikom RF radi se laboratorijska obrada, a ako su prisutni neki od simptoma reumatoloških bolesti tada se još rade i serološke pretrage na specifična antitijela (2,53,79).

#### 1.2.5. Liječenje

Prvo pravilo kod liječenja RF je primjena nefarmakoloških mjera i edukacija pacijenta kako bi mogli smanjiti učestalost ili intenzitet napadaja. Neke od tih mjera jesu izbjegavanje izlaganja hladnoći (držanje hladnih pića, rad u hladnim uvjetima, plivanje u hladnoj vodi) i održavanje topline tijela, prestanak uzimanja lijekova koji potiču vazokonstrukciju ako njihovo uzimanje nije neophodno i izbjegavanje pušenja, bilo ono aktivno ili pasivno (80).

Za primarni oblik RF većinom će dovoljno učinkovito pridržavanje nefarmakoloških mjera, ali u nekim slučajevima potrebno je primijeniti i farmakoterapiju. Prva linija terapije su dihidropiridinski BKK (nifedipin i amlodipin). Oba se lijeka počinju davati u manjim dozama s postupnim povisivanjem ovisno o odgovoru osobe na terapiju (1,2,80). Neke od nuspojava BKK su hipotenzija, glavobolja, vrtoglavica, tahikardija i periferni edemi (82).

Ako terapija BKK ne donosi očekivani ishod, nuspojave se teško podnose ili je primjena tih lijekova kontraindicirana tada se terapiji BKK dodaje PDEI, najčešće sildenafil, ili se u potpunosti zamjeni BKK s PDEI. Doziranje lijeka slično je kao i kod BKK, s postupnim povisivanjem doze do željenog efekta. Neke od nuspojava PDEI su hipotenzija, periferni edemi, palpitacije, tahikardija i smetnje vida. Zbog povećanog rizika od razvoja hipotenzije ne preporučuje se simultana primjena PDEI i topikalnih nitrata (76,83,84).

Topikalni nitrati pokazali su se kao dobra opcija kod pacijenata koji imaju jače zahvaćen jedan ili više manjih dijelova prstiju te kod kojih bi se ta terapija koristila ograničeno (85).

Jedna od mogućih terapijskih opcija kod intolerancije BKK je primjena selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), fluoksetina (66).

S druge strane, kod jakih i refraktornih oblika RF-a koji ne odgovaraju na gore navedene terapijske opcije, intravenozno se primjenjuju prostaglandini (iloprost, epoprostenol) (66,68,86), a kod pacijenata sa SSc koja je refraktorna na BKK i PDEI s ponavljajućim DU, preporučuje se primjena bosentana, antagonista endotelinskih receptora (58). Kod težih DU može se primijeniti terapija stopostotnim kisikom (87), a kao posljednja opcija za ishemijskom zahvaćene dijelove tkiva u obzir dolazi kirurško liječenje (68).

### 1.3. HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) je oblik liječenja različitih stanja udisanjem 100%-tnog kisika pri povišenom atmosferskom tlaku (88).

Pri normalnom atmosferskom tlaku udišemo zrak koji je smjesa plinova u kojoj kisik zauzima samo 20% volumnog udjela. Disanjem unosimo zrak u pluća, a samim time i kisik koji se većinom veže za hemoglobin (Hb) dok se manji dio otopi u krvi. Otpuštanje kisika s Hb u tkiva ovisi o potrebama tkiva za kisikom. Henryjev zakon nalaže kako se udio otopljenog plina, u ovom slučaju kisika, povećava proporcionalno povećavanju parcijalnog tlaka tog plina (89). Uz to na umu, jasno je zašto se kod HBOT primjenjuje povišeni atmosferski tlak, a kako bi se udio otopljenog kisika još više povisio pacijenti udišu 100%-tni kisik. Otopljeni kisik lakše dopijeva do tkiva koja imaju nisku opskrbu kisikom (90).

Osim korekcije hipoksije, HBOT također smanjuje oksidativni stres, ubrzava procese cijeljenja, dovodi do vazokonstrikcije i angiogeneze čime smanjuje upalu. Najčešće se koristi za liječenje stanja hipoksije, dekompresijske bolesti ili plinske embolije iako postoji niz stanja koja se takvim oblikom terapije mogu primarno ili adjuvantno liječiti (91).

Tablica 4. Indikacije za liječenje hiperbaričnom oksigenoterapijom (92)

Plinska embolija
Dekompresijska bolest
Trovanje ugljičnim monoksidom
Anaerobne infekcije (npr. plinska gangrena)
Kronične rane koje sporo zacjeljuju (npr. dijabetički ulkusi, venski ulkusi)
Radijacijski oštećenja tkiva (npr. osteoradioneleza, meka tkiva zahvaćena zračenjem)
Teške infekcije (npr. nekrotizirajući fasciitis)
Hipoksija kod teških anemija
Ishemija nakon operacije ili trauma
Teške opekline
Komplicirane ili zaražene rane

Iako nije primarni oblik liječenja, barokomora se koristi kao adjuvantna terapija SSc zbog njenih brojnih pozitivnih učinaka. Primjenom HBOT postiže se povećana oksigenacija tkiva koja je u oboljelih od SSc smanjena, može dovesti do smanjenja upale koja je često prisutna u autoimunim bolestima pa tako i u SSc, a zbog ubrzanja procesa cijeljenja korisna je i kod liječenja RF i DU koji su nerijetke pojave u oboljelih od SSc (91,93,94).

Pored navedenih indikacija, postoji i niz drugih stanja kod kojih terapija 100%-tnim kisikom može biti korisna (91).

Hiperbarične komore mogu biti jednomjesne ili višemjesne. Ovisno o stanju koje se liječi primjenjuje se jedna od te dvije komore. U jednomjesne komore može ući samo

jedna osoba te se cijela komora ispuni kisikom pod povišenim tlakom. Takve komore su manje, lakše i jednostavnije prilikom ugradnje, ali i lakše ih je premještati u slučaju nužde. S druge strane, mane takvih komora su opasnost od požara zbog visoke koncentracije kisika i nemogućnost direktnog pristupa pacijentu. Zbog navedenog, takve se komore većinom koriste kod zdravih pojedinaca koji ne zahtijevaju njegu prilikom terapija (95,96).

Višemjesne komore namijenjene su liječenju većeg broja pacijenta u isto vrijeme. Za razliku od jednomjesnih, u ovim se komorama diže tlak dok kisik pacijenti udišu putem svojim maski koje nose za vrijeme terapije. Prednost višemjesnih komora je mogućnost simultanog liječenja više ljudi, njega bolesnika koja se ne može pružiti u jednomjesnim komorama te korištenje viših tlakova koji se ne bi mogli primijeniti u jednomjesnim komorama (96).

Protokol liječenja HBOT razlikuje se ovisno o stanju koje se liječi. U pravilu se koristi tlak od 2 do 2,5 bara jednom dnevno, trajanja od 60 do 90 minuta gdje se broj ulazaka u komoru i njeno trajanje određuje na individualnoj razini. Ulasci u komoru strogo su regulirani s nizom pravila kojih su se pacijenti dužni pridržavati kako bi se osigurala sigurnost pacijenata i osoblja (96,97).



Slika 9. Jednomjesna hiperbarična komora (98)



Slika 10. Višemjesna hiperbarična komora (99)

Jedina prava kontraindikacija za liječenje HBOT je nezbrinuti pneumotoraks. Ostale kontraindikacije su relativne, te ako bi se HBOT razmatrao kao terapijska opcija, potrebno je odrediti koliku bi korist, a koliku štetu pacijent dobio od takvog liječenja.

Tablica 5. Kontraindikacije za liječenje hiperbaričnom oksigenoterapijom (92)

**Apsolutne**

- nezbrinuti pneumotoraks

**Relativne**

- infekcija gornjih dišnih puteva
- emfizem sa zadržavanjem ugljikovog dioksida
- asimptomatske RTG promjene na plućima
- operacije uha i otvorenog prsišta
- nekontrolirana visoka vrućica
- trudnoća
- klaustrofobija
- epileptički poremećaji
- primjena određenih citostatika zajedno s HBOT

Neke od komplikacija liječenja HBOT mogu biti: barotrauma srednjeg uha, bol u sinusima, miopija i katarakta, barotrauma pluća, kisikova epilepsija, dekompresijska bolest i klaustrofobija. Valja naglasiti kako su komplikacije izuzetno rijetka pojava te se mogu uspješno prevenirati pravilnom primjenom terapije i personaliziranim pristupom (91,100).

## **2. HIPOTEZA**

Cilj liječenja sustavne skleroze je smanjiti progresiju bolesti i ublažiti simptome. Primjena hiperbarične oksigenoterapije u oboljelih od sistemske skleroze dovodi do ublažavanja simptoma te predstavlja vrijednu terapijsku opciju kod tih bolesnika.

## **3. CILJEVI RADA**

Glavni cilj ovog istraživanja jest utvrditi učinkovitost hiperbarične oksigenoterapije kao jedne od terapijskih opcija sistemske skleroze i Raynaudovog fenomena analizirajući vizualnu analognu skalu (VAS) boli i umora oboljelih od SSc i RF.

Sporedni ciljevi su utvrditi odgovaraju li mlađi pacijenti bolje na terapiju te analizirati kvalitetu života oboljelih od sustavne skleroze. Sporedni ciljevi su utvrditi postoji li razlika u odgovoru na hiperbaričnu oksigenoterapiju ovisno o dobi te utvrditi ima li hiperbarična oksigenoterapija učinak na kvalitetu života u oboljelih od sistemske skleroze.

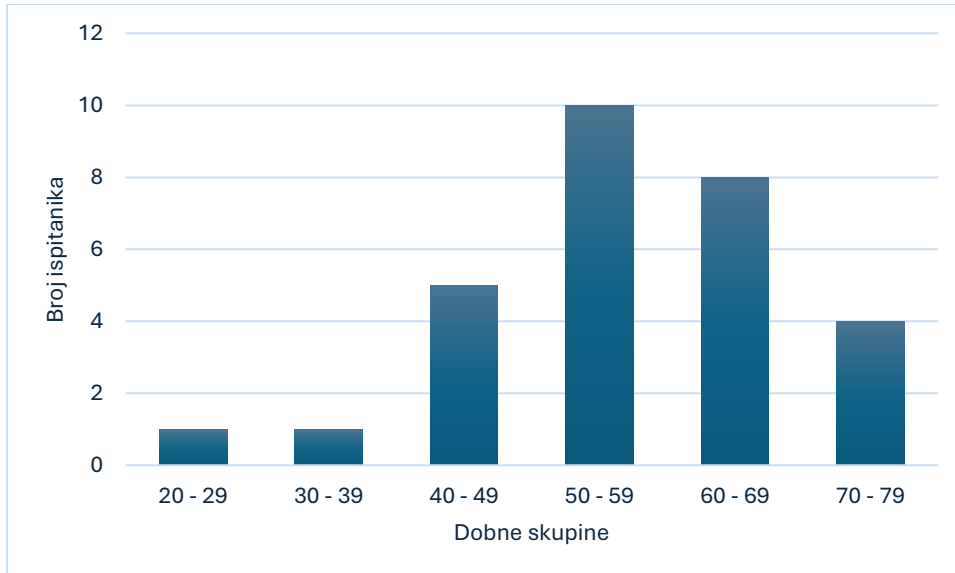
## **4. ISPITANICI I METODE**

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u Kliničkoj bolnici 'Sveti Duh' u Zagrebu i u poliklinici za baromedicinu 'Oxy', podružnica Zagreb, te je odobreno od strane etičkih povjerenstava obje ustanove.

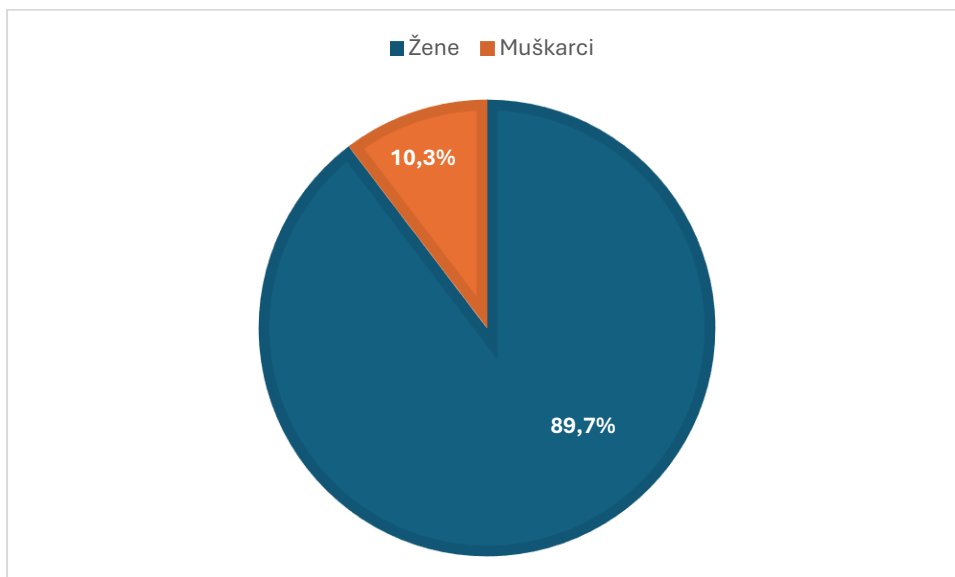
Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, pozitivnoj obiteljskoj anamnezi na reumatološke bolesti, pušačkom statusu, obliku i trajanju bolesti, reumatološkoj dijagnozi, vrijednosti DLCO, broju ciklusa provedenih terapija u barokomori. Vizualnom analognom skalom (VAS) prikupljeni su podaci o boli u perifernim zglobovima te umora prije i nakon odrađenih ciklusa u barokomori čije su vrijednosti dobivene razgovorom s ispitanicima. Kvaliteta života ispitana je pomoću upitnika SF-36.

Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava poliklinike „Oxy“, podružnica Zagreb. U istraživanje je uključeno 29 ispitanika, od toga 3 muškarca (10,3%) i 26 žena (89,7%). Prosječna dob ispitanika bila je  $56 \pm 11$  godina, od 27 do

76 godina. Najveći broj ispitanika bio je u dobnoj skupini između 50 i 59 godina (34%). Obiteljska anamneza pozitivna je u 3 ispitanika (10%). Prema pušačkom statusu prevladali su nepušači, njih 25 (86%,) dok je pušača bilo 4 (14%). Prosječno trajanje tegoba vezanih uz SSc je 13,9 godina, najkraće trajanje tegoba je 2 godine, a najduže 40 godina. Svi ispitanici imali su dijagnozu RF.



Slika 11. Dobna distribucija ispitanika



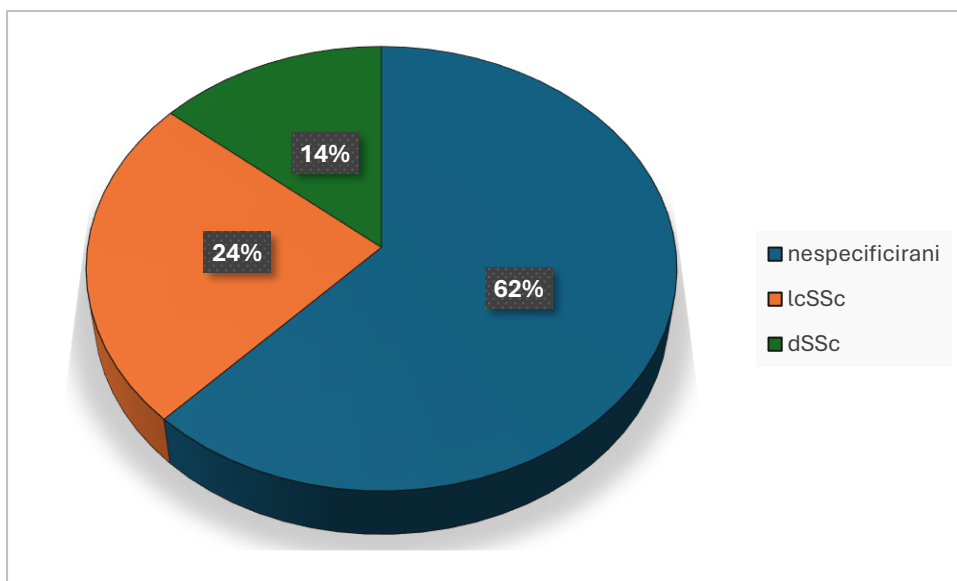
Slika 12. Distribucija ispitanika po spolu

Za statističku analizu korišten je računalni program JASP (verzija 0.18.3.0).

Korištene su metode deskriptivne statistike, Student t-test i Shapiro-Wilkov test. Statistički značajnim smatrani su rezultati čija je p vrijednost  $<0,05$ .

## 5. REZULTATI

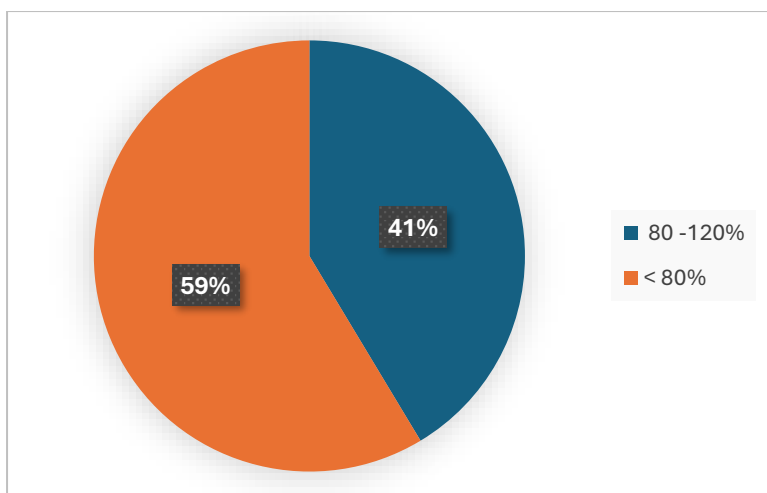
Od 29 ispitanika, većina nije imala specifičiran oblik SSc (62%), njih 7 imalo je lcSSc (24%), a 4 je imalo dSSc (14%). Svi ispitanici imali su pozitivna ANA protutijela dok je njih 11 (38%) imalo pozitivno Scl-70 protutijelo.



Slika 13. Prikaz udjela ispitanika i oblika SSc

Vrijednosti DLCO izmjerene su svim ispitanicima prije početka HBOT. Uredne vrijednosti DLCO (80-120%) imalo je 12 (41%) ispitanika, a njih 17 (59%) imalo je snižene vrijednosti ( $<80\%$ ). Broj završenih ciklusa u barokomori varirao je od ispitanika do ispitanika. Uzimala se vrijednost svih odrađenih ciklusa do trenutka prikupljanja podataka. Manje od 5 ciklusa odradilo je 18 (62%) ispitanika, a 5 ili više ciklusa završilo je 11 (38%) ispitanika. Najmanji broj završenih ciklusa je bio je 1, a najviši 13.





Slika 14. Prikaz udjela vrijednosti DLCO u ispitanika

Svi su ispitanici pomoću VAS odredili razinu boli u perifernim zglobovima i razinu općeg umora prije početka HBOT i nakon završenog ciklusa. Ciklus u barokomori podrazumijeva 30 ulazaka u barokomoru pri tlaku od 2,4 bara tijekom 6 tjedana. Svaki ulazak traje sat vremena. U tablici 6. prikazane su VAS vrijednosti prije i nakon završene terapije u barokomori. Nema razlike u minimalnim vrijednostima VAS za bolove u perifernim zglobovima i umoru prije i nakon HBOT, ali je primijećena razlika u maksimalnim vrijednostima.

Tablica 6. VAS vrijednosti boli u perifernim zglobovima i općeg umora prije i nakon završenog ciklusa HBOT

	VAS boli u perifernim zglobovima prije HBOT	VAS boli u perifernim zglobovima nakon HBOT	VAS umora prije HBOT	VAS umora nakon HBOT
Broj ispitanika	29	29	29	29
Aritmetička sredina	4.966	3.310	6.414	4.000
Minimalna prijavljena vrijednost	0.000	0.000	0.000	0.000
Maksimalna prijavljena vrijednost	10.000	7.000	10.000	9.000

Tablica 7. prikazuje usporedbu VAS vrijednosti za navedene varijable pomoću Studentovog t-testa. Rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje boli u perifernim zglobovima i općeg umora nakon završenog ciklusa HBOT

Tablica 7. Usporedba dviju vrijednosti pomoću Studentovog t-testa

Vrijednost 1		Vrijednost 2	t	df	p
VAS boli u perifernim zglobovima prije HBOT	-	VAS boli u perifernim zglobovima nakon HBOT	4.657	28	< .001
VAS umora prije HBOT	-	VAS umora nakon HBOT	6.587	28	< .001

Note. Student's t-test.

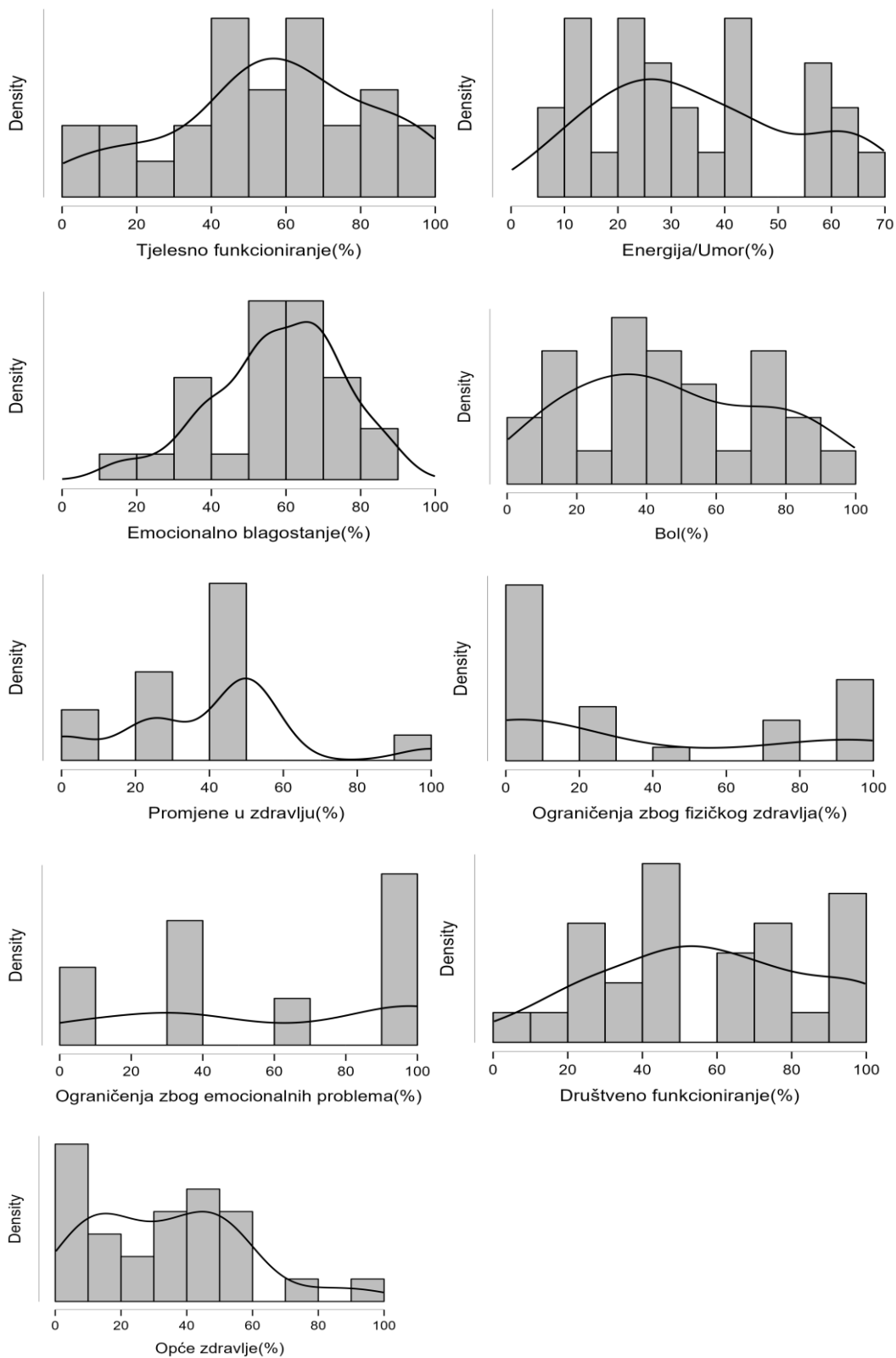
Uz to, dodatno je napravljena podjela ispitanika u dvije grupe. Prva grupa obuhvaćala je ispitanike dobi <55 godina (45%), a druga ≥55 godina (55%). U obje je grupe nakon statističke obrade bilo značajno smanjenje VAS vrijednosti boli u perifernim zglobovima i općeg umora. U prvoj grupi p vrijednost za VAS boli u perifernim zglobovima iznosila je 0,002, a za umor <.001 dok je u drugoj grupi p vrijednost za prvu varijablu iznosila 0,017, a za drugu <.001.

Od 29 ispitanika, 27 ih je ispunilo SF-36 upitnik, standardizirani upitnik za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji se sastoji od 36 pitanja koja obuhvaćaju psihičko i fizičko zdravlje pojedinca. U tablici 8. prikazani su rezultati ispunjenih upitnika.

Tablica 8. Prikaz rezultata SF-36 upitnika

	Valid	Mean	Std. Deviation	Shapiro-Wilk	P-value of Shapiro-Wilk	Minimum	Maximum
Tjelesno funkcioniranje(%)	27	56.296	27.582	0.966	0.492	0.000	100.000
Energija/Umor(%)	27	35.185	19.038	0.945	0.159	5.000	70.000
Emocionalno blagostanje(%)	27	57.926	17.128	0.974	0.707	16.000	88.000
Bol(%)	27	47.000	28.062	0.954	0.269	0.000	100.000
Promjene u zdravlju(%)	27	39.815	25.248	0.834	< .001	0.000	100.000
Ograničenja zbog fizičkog zdravlja(%)	27	36.111	42.366	0.750	< .001	0.000	100.000
Ograničenja zbog emocionalnih problema(%)	27	57.963	39.936	0.809	< .001	0.000	100.000
Društveno funkcioniranje(%)	27	58.000	29.009	0.943	0.147	0.000	100.000
Opće zdravlje(%)	27	34.815	23.183	0.923	0.047	5.000	95.000

Za provjeru normalne distribucije korišten je Shapiro-Wilkov test pomoću koji je pokazao kako u 3 (promjene u zdravlju, ograničenja zbog fizičkog zdravlja i ograničenja zbog emocionalnih problema) od ukupno 9 kategorija nije prisutna normalna distribucija. Sve kategorije SF-36 upitnika imaju distribuciju vrijednosti 0-100 gdje broj bliži 100 označava bolju kvalitetu života. Rezultati po kategorijama prikazani su na slici 15.



Slika 15. Slikovni prikaz rezultata upitnika SF-36

## 6. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značaj korištenja HBOT kao terapijske opcije za SSc i RF.

Svi ispitanici prijavili su poboljšanje općeg stanja nakon HBOT odnosno smanjenje boli u perifernim zglobovima te smanjenje općeg umora. Jedan od važnih faktora za uspješnost ovog istraživanja je, uz dijagnozu SSc, i prisutnost dijagnoze RF koju imaju svi naši ispitanici jer je to jedna od indikacija na listi indikacija za liječenje hiberbaričnom oksigenoterapijom na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) čime ta terapijska opcija postaje dostupna ovim bolesnicima. Nije primijećen značajniji odgovor na HBOT kod ispitanika mlađih od 55 godina u odnosu na ispitanike starije od 55 godina. Bol u perifernim zglobovima može biti povezana s upalnim procesima u zglobovima i s prisustvom ulceracija na prstima. HBOT ima dokazanu učinkovitost pri ubrzanju procesa cijeljenja (91,93), pa zarastanje ulceracija može biti uzrok prijavljivanju niže razine boli nakon odrađenih ciklusa.

Oboljeli od SSc navode umor kao čest simptom bolesti (101). Postoji niz istraživanja koja navode mehanizme djelovanja HBOT i njegove brojne terapijske učinke (91,93,94), a novija istraživanja navode i utjecaj na smanjenje umora (102). U ovom je istraživanju također primijećeno smanjivanje umora nakon terapije HBOT. Dodatni uzroci umora mogu biti prisutnost anemije i drugih komorbiditeta kod ispitanika.

Kvaliteta života u oboljelih od SSc lošija je u odnosu na zdrave pojedince (103). Ovo istraživanje pokazuje iste rezultate. Vidljivo je smanjena kvaliteta života u svim kategorijama zdravlja koje obuhvaća upitnik SF-36, a značajno je smanjenje kvalitete života u kategorijama energija/umor i opće zdravlje. Niža kvaliteta života može biti posljedica psihičkih smetnji, anksioznost, depresije ili straha od progresije bolesti, koje nerijetko razvijaju u oboljeli od kroničnih bolesti, pa tako i bolesnici s dijagnozom SSc. Iako rezultati jasno prikazuju smanjenu kvalitetu života, ne može se zanemariti i utjecaj drugih faktora na fizičko i psihičko zdravlje ispitanika tijekom ispunjavanja upitnika.

Mana ovog istraživanja je mali broj ispitanika i retrospektivno prikupljanje podataka, osobito VAS vrijednosti, koje je podložno recall bias-u. S obzirom na mali uzorak, nije bilo moguće ispitati povezanosti odgovora na terapiju i duljine trajanja simptoma jer bi dobiveni rezultati bili nepouzdana. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdio značaj HBOT kao terapijske opcije kod SSc, kontinuirano praćenje ispitanika čime bi se uklonio utjecaj recall bias-a na krajnje rezultate i metoda mjerenja odgovora na terapiju koja ne bi ovisila o subjektivnom dojmu ispitanika.

## **7. ZAKLJUČCI**

SSc je kompleksna autoimuna kronična bolest kod koje postoji limitirani broj terapijskih opcija, a HBOT se može koristiti kao jedna od tih opcija. Ovo istraživanje pokazalo je učinkovitost HBOT u liječenju SSc i RF. Većina oboljelih od SSc ima prisutan RF ili ulceracije na prstima šaka čime su zadovoljene indikacije za primjenu HBOT stoga bi se liječenje u barokomori trebalo što ranije primijeniti kao opcija liječenja. Obzirom na nisku kvalitetu života oboljelih od SSc, potrebno je poticati tjelesnu aktivnost i naglasiti važnost fizičkog i mentalnog zdravlja. Nužna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se utvrdila povezanost ove terapijske opcije i njenog ukupnog učinka na SSc.

## 8. ZAHVALE

Posebno se želim zahvaliti mentorici doc.dr.sc. Ani Gudelj Gračanin na velikoj podršci i spremnosti za odgovore na sva moja pitanja.

Veliko hvala i poliklinici za barokomoru „Oxy“ i svim djelatnicima s kojima sam surađivala tijekom pisanja ovog rada i koji su me uvijek lijepo ugostili, a posebno se zahvaljujem ravnatelju poliklinike dr. Seadu Žigi te dr. Karlu Jeličiću bez čije pomoći ovaj rad vrlo vjerojatno ne bi bio dovršen.

Hvala i mojoj obitelji, koja je uvijek tu uz mene i koja mi pruža beskrajnu podršku. Posebno se zahvaljujem svojem djedu koji je uvijek bio najglasniji navijač i kojem je malo nedostajalo da navija i za ovaj uspjeh te mu ovom prilikom želim posvetiti ovaj diplomski rad.

Želim se zahvaliti i svojim kolegama koji su mi vrlo brzo postali jako dobri prijatelji i važne osobe u mom životu.

## 9. LITERATURA

1. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's principles and practice of medicine. 23. izd. Ujedinjeno Kraljevstvo: Elsevier; 2018. .
2. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5 izd. Elsevier Health Sciences; 2010.
3. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. J Clin Med. 20. travanj 2022.;11(9):2299.
4. Vlak T, Martinović Kaliterna D. Rano prepoznavanje reumatskih bolesti. Split : Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2011.; 239 str.
5. Korman BD, Criswell LA. Recent Advances in the Genetics of Systemic Sclerosis: Toward Biological and Clinical Significance. Curr Rheumatol Rep. 18. ožujak 2015.;17(3):21.
6. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis (Scleroderma). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 22. svibanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>
7. Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H. Samter's Immunologic Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
8. Marie I. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals. Autoimmun Rev. siječanj 2019.;18(1):62–72.
9. ResearchGate [Internet]. [citirano 04. rujan 2024.]. The pathogenesis of systemic sclerosis. The highly specific mesenchymal... Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/The-pathogenesis-of-systemic-sclerosis-The-highly-specific-mesenchymal-cell-activation\\_fig1\\_352042818](https://www.researchgate.net/figure/The-pathogenesis-of-systemic-sclerosis-The-highly-specific-mesenchymal-cell-activation_fig1_352042818)
10. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. Expert Rev Clin Immunol. 03. srpanj 2019.;15(7):753–64.
11. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. J Clin Med. 11. travanj 2016.;5(4):45.
12. Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, De Paulis A, i ostali. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. svibanj 2017.;76(5):924–34.
13. Boin F, De Fanis U, Bartlett SJ, Wigley FM, Rosen A, Casolaro V. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. Arthritis Rheum. travanj 2008.;58(4):1165–74.



14. MacDonald KG, Dawson NAJ, Huang Q, Dunne JV, Levings MK, Broady R. Regulatory T cells produce profibrotic cytokines in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Allergy Clin Immunol.* travanj 2015.;135(4):946-955.e9.
15. Almaabdi K, Ahmad Z, Johnson SR. Advanced Autoantibody Testing in Systemic Sclerosis. *Diagnostics.* 23. veljača 2023.;13(5):851.
16. Manetti M. Deciphering the alternatively activated (M2) phenotype of macrophages in scleroderma. *Exp Dermatol.* kolovoz 2015.;24(8):576–8.
17. Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, Vomero M, Navarini L, Dolo V, i ostali. Endothelial-to-mesenchymal transition in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* srpanj 2021.;205(1):12–27.
18. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i sur.; *Patofiziologija, Knjiga prva.* 7., obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Slika 17-14., Transformirajući čimbenik- $\beta$  pokreće pleotropan učinak u tkivima pri čemu pojačava funkcije fibroblasta, a smanjuje funkcije mnogih drugih stanica u tkivu; str. 598.
19. Shapiro SC, Wigley FM. Treating Raynaud phenomenon: Beyond staying warm. *Cleve Clin J Med.* 01. listopad 2017.;84(10):797–804.
20. Marković I, Posavec AL, Morović-Vergles J, Mitrović J. Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis in Clinical Practice - Case Report and Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* prosinac 2022.;30(4):251–5.
21. Sharp CA, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL. Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* listopad 2016.;46(2):209–16.
22. Hughes M, Bruni C, Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. travanj 2021.;50(1):104064.
23. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 01. travanj 2020.;50(2):329–34.
24. Dobrić I. i sur. *Dermatovenerologija*, 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Ivan Dobrić : Grafoplast; 2005.
25. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, Amanzi L, Bruni C, Blagojevic J, i ostali. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatol Oxf Engl.* rujan 2016.;55(9):1610–4.
26. Sclerodactyly (Scleroderma) – RheumExam Atlas [Internet]. [citirano 13. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://rheumexamatlas.com/2024/04/16/sclerodactyly-scleroderma-2/>
27. Scleroderma and the Temporomandibular Joint: Reconstruction in 2 Variants - ClinicalKey [Internet]. [citirano 13. srpanj 2024.]. Dostupno na:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0278239114018187?scrollTo=%23hl0000267>

28. Scleroderma: Therapy - ClinicalKey [Internet]. [citirano 13. srpanj 2024.].

Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323509138000924?scrollTo=%23hl0000606>

29. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* veljača 2000.;43(2):444–51.

30. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis - ClinicalKey [Internet].

[citirano 13. srpanj 2024.]. Dostupno na:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0889857X15000320?scrollTo=%23hl0000185>

31. Hoffmann-Vold AM, Volkmann ER. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Effects on morbidity and mortality and new therapeutic approaches. *J Scleroderma Relat Disord.* veljača 2021.;6(1):37–43.

32. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am.* 01. veljača 2018.;44(1):15–28.

33. Hansi N, Thoua N, Carulli M, Chakravarty K, Lal S, Smyth A, i ostali.

Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014.;32(6 Suppl 86):S-214-221.

34. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am.* rujan 1998.;27(3):563–94.

35. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal Involvement in Scleroderma: Clinical, Endoscopic, and Manometric Features. *ISRN Rheumatol.* 2011.;2011:325826.

36. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana López G. Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. *Int J Rheumatol.* 2015.;2015:762546.

37. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* kolovoz 2016.;13(8):461–72.

38. Pamarthy R, Berumen A, Breen-Lyles M, Grover M, Makol A. Comparing Clinical, Imaging, and Physiological Correlates of Intestinal Pseudo-Obstruction: Systemic Sclerosis vs Amyloidosis and Paraneoplastic Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 03. kolovoz 2020.;11(8):e00206.

39. Kaye SA, Lim SG, Taylor M, Patel S, Gillespie S, Black CM. Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol.* ožujak 1995.;34(3):265–9.

40. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, i ostali. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum.* 15. ožujak 2007.;57(2):318–26.
41. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* ožujak 2020.;8(3):304–20.
42. Pulmonary Arterial Hypertension - ClinicalKey [Internet]. [citirano 18. srpanj 2024.]. Dostupno na: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_overview/67-s2.0-V2737#diagnosis-heading-hd009](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V2737#diagnosis-heading-hd009)
43. Cor Pulmonale: An Overview. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003.;24(3):233–44.
44. Mukerjee D, George DS, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, i ostali. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 01. studeni 2003.;62(11):1088–93.
45. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* rujan 2021.;35(3):101668.
46. Scleroderma renal crisis - ClinicalKey [Internet]. [citirano 18. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0049017214003217?scrollTo=%23hl0000281>
47. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* studeni 2012.;24(6):669.
48. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 07. listopad 2017.;390(10103):1685–99.
49. Kaliterna DM, Martinović Kaliterna D. SISTEMSKA SKLEROZA: PREGLED. *Reumatizam* [Internet]. 2017 [pristupljeno 23.07.2024.];64(suppl. 1). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/188329>.
50. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, i ostali. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 01. ožujak 2020.;19(3):102458.
51. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016.;54(2):67–72.
52. Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol.* 2018.;31(2):165–70.
53. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 01. kolovoz 2019.;33(4):101428.

54. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, i ostali. Treatment of Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 209(2):137–52.
55. Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai SC, Shah AA, Mukherjee M. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 07. prosinac 2019.;21(12):68.
56. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. [citirano 24. srpanj 2024.]; Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11113>
57. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, i ostali. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther*. 2011.;13(6):R211.
58. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, i ostali. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 01. listopad 2016.;55(10):1906–10.
59. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells GA, i ostali. Iloprost and cisaprost for Raynaud’s phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 27. travanj 1998.;1998(2):CD000953.
60. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, the Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. studeni 2018.;70(11):1820–8.
61. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 01. veljača 2021.;60(2):557–67.
62. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, i ostali. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27. lipanj 2019.;380(26):2518–28.
63. Prokinetics in Gastroparesis - ClinicalKey [Internet]. [citirano 26. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889855314001393?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889855314001393%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
64. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. veljača 2016.;18(2):8.

65. Musa R, Qurie A. Raynaud Disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 26. srpanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499833/>
66. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 01. veljača 2020.;34(1):101474.
67. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 16. ožujak 2015.;5(3):e006389.
68. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol.* 01. prosinac 2019.;38(12):3317–30.
69. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc.* svibanj 2003.;78(5):603–12.
70. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija, Knjiga prva. 7., obnovljeno i izmijenjeno izd.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
71. Kanagy NL. Alpha(2)-adrenergic receptor signalling in hypertension. *Clin Sci Lond Engl* 1979. studeni 2005.;109(5):431–7.
72. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 01. svibanj 2005.;44(5):587–96.
73. Herrick A, Muir L. Raynaud's phenomenon (secondary). *BMJ Clin Evid.* 14. listopad 2014.;2014:1125.
74. Watson HR, Robb R, Belcher G, Belch JJ. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* kolovoz 1999.;26(8):1734–7.
75. Pauling JD, Reilly E, Smith T, Frech TM. Factors Influencing Raynaud Condition Score Diary Outcomes in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 01. listopad 2019.;46(10):1326–34.
76. Raynaud Phenomenon - ClinicalKey [Internet]. [citirano 10. kolovoz 2024.]. Dostupno na: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived\\_clinical\\_overview/76-s2.0-B9780323755764007778#hl0000329](https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755764007778#hl0000329)
77. Maverakis E, Patel F, Kronenberg D, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, i ostali. International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon. *J Autoimmun.* 2014.;0:60–5.
78. Chikura B, Moore T, Manning J, Vail A, Herrick AL. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol.* travanj 2010.;37(4):783–6.
79. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* siječanj 2010.;1184(1):134–53.

80. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet Lond Engl*. 23. lipanj 2001.;357(9273):2042–8.
81. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Radunovic GL, Stojanovic RM, Babic D. Late appearance and exacerbation of primary Raynaud's phenomenon attacks can predict future development of connective tissue disease: a retrospective chart review of 3,035 patients. *Rheumatol Int*. travanj 2013.;33(4):921–6.
82. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 24. travanj 2000.;160(8):1101–8.
83. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. travanj 2023.;19(4):212–26.
84. Maltez N, Maxwell LJ, Rirash F, Tanjong Ghogomu E, Harding SE, Tingey PC, i ostali. Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) for the treatment of Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 06. studeni 2023.;11(11):CD014089.
85. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, Lo Sicco K, Franks AG. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. lipanj 2018.;78(6):1110-1118.e3.
86. Bettoni L, Geri A, Airò P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, i ostali. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol*. lipanj 2002.;21(3):244–50.
87. Sato T, Arai K, Ichioka S. Hyperbaric oxygen therapy for digital ulcers due to Raynaud's disease. *Case Rep Plast Surg Hand Surg*. 2018.;5(1):72–4.
88. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ*. 24. listopad 1998.;317(7166):1140–3.
89. Avishay DM, Tenny KM. Henry's Law. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 12. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544301/>
90. Gottfried I, Schottlender N, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment—From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*. 15. listopad 2021.;11(10):1520.
91. Sen S, Sen S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: integrated review. *Med Gas Res*. 2021.;11(1):30–3.
92. Andrić D, Huljev D, Jurić Banai S, Žiga S, Banić M, Turjak J, Marinović M, Franjić K. Smjernice Hrvatskoga društva za hiperbaričnu medicinu HLZ-a za primjenu hiperbarične oksigenoterapije u kliničkoj praksi. *Medix (Zagreb)*. 2020;26(144/145):141-51.

93. Mirasoglu B, Bagli BS, Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic ulcers in systemic sclerosis - case series. *Int J Dermatol.* lipanj 2017.;56(6):636–40.
94. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules.* 14. kolovoz 2021.;11(8):1210.
95. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mo Med.* 2019.;116(3):176–9.
96. Mathieu D. ur. *Handbook on hyperbaric medicine.* Springer; 2006. .
97. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* ožujak 2017.;47(1):24–32.
98. chambers HCM and M hyperbaric. BARA-MED Monoplace Hyperbaric Chamber - Hyperbaric Chambers [Internet]. Bara-Med. [citirano 20. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://bara-medhyperbaric.com/baramed-monoplace-hyperbaric-chamber/>
99. The Hyperbaric Aware Journey [Internet]. Hyperbaric Aware. [citirano 20. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://hyperbaricaware.com/about-us/>
100. Marcinkowska AB, Mankowska ND, Kot J, Winklewski PJ. Impact of Hyperbaric Oxygen Therapy on Cognitive Functions: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2022.;32(1):99–126.
101. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [citirano 25. kolovoz 2024.]. Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. Dostupno na: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12065>
102. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, i ostali. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2022. [citirano 25. kolovoz 2024.];12. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9276805/>
103. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, i ostali. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 23. travanj 2015.;1(1):15002.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29.7.1998. godine u Zagrebu. Završila sam XI. opću gimnaziju u Zagrebu s odličnim uspjehom te 2017. godine upisujem Ekonomski fakultet u Zagrebu na kojem uspješno polažem prvu godinu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Na drugoj godini fakulteta bila sam demonstrator na katedri iz Fizike. Sudjelovala sam u aktivnostima organizacije CroMSIC. Član sam Studentske sekcije za dermatovenerologiju te aktivni član Studentske sekcije dobrovoljnih darivatelja krvi i transfuzijske medicine. Sudjelovala sam na Simpoziju o policističnim jajnicima održanom 2023. godine, a 2024. godine na Simpoziju o policističnim jajnicima i endometriozu. Također sam sudjelovala na studentskom kongresu CROSS-19 u travnju 2024. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom te poznajem osnove njemačkog jezika.