

# Ultrazvučna procjena pokretljivosti dijafragme u bolesnika sa sistemskom sklerozom s intersticijskom bolesti pluća i bez nje

---

Ljilja Posavec, Anja

Doctoral thesis / Disertacija

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:105:810876>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Ljilja Posavec**

**Ultrazvučna procjena  
pokretljivosti dijafragme u bolesnika sa  
sistemskom sklerozom s intersticijskom bolesti  
pluća i bez nje**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Ljilja Posavec**

**Ultrazvučna procjena  
pokretljivosti dijafragme u bolesnika sa  
sistemskom sklerozom s intersticijskom bolesti  
pluća i bez nje**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Disertacija je izrađena na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, te na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Mentori:

- izv. prof. dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.
- doc. dr. sc. Nevenka Piskač Živković, dr. med.

*Iskreno zahvaljujem svojim mentorima, izv. prof. dr. sc. Jošku Mitroviću i doc. dr. sc. Nevenki Piskač Živković, na stručnom usmjeravanju i podršci tijekom izrade ovog rada. Također, cijenim trud svih kolega i djelatnika Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava te Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji su doprinijeli izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori tijekom izrade ove disertacije. Disertaciju posvećujem suprugu Davoru, kćeri Dori i baki Majdi.*

## SADRŽAJ

1. Uvod i svrha rada .....	1
1.1. Sistemska skleroza .....	1
1.1.1. Obilježja i epidemiologija bolesti .....	1
1.1.2. Etiologija i patogeneza bolesti .....	2
1.1.3. Dijagnostički testovi i klasifikacijski kriteriji u procjeni bolesti.....	2
1.1.4. Intersticijska bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom.....	4
1.1.5. Kompjuterizirana tomografija toraksa visoke rezolucije i Warrickov skor.....	7
1.1.6. Testovi plućne funkcije u praćenju intersticijske bolesti pluća .....	8
1.1.7. Gastroezofagealne smetnje .....	8
1.1.8. Miopatija.....	10
1.2. Dijafragma .....	11
1.2.1. Disfunkcija dijafragme .....	12
1.2.2. Funkcija kruralne dijafragme .....	14
1.3. Ultrazvuk prsnog koša i dijafragme.....	15
2. Hipoteza .....	17
3. Ciljevi istraživanja.....	18
3.1. Opći cilj .....	18
3.2. Specifični ciljevi .....	18
4. Ispitanici i metode .....	19
4.1. Kriteriji za uključivanje bolesnika u ispitivanje .....	19
4.2. Isključujući kriteriji .....	19
4.3. Protokol ispitivanja .....	19
4.3.1. Anamnestički podaci, antropometrijska mjerenja i laboratorijski nalazi .....	19
4.3.2. Modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća.....	20
4.3.3. Ultrazvučna metoda .....	20
4.3.3.1. Ultrazvuk pleure .....	20
4.3.3.2. Ultrazvuk dijafragme.....	20
4.3.4. Testovi plućne funkcije.....	22
4.3.5. HRCT toraksa i Warrickov skor .....	22
4.3.6. Mjerenje promjera jednjaka na HRCT-u toraksa.....	22

4.3.7. Metoda procjene stupnja zahvaćenosti kože – modificirani Rodnanov kožni test .....	23
4.4. Statističke metode .....	25
5. Rezultati .....	26
5.1. Opća klinička obilježja ispitanika .....	26
5.2. Gastroezofagealne smetnje u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća i bez nje.....	29
5.3. Testovi plućne funkcije u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća i bez nje .....	30
5.4. Rezultati ultrazvučne analize funkcije dijafragme u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća i bez nje.....	31
5.4.1. Pokretljivost dijafragme pri dubokom i normalnom disanju .....	31
5.4.2. Debljina dijafragme i frakcija zadebljanja dijafragme .....	33
5.5. Warrickov skor i promjeri jednjaka na HRCT-u toraksa.....	34
5.6. Iregularnost pleure na ultrazvuku prsnog koša .....	37
5.7. Analiza kliničkih parametara u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju .....	37
5.8. Analiza kliničkih parametara bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri normalnom disanju .....	51
5.9. Korelacije promjera jednjaka na HRCT-u toraksa s ostalim varijablama .....	55
6. Rasprava .....	61
7. Zaključak.....	69
8. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku .....	70
9. Kratki sažetak na engleskom jeziku .....	71
10. Literatura .....	72
11. Životopis.....	82

## Popis oznaka i kratica

ACR - engl. *American College of Rheumatology*

ACA - anti-centromerna protutijela (engl. *anticentromere antibodies*)

ANA - antinuklearna protutijela (engl. *antinuclear antibodies*)

ATS - Američko torakalno društvo (engl. *American Thoracic Society*)

AUC - površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CK - kreatin kinaza (engl. *creatine kinase*)

CPFE- sindrom kombinirane plućne fibroze i emfizema (engl. *combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome*)

dcSSc - difuzna kožna sistemska skleroza (engl. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*)

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

DTF - frakcija zadebljanja dijafragme (engl. *diaphragmatic thickness fraction*)

EGJ - ezofagogastrični spoj (engl. *esophagogastric junction*)

EMG - elektromiografija

EULAR - engl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*

ERS - Europsko respiratorno društvo (engl. *European Respiratory Society*)

FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in the first second*)

FILD - fibrozirajuća intersticijska bolest pluća (engl. *fibrosing interstitial lung disease*)

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

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. *functional residual capacity*)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

HRCT - kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (engl. *high resolution computerised tomography*)

ILD - intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*)

IPF - idiopatska plućna fibroza

IPP - inhibitori protonske pumpe

KCO - koeficijent prijenosa ugljičnog monoksida

KOPB - kronična opstruktivna bolest pluća

lcSSc - limitirana kožna sistemska skleroza (engl. *limited cutaneous systemic sclerosis*)

mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified Medical Research Council*)

MMEF - engl. *maximal mid-expiratory flow*

MMF - mikofenolat-mofetil

mRSS - modificirani Rodnanov kožni test (engl. *modified Rodnan skin score*)

MTX - metotreksat

NSIP - nespecifična intersticijska pneumonija (engl. *nonspecific interstitial pneumonia*)

NYHA - engl. *New York Heart Association*

OR- omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

RNK- ribonukleinska kiselina

ROC krivulja- krivulja odnosa osjetljivosti i specifičnosti (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

SSc - sistemska skleroza

SSc-ILD - intersticijska bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom (engl. *interstitial lung disease associated with systemic sclerosis*)

TGF- $\beta$  - transformirajući faktor rasta beta

TLC - totalni plućni kapacitet (engl. *total lung capacity*)

TLR - engl. *toll-like receptor*

TSH - tiroidni stimulirajući hormon

UIP - uobičajena intersticijska pneumonija

UZV - ultrazvuk

VA - alveolarni volumen



## 1. UVOD I SVRHA RADA

### 1.1. Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (SSc) multiorganska je bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Bolest je karakterizirana upalnim, mikrovaskularnim i fibroznim promjenama u raznim organskim sustavima (1).

#### 1.1.1. Obilježja i epidemiologija bolesti

Kao mogući čimbenici za nastanak bolesti navode se genetski i okolišni čimbenici (2). Incidencija je od tri do dvanaest slučajeva na milijun stanovnika (3). Prema podacima Francuskih smjernica (4) javlja se najčešće između 45. i 64. godine života, a prevalencija bolesti iznosi 158 slučajeva na milijun odraslih stanovnika prema istraživanju iz 2004. godine. Rezultati istraživanja o prevalenciji i incidenciji bolesti različiti su zbog geografskih razlika i varijacija u metodologijama istraživanja (5). Omjer rizika za ženski spol iznosi od 3 : 1 do 14 : 1 u reproduktivnoj dobi (6).

SSc je rijetka u djetinjstvu, a također se rijetko javlja u starijoj dobi, kada se prezentira različitom kliničkom slikom sa sporijom progresijom bolesti (7). Prije započinjanja terapije potrebno je procijeniti ima li pacijent ograničenu (lcSSc) ili difuznu zahvaćenost kože (dcSSc). Pacijenti također mogu imati SSc bez skleroderme, odnosno bez zahvaćenosti kože (8).

Bolesnici s lcSSc općenito imaju izraženije vaskularne manifestacije, uključujući Raynaudov fenomen, kožne promjene u vidu telangiektazija i češće boluju od plućne hipertenzije. Poznato je da se intersticijska bolest pluća (ILD) češće javlja u dcSSc, dok je plućna hipertenzija češća u lcSSc, no sve poznate plućne manifestacije opisane su u objema podskupinama bolesti. Od unutarnjih organa bolest najčešće pogađa gastrointestinalni sustav i pluća. Kronični gastroezofagealni refluks i ponavljajuće epizode mikroaspiracije mogu doprinijeti razvoju i/ili progresiji ILD prema dokazima brojnih istraživanja (9–12), iako pojedina istraživanja imaju kontradiktorne rezultate (13).

### 1.1.2. Etiologija i patogeneza bolesti

Dosadašnje spoznaje upućuju na moguću povezanost okolišnih čimbenika i genetskih faktora u patogenezi SSc-a. Interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika se odražava na metilaciju DNK, modifikaciju histona, kao i na promjene u ekspresiji različitih mikroRNK (2, 14). Tijek bolesti manifestira se kompleksnim zbivanjima koja se odražavaju zahvaćanjem mikrovaskulature, aktivacijom imunskog sustava i prekomjernim taloženjem kolagena u koži i unutarnjim organima.

Ozljeda endotela značajan je inicijalni događaj u patogenezi SSc-a. Endotelna disfunkcija, apoptoza, perivaskularna upala i agregacija trombocita često su prisutna u bolesnika prije pojave bolesti. Pretpostavlja se da vaskulopatija uzrokuje upalu i fibrozu. Utvrđeno je da IL-6 utječe na aktivaciju i apoptozu endotelnih stanica. Aktivacija imunskih stanica potiče proizvodnju proupalnih citokina, koji potom aktiviraju prekursore miofibroblasta koji proizvode izvanstanični matriks, poput fibroblasta, endotelnih stanica i adipocita. Oksidativni stres također ima značajnu ulogu u patogenezi bolesti (4, 15).

Ranija istraživanja implicirala su postojanje najmanje 240 putova i disreguliranih proteina u patogenezi SSc-a. Antinuklearna protutijela (ANA) klasični su biomarkeri bolesti te su prisutna u više od 90% bolesnika sa SSc, a uključuju protutijela na centromere (ACA), anti-Th/To, anti-RNA polimeraza III i anti-topoizomeraza I protutijela. Transformirajući čimbenik rasta- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) značajan je za nastanak fibroze (16).

Aktivacija TL-receptora 4 (TLR4) također ima profibrotički učinak te dovodi do aktivacije miofibroblasta (17, 18).

### 1.1.3. Dijagnostički testovi i klasifikacijski kriteriji u procjeni bolesti

ACR (engl. *American College of Rheumatology*) i EULAR (engl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*) 2013. godine objavili su nove klasifikacijske kriterije za SSc (tablica 1.1.). Ako je ukupni rezultat  $\geq 9$ , postavlja se dijagnoza definitivne SSc.

Tablica 1.1. Klasifikacijski kriteriji radne skupine ACR/EULAR iz 2013. godine za SSc

<b>Kriterij</b>	<b>Pomoćni kriterij</b>	<b>Zbroj</b>
<b>Zadebljanje kože prstiju obiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova</b>		9
<b>Zadebljanje kože prstiju (zbrojiti samo viši rezultat)</b>	Otečeni (vretenasti) prsti	2
	Sklerodaktilija (distalno od metakarpofalangealnih zglobova te proksimalno od proksimalnih interfalangealnih zglobova)	4
<b>Lezije vrška prstiju</b>	Ulceracije vrška prstiju	2
	Ožiljkaste promjene vrška prstiju	3
<b>Teleangiektazije</b>		2
<b>Abnormalan nalaz kapilaroskopije</b>		2
<b>Plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijska bolest pluća (maksimalan zbroj je 2)</b>	Plućna arterijska hipertenzija	2
	Intersticijska bolest pluća	2
<b>Raynaudov fenomen</b>		3
<b>Autoprotutijela karakteristična za sistemsku sklerozu (maksimalan zbroj je 3)</b>	Anti-Scl-70 protutijela	3
	Anticentromerna protutijela	
	Anti-RNA polimeraza III	

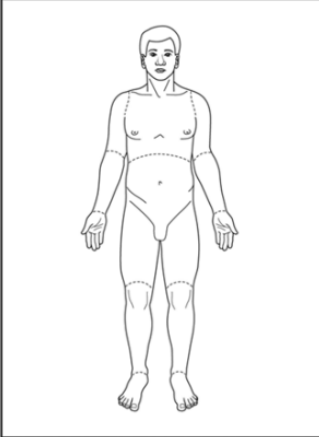
Prema kriterijima ACR-a, anti-topoizomeraza-I protutijela (anti-Scl-70) prisutna su u više od 45 % bolesnika te su uključena u kriterije bolesti (19).

Kožne promjene u vidu gubitka elastičnosti, zadebljanja i otvrdnuća kože specifična su obilježja bolesti. Sklerodaktilija je otvrdnuće kože prstiju koje dovodi do fleksijskih kontraktura interfalangealnih zglobova (20).

Modificirani Rodnanov kožni test (mRSS) jest test procjene otvrdnuća kože te je dobar pokazatelj aktivnosti i progresije SSc (slika 1.1.) (21).

**Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document**

Subject ID: \_\_\_\_\_  
Date of Examination: \_\_\_\_\_



	Right				Left			
Fingers	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Hands	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Forearms	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Upper Arms	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Face		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>			
Anterior Chest		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>			
Abdomen		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>			
Thighs	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Legs	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Feet	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Column Totals								
<b>Total:</b>								
Key:	0 – No Thickening		1 – Mild Thickening		2 – Moderate Thickening		3 – Severe Thickening	
Notes:								

Examiner: \_\_\_\_\_  
Printed Name: \_\_\_\_\_  
Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Slika 1.1. Obrazac za određivanje modificiranog Rodnanova kožnog testa (mRSS) (preuzeto iz *Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord*)

Budući da se tijekom vremena gubi klasična slika otvrdnuća zbog ožiljkavanja i izravnjanja kože, korelacija mRSS-a sa zahvaćenosti unutarnjih organa preciznija je u ranom stadiju bolesti (22). Maksimalni iznos mRSS kožnog testa jest 51, a mjeri se procjenom otvrdnuća kože (na skali od 0-3) na 17 regija tijela (slika 1.1.).

Vaskularne promjene značajna su komponenta bolesti (23). Ozljeda endotela te aktivacija citokina i trombocita uz nastajanje fibrinskih depozita dovode do obliteracije krvnih žila. Najkarakterističnija manifestacija vaskularne disfunkcije jest Raynaudov fenomen. Raynaudov fenomen reverzibilni je vazospazam distalnih dijelova tijela izazvanih izlaganjem hladnoći, emocionalnom stresu ili uslijed promjena temperature (20, 24).

#### 1.1.4. Intersticijska bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom

Najčešće su bolesti pluća povezane sa SSc-om intersticijska bolest pluća (SSc-ILD) (slika 1.2.) i plućna hipertenzija. Obje bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u bolesnika sa SSc-om.

Simptomi koji upućuju na SSc-ILD jesu dispneja u naporu te suhi neproduktivni kašalj. Karakterističan auskultacijski nalaz jesu obostrane bazalne inspiratorne krepitacije poznate pod nazivom „velcro” krepitacije. Rana dijagnoza SSc-ILD od velikog je značaja, a cilj liječenja jest stabilizacija nalaza plućne funkcije i respiratornih simptoma. SSc-ILD se češće javlja u dcSSc, dok je plućna hipertenzija češća u lcSSc, no sve poznate plućne manifestacije opisane su u svakoj od podskupina bolesti.

U većine bolesnika javlja se nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP) te potom uobičajena intersticijska pneumonija (UIP). Histopatološki je NSIP karakteriziran različitim stupnjevima upale i fibroze, pri čemu su neki oblici primarno upalni (stanični NSIP), a drugi primarno fibrozirajući (fibrozirajući NSIP). Bolesnici s fibrozirajućim oblikom NSIP-a imaju lošiju prognozu u usporedbi s onima sa staničnim NSIP-om (25). Funkcionalni plućni testovi (spirometrija i difuzijski kapacitet za CO) značajni su u dijagnosticiranju i praćenju intersticijskih plućnih promjena.

Radiološka pretraga CT pluća visoke rezolucije (HRCT) predstavlja zlatni standard za dijagnosticiranje SSc-ILD. Opseg promjena na inicijalnom HRCT-u predviđa budući tijek bolesti, kao i odgovor na liječenje (26). Nalaz spirometrije nije dovoljno osjetljiv za dijagnosticiranje rane SSc-ILD te je potreban HRCT za potvrdu dijagnoze (27).

Značajke SSc-ILD s većom vjerojatnošću progresije jesu sljedeće: trajanje bolesti < 4 godine, dcSSc, forsirani vitalni kapacitet (FVC) < 65 %, difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (DLCO) < 55 %, SSc-ILD > 20 % zahvaćenosti pluća na HRCT-u toraksa te protutijela protiv topoizomeraze I (28, 29).

Optimalno liječenje SSc-ILD nije poznato. Na temelju dostupnih dokaza preporuča se terapija lijekovima poput mikofenolat mofetila (MMF), ciklofosfamida, azatioprina, rituksimaba, nintedaniba itd. u simptomatskih bolesnika sa značajkama koje upućuju na veliku vjerojatnost progresije bolesti (27).

Mikofenolat mofetil preporuča se kao početna terapija zbog boljeg sigurnosnog profila i podjednake učinkovitosti u odnosu na ciklofosfamid. Azatioprin se može razmotriti kao alternativni lijek za bolesnike s kontraindikacijama ili intolerancijom na ciklofosfamid i MMF. Nintedanib, rituksimab i transplantacija pluća predstavljaju dodatne terapijske opcije (27, 30),

a u selektiranih bolesnika provodi se autologna transplantacija matičnih stanica (31, 32). U pacijenata u terminalnoj fazi plućne bolesti dolazi u obzir transplantacija pluća. Ako su dobro kontrolirani, dismotilitet jednjaka i gastroezofagealni refluks ne moraju biti kontraindikacija za transplantaciju pluća.

Bolesnike s ranom, stabilnom ili blagom SSc-ILD potrebno je pratiti svakih 3 - 6 mjeseci i započeti liječenje u slučaju progresije bolesti. Odluka o započinjanju, promjeni ili prekidu liječenja se donosi na temelju trenutnog stanja i brzini napredovanja bolesti.

Nintedanib (kao monoterapija ili u kombinaciji s MMF-om) može biti učinkovita opcija za početak liječenja ili eskalaciju terapije, ovisno o dostupnosti u pojedinim državama (33). Multicentrično istraživanje Scleroderma Lung Study I pokazala je da oralni ciklofosfamid u dozi od 1 - 2 mg/kg dnevno ima statistički značajan, no skroman utjecaj na FVC i totalni plućni kapacitet (TLC) u usporedbi s placeboom nakon jedne godine liječenja te je uočeno klinički značajno poboljšanje u ocjenama zaduhe, kožnim promjenama i funkcionalnom statusu (34). Pacijenti s početnim FVC < 70 % od predviđenog imali su veći učinak liječenja s poboljšanjem FVC-a nakon 12 mjeseci od 4,62 %, u usporedbi s 0,55 % u onih s FVC > 70 % (35). Sljedeće ispitivanje Scleroderma Lung Study II uspoređivalo je liječenje oralnim ciklofosfamidom tijekom 12 mjeseci u odnosu na 24 mjeseca liječenja MMF-om. Iako je uočena jednaka učinkovitost, pacijenti su bolje tolerirali MMF uz znatno manji rizik od razvoja leukopenije i trombocitopenije (36).

Iako je ultrazvuk (UZV) pluća predmet novijih istraživanja, dosad još nije postignut konsenzus o učinkovitosti pretrage u dijagnosticiranju SSc-ILD. Prema rezultatima istraživanja od Gigante i sur., broj B linija povećava se s progresijom HRCT skora plućne bolesti i vaskularnog oštećenja prstiju (37, 38). UZV se zbog svoje jednostavnosti, pristupačnosti te poštete od ionizirajućeg zračenja sve više upotrebljava u praćenju pacijenata s ILD-om (39).



Slika 1.2. Intersticijska bolest pluća u pacijentice sa sistemskom sklerozom

#### 1.1.5. Kompjuterizirana tomografija toraksa visoke rezolucije i Warrickov skor

Opsežnost zahvaćenosti pluća na HRCT-u toraksa može nam pomoći predvidjeti progresiju bolesti. Prisutnost fibroze pluća u bolesnika sa SSc-om pri dijagnozi bolesti nosi povećani rizik smrtnosti čak i među pacijentima sa očuvanim FVC-om (33).

Warrickov skor dosad je korišten u brojnim istraživanjima na pacijentima koji boluju od SSc-ILD. Na HRCT-u toraksa evaluira se pet vrsta plućnih lezija (1. lezije po tipu zrnatog stakla; engl. *ground glass opacities*, 2. iregularnost pleure, 3. septalne/subpleuralne linije, 4. uzorak saćastih pluća i 5. subpleuralne ciste). Prema njihovom zbroju izračunava se skor težine lezija, koji može imati rezultat 0 (bez ikakvih lezija) ili 15 ako su prisutne sve lezije.

Lezije po tipu zrnatog stakla mogu biti indikativne za aktivni alveolitis ili mikroskopsku fibrozu. Septalne linije označavaju zadebljanje interlobularnih septa. Saćasta pluća naziv su za ciste promjera 3 do 10 mm debelog zida koje su raspoređene u koncentrične slojeve u subpleuralnoj regiji. Subpleuralne ciste razlikuju se od saćastih pluća po tankom zidu, većem promjeru i manjem broju cista te time što ne stvaraju koncentrične strukture.

Skor proširenosti lezija računa se ovisno o broju zahvaćenih plućnih segmenata pojedinom lezijom (tablica 1.2.). Ukupni Warrickov skor jest zbroj težine i proširenosti lezija te ima raspon od 0 do 30 (40–43). Ukupni Warrickov skor od  $\geq 7$  prediktivan je za abnormalnost testova plućne funkcije te označava signifikantnuILD (44).

Tablica 1.2. Warrickov skor intersticijske bolesti pluća

Skor težine intersticijske bolesti pluća		Skor proširenosti intersticijske bolesti pluća	
Lezija	Zbroj	Broj involviranih bronhopulmonalnih segmenata za svaku abnormalnost	Zbroj
Lezije po tipu zrnatog stakla	1	1 - 3 segmenata	1
Iregularna pleura	2	4 - 9 segmenata	2
Septalne ili subpleuralne linije	3	> 9 segmenata	3
Saćasta pluća	4		
Subpleuralne ciste	5		
Maksimalan skor težine plućnih lezija	15	Maksimalan skor proširenosti plućnih lezija	15

#### 1.1.6. Testovi plućne funkcije u praćenju intersticijske bolesti pluća

Spirometrija i DLCO koriste se u praćenju SSc-ILD iako sami nisu dovoljno osjetljivi za otkrivanje bolesti pluća, posebice u ranim asimptomatskim slučajevima (27). Smanjenje FVC-a i normalan omjer FEV1/FVC ukazuju na restriktivne smetnje. Osjetljiviji dijagnostički test je DLCO. Smanjenje DLCO-a rani je pokazatelj za SSc-ILD, no također može ukazivati na plućnu hipertenziju. Stanja koja primarno utječu na plućnu vaskulaturu, poput plućne hipertenzije i plućne embolije, smanjuju DLCO, kao i bolesti koje difuzno zahvaćaju pluća, npr. emfizem i plućna fibroza (45, 46). Dio pacijenata sa početnom SSc-ILD imat će normalnu plućnu funkciju unatoč HRCT–om potvrđenim intersticijskim promjenama pluća; stoga se ne možemo isključivo pouzdati u testove plućne funkcije (47).

#### 1.1.7. Gastroezofagealne smetnje

Gastrointestinalne manifestacije bolesti česte su te između ostaloga uključuju gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB) i smanjen motilitet jednjaka. Preporuča se liječenje

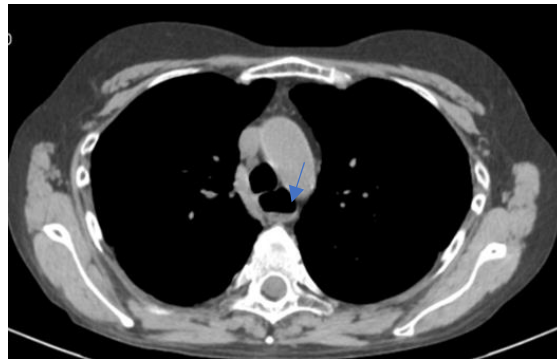


GERB-a u bolesnika u kojih je utvrđen dijagnostičkim pretragama ili u simptomatskih pacijenata. Gotovo 90 % pacijenata ima određeni stupanj zahvaćenosti gastrointestinalnog trakta, a otprilike polovica slučajeva je simptomatska (23, 48).

Prisutnost disfunkcije jednjaka može pogoršati druge manifestacije bolesti, posebice bolest pluća zbog mikroaspiracije želučane kiseline (41, 49). Prema rezultatima jednog istraživanja manometrija je bila poremećena u 86 % bolesnika, tlak donjeg ezofagealnog sfinktera bio je smanjen u 60,8 % slučajeva, a sniženi tlak gornjeg ezofagealnog sfinktera bio je prisutan u 7,2 % bolesnika (50). Bolesnici sa zahvaćenim jednjakom mogu osjećati simptome žgaravice, disfagije ili odinofagije, a također mogu imati regurgitaciju hrane i tekućine (51).

Procjena zahvaćenosti jednjaka treba se voditi simptomima bolesnika. Kada su simptomi dobro kontrolirani standardnom terapijom kao što su inhibitori protonske pumpe (IPP), daljnja dijagnostička obrada nije potrebna.

Nekoliko je studija istraživalo proširenost jednjaka na CT snimkama prsnog koša u bolesnika sa SSc-om (42, 52–54) (slika 1.3.).



Slika 1.3. Dilatacija jednjaka na CT-u prsnoga koša u pacijentice sa sistemskom sklerozom

U istraživanjima su se većinom upotrebljavale empirijske granične vrijednosti za definiranje dilatacije jednjaka na CT-u. Pitrez i sur. upotrijebili su definiciju dilatacije kao promjer jednjaka ispod razine luka aorte  $> 10$  mm na aksijalnim snimkama. Na temelju analize ROC krivulje za određivanje promjera povezanog s dismotilitetom jednjaka utvrdili su da je promjer jednjaka ispod luka aorte  $> 9$  mm imao 83,1 % osjetljivost i 94,1 % specifičnost za disfunkciju jednjaka (55). Jedno istraživanje otkrilo je da je proširenje promjera jednjaka bio prediktor progresije plućne fibroze na HRCT-u u ranoj SSc-ILD (56). Navedene plućne komplikacije mogu biti posljedica mikroaspiracije želučane kiseline stoga nam otkrivanje dilatacije jednjaka u ranoj

fazi SSc-ILD-a može pomoći u ranijem početku liječenja kako bi se spriječilo daljnje napredovanje bolesti pluća.

#### 1.1.8. Miopatija

Mišić je organ koji može izravno biti zahvaćen u SSc. Prevalencija mišićne slabosti kreće se od 5 - 96 % (57).

Prema Medsgeru i sur., atrofija mišića u pacijenata s progresivnom SSc vjerojatno je rezultat neuporabe mišića. Malapsorpcija, zatajenje bubrega i kongestivno zatajenje srca također mogu rezultirati atrofijom mišića koja nije proporcionalna objektivnim dokazima aktivne ozljede mišićnih stanica. Nalaz zahvaćenosti miofibrila i intersticija kod bolesnika pri biopsiji mišića podupire stav da ne postoji specifična primarna mišićna lezija u pacijenata sa SSc-om (58).

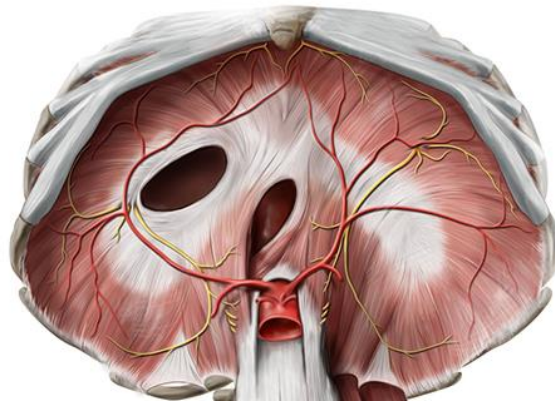
Na biopsiji mišića 42 bolesnika sa SSc-om prevladavajuće značajke bile su upala, nekroza i akutna neurogena atrofija (59).

Širok raspon prevalencije odražava visok stupanj heterogenosti kriterija za definiranje zahvaćenosti mišića koji mogu uključivati kliničke, biokemijske, elektromiografske (EMG) i/ili histološke dokaze abnormalnosti mišića (60, 61). Do sada nije utvrđeno u kojoj mjeri mišićne promjene u SSc proizlaze iz atrofije zbog neuporabe mišića, a u kojoj mjeri predstavljaju primarnu miopatiju. Promjene mogu varirati od jednostavne mijalgije do motoričkog deficita. Procjena mišićne snage osobito je komplicirana kada pacijent ima zahvaćene zglobove jer atrofija tada neće odražavati samo primarnu miopatiju.

## 1.2. Dijafragma

Dijafragma ili ošit glavni je mišić u fiziologiji disanja te razdvaja prsnu i trbušnu šupljinu. Kontrakcija dijafragme vitalna je za ventilaciju i održavanje respiratornih potreba organizma.

Dijafragma ima dvije komponente: nekontraktilnu tetivnu te mišićna vlakna koja se šire centrifugalno i spajaju na unutarnju površinu donjih šest rebara, prva dva lumbalna kralješka straga i prsnu kost sprijeda (62, 63). Kroz dijafragmu prolaze aorta, donja šuplja vena, jednjak, živci i limfne žile (slika 1.4.).



Slika 1.4. Anatomska struktura dijafragme (preuzeto iz Netter F H 2018, *Atlas of human anatomy*. Elsevier, SAD)

Dijafragma ima važnu anatomsku i funkcionalnu ulogu u dišnom sustavu. Kontrakcija dijafragme započinje udah smanjenjem intrapleuralnog tlaka, podizanjem rebra te širenjem prsnoga koša uz stvaranje pozitivnog intraabdominalnog tlaka (62, 63). Lijeva i desna strana dijafragme inervirane su s ipsilateralnim N.phrenicusom, koji potječe od trećeg, četvrtog i petog korijena cervikalnog živca (64). Iako dijafragma obavlja većinu mehanike disanja, normalna ventilacija također zahtijeva istovremenu kontrakciju skalenskih mišića, unutarnjih i vanjskih interkostalnih mišića. Dijafragma svojom kontrakcijom uzrokuje povećanje promjera prsnog koša u kраниокаудалном smjeru omogućujući ulazak više od 70 % volumena udahnutog zraka (65).

### 1.2.1. Disfunkcija dijafragme

Dijafragmalna disfunkcija može uzrokovati zaduhu te intoleranciju napora, što je prvenstveno uočeno u bolesnika sa neuromišićnim bolestima a poznato je i da je pomičnost dijafragme reducirana u pacijenata sa kongestivnim srčanim popuštanjem te u pacijenata sa kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) (63, 66).

Dijafragmalna disfunkcija može se utvrditi mjerenjem transdijafragmalnog tlaka, invazivnom metodom koja se većinom ne provodi u kliničkoj praksi, potom fluoroskopijom koja izlaže pacijente ionizirajućem zračenju i također se ne provodi redovito u kliničkoj praksi. Fluoroskopija kao pretraga ima manju osjetljivost za dijafragmalnu disfunkciju od UZV-a dijafragme (39, 67). Elektromiografija (EMG) obično nije dio rutinske procjene paralize dijafragme jer se radi o invazivnoj pretrazi koja se izvodi samo u specijaliziranim centrima (68). Ostale dijagnostičke metode jesu mjerenje maksimalnog inspiratornog tlaka te provođenje spirometrije u sjedećem i ležećem položaju pacijenta.

Ove dijagnostičke metode se ne koriste redovito u kliničkoj praksi, zbog čega se dijafragmalna disfunkcija rijetko dijagnosticira, a njezina je prevalencija nepoznata (69).

UZV dijafragme je jednostavna, ekonomična i pristupačna pretraga koja se sve češće upotrebljava pri procjeni funkcije dijafragme. UZV-om dijafragme možemo indirektno procijeniti dijafragmalnu funkciju ovisno o pokretanju dijafragme u respiratornom ciklusu te debljini dijafragme mjerene u udahu i izdisaju. Ovom tehnikom većinom je dostupna desna hemidijafragma, kroz ultrazvučni prozor koji pruža jetra, dok je lijeva hemidijafragma često prikrivena plinovima želuca i crijeva te plućnim parenhimom tijekom udisaja. Do danas ne postoji općeprihvaćeni dogovor za normalne vrijednosti ultrazvučno mjerene pokretljivosti dijafragme. Prema rezultatima istraživanja Boussuges i sur. na 200 zdravih ispitanika, donja granica normalnih vrijednosti pokretljivosti dijafragme bila je 1 cm za žene i 1,1 cm za muškarce tijekom normalnog/plitkog disanja, te 3,6 cm za žene i 4,7 cm za muškarce tijekom dubokog disanja na desnoj strani (70, 71).

Nedostatak u promjeni zadebljanja dijafragme u inspiriju uočen je kao osjetljiviji i specifičniji faktor za paralizu dijafragme nego mjerenje same debljine dijafragme (72). U pojedinim

istraživanjima provedenima na bolesnicima sa fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća (FILD) uočeno je da imaju deblju dijafragmu u odnosu na zdravu populaciju, ali ujedno manju frakciju zadebljanja dijafragme (DTF) te se radi zapravo o „pseudohipertrofiji”; sličan fenomen se uočava u nekih bolesnika s neuromuskularnim bolestima (73).

Prema istraživanju Kantarci i sur. indeks tjelesne mase (engl. BMI) < 18,5 i veći od 40 bio je povezan sa statistički značajno manjom pokretljivošću dijafragme (74). Prema istraživanju od Boon i sur. provedenom na 150 zdravih ispitanika na zadebljanje dijafragme minimalno utječu dob, spol, habitus i pušački staž, a vrijednosti zadebljanja dijafragme na kraju izdisaja, pri FRC < 0,15 cm smatraju se sniženima. DTF upućuje dolazi li do zadovoljavajućeg zadebljanja dijafragme tijekom inspirija. Naime, u paralizi dijafragme ne dolazi do njezinog zadebljanja. DTF se računa pomoću sljedeće formule: (debljina na kraju maksimalnog inspirija – debljina na kraju ekspirija)/ debljina na kraju ekspirija x 100 (70, 74, 75).

Vrijednosti DTF ispod 20 % upućuju na moguću paralizu dijafragme (76). U radu Santane i sur. u kojemu su istraživani bolesnici sa FILD mjerena je pokretljivost i debljina dijafragme tijekom plitkog i dubokog disanja te DTF u 30 bolesnika i 30 zdravih ispitanika. Pacijenti s FILD-om su u odnosu na zdravu kontrolu imali manju dijafragmalnu pokretljivost pri dubokom disanju (77). U drugom radu Santane i sur. iz 2016. uspoređivani su zdravi ispitanici u odnosu na bolesnike s ILD-om raznih etiologija, poput hipersenzitivnog pneumonitisa i idiopatske plućne fibroze (IPF), u kojemu su rezultati pokazali da je dijafragmalna pokretljivost značajno niža u bolesnika s ILD-om tijekom dubokog disanja (78). Rezultati pojedinih studija su kontradiktorni, prema čemu navodim istraživanje He i sur. objavljeno 2014., u kojem je istraživana pokretljivost dijafragme u bolesnika sa sindromom kombinirane plućne fibroze i emfizema (engl. CPFE), IPF-om i bolesnika sa KOPB-om. Cilj istraživanja bio je usporediti dijafragmalnu pokretljivost. Rezultati istraživanja pokazali su dijafragmalnu disfunkciju u bolesnika s CPFE-om i KOPB-om, no nije bilo značajne razlike u odnosu bolesnika s IPF-om i zdrave kontrole (79).

Hipotireoza i hipertireoza mogu utjecati na smanjenu funkciju dijafragme u sklopu generalizirane miopatije. Funkcija dijafragme u oba se poremećaja vraća u normalu uz adekvatnu terapiju (80).

Značajni uzroci disfunkcije dijafragme su neurološke bolesti: multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza, cervikalna spondiloza, poliomijelitis, Guillain-Barreov sindrom, lezija N.phrenicusa, kompresija tumorom, potom trauma, bolesti mišića te bolesti vezivnog tkiva poput sistemskog eritematoznog lupusa, dermatomiozitisa/polimiozitisa i miješane bolesti vezivnog tkiva (slika 1.4.) (81).

Poremećaj CNS-a	Poremećaj na razini C3-C5 kralježnične moždine	Poremećaj koji utječe na N.phrenicus	Poremećaj na razini plućnog parenhima	Poremećaj koji utječe direktno na mišić dijafragme
Multipla skleroza	Trauma	Guillain-Barreov sindrom	Hiperinflacija	Mišićne distrofije
Moždani udar	Amiotrofična lateralna skleroza	Trauma	Intersticijska bolest pluća	Miozitis
	Poliomijelitis	Jatrogena ozljeda tijekom operacije		Glukokortikoidi
	Spinalna mišićna atrofija	Kompresija tumorom		Atrofija zbog nekorisćenja
	Siringomijelija	Kronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija		Miastenija gravis
		Herpes zoster		Prolongirana umjetna ventilacija
		Lajmska bolest		
		Upalna stanja		

Slika 1.4. Prikaz uzroka disfunkcije dijafragme prema sustavima

### 1.2.2. Funkcija kruralne dijafragme

Kruralna i kostalna vlakna dijafragme funkcionalno su dva odvojena mišića. Kostalna mišićna vlakna prvenstveno imaju ulogu u ventilaciji. Kruralna mišićna vlakna dijafragme imaju dvije funkcije: ventilacijsku i aditivno djelovanje na donji sfinkter jednjaka (82). Donji sfinkter jednjaka i kruralna vlakna anatomski su i funkcionalno postavljeni jedno na drugi, što je dokazano istodobnim mjerenjem tlaka u jednjaku i snimanjem elektromiograma (83, 84).

U mirovanju i na kraju izdisaja, tlak ezofagogastričnog spoja (engl. *esophagogastric junction* (EGJ)) uglavnom dolazi iz glatkog mišića donjeg sfinktera jednjaka i raste s udahom kontrakcijom kruralne dijafragme. Amplituda pritiska EGJ -a u korelaciji je s dubinom inspirija. Kruralna vlakna omogućuju povećanje tlaka EGJ-a tijekom kompresije trbuha i Valsalvinog manevra (85).

Svi manevri, koji su povezani s kontrakcijama inspiratornih mišića i trbušne stijenke te povećanjem tlaka u gastroezofagealnom spoju popraćeni su povećanjem pritiska donjeg ezofagealnog sfinktera kontrakcijom kruralnih vlakana, čime se sprječava gastroezofagealni refluks. Mittal i sur. u svojem su istraživanju utvrdili da nakon kruralne miotomije dolazi do značajnog povećanja spontanog refluksa kiseline, što dokazuje da ova barijera (donji sfinkter jednjaka) ne može u potpunosti nadoknaditi gubitak kruralnih mišićnih vlakana (86).

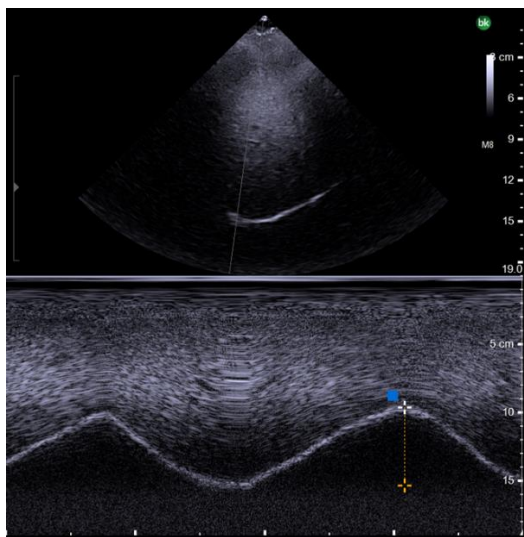
Analiza ove funkcionalne barijere može pomoći u razjašnjavanju mehanizma epizoda refluksa (87, 88).

### 1.3. Ultrazvuk prsnog koša i dijafragme

UZV je brza, bezbolna, neinvazivna i ekonomična pretraga koja ne izlaže bolesnike ionizirajućem zračenju. Prodornost ultrazvučnih valova ovisi o frekvenciji valova te o strukturi tkiva koje se pretražuje. UZV toraksa je važna dijagnostička pretraga koju brojni pulmolozi i radiolozi svakodnevno upotrebljavaju (89, 90). Pomoću UZV-a prsnog koša može se procijeniti postojanje pneumotoraksa, pleuralnog izljeva, perifernih konsolidacija, intersticijskog sindroma itd.

UZV se može koristiti za pretraživanje torakalne stijenke, morfologije i pokretljivosti dijafragme, pleure i plućnog parenhima kao i za procjenu odgovora na terapiju. UZV-om se mogu dijagnosticirati stanja koja utječu na pokretljivost dijafragme poput pleuralnog izljeva ili ascitesa. Pleuralna iregularnost se očituje kao gubitak normalne hiperehogene pleuralne linije. Upotreba B-moda omogućuje procjenu dijafragmalne strukture i debljine. M-mod koristi jedan snop slike B-moda i omogućava kvantitativnu procjenu pokretljivosti dijafragme (slika 1.5.) (91).

B linije su reverberacijski artefakti, odnosno vertikalne hiperehogene linije koje potječu iz pleure, pomiču se s klizanjem pleure te prekrivaju A linije. Mogu se vidjeti u povećanom broju u srčanom popuštanju te kod intersticijskih bolesti pluća. B linije mogu biti pojedinačne ili multiple. Multiple B linije ( $\geq 3$  po jednom interkostalnom prostoru) u dvije i više regija pluća obostrano ukazuju na intersticijski sindrom (92).



Slika 1.5. Ultrazvučno mjerenje amplitude pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju



## **2. HIPOTEZA**

Pacijenti sa sistemskom sklerozom s intersticijskom bolesti pluća imaju slabiju pokretljivost dijafragme u odnosu na pacijente bez nje.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Opći cilj:**

Procijeniti pokretljivost dijafragme u bolesnika sa sistemskom sklerozom s intersticijskom bolesti pluća u odnosu na pacijente bez intersticijske bolesti pluća.

#### **3.2. Specifični ciljevi:**

1. Ispitati razliku u frakciji zadebljanja dijafragme u bolesnika sa sistemskom sklerozom s i bez intersticijske bolesti pluća.
2. Procijeniti debljinu dijafragme pri totalnom plućnom kapacitetu i funkcionalnom rezidualnom kapacitetu u bolesnika sa sistemskom sklerozom.
3. Ispitati je li veća učestalost bolesti jednjaka u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme.

## 4. ISPITANICI I METODE

Ispitanici su bili bolesnici koji boluju od SSc-a te su u redovitim kontrolama dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju KB Dubrava i dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb.

### 4.1. Kriteriji za uključivanje bolesnika u ispitivanje

Uključujući kriteriji bili su dijagnoza SSc-a prema kriterijima ACR/EULAR iz 2013. godine te dobni raspon od 18 do 80 godina.

### 4.2. Isključujući kriteriji

Isključujući kriteriji u ovom istraživanju bili su srčano popuštanje u akutizaciji, pneumotoraks, pleuralni izljev, respiratorna infekcija, manifestna hipotireoza, KOPB ili plućna bolest netipična za pacijente sa SSc koja može utjecati na pokretljivost dijafragme, neuromuskularna bolest, ozljeda N. phrenicusa, druga neurološka ili autoimuna bolest koja bi mogla doprinijeti slabijoj pokretljivosti dijafragme ili patološkim vrijednostima plućne funkcije (poput miješane bolesti vezivnog tkiva, polimiozitisa, mišićnih distrofija, multiple skleroze), stanje nakon moždanog udara sa zaostalom hemiparezom, BMI < 18,5 i > 40, stanje nakon operacije srca ili pluća, neadekvatna suradnja pri izvođenju UZV pregleda te pacijentovo odbijanje sudjelovanja u istraživanju (63, 66, 69, 74, 93).

### 4.3. Protokol ispitivanja

Ova disertacija osmišljena je kao presječno opservacijsko istraživanje. Radi se o konsektivnom uzorku ispitanika.

#### 4.3.1. Anamnestički podaci, antropometrijska mjerenja i laboratorijski nalazi

Istraživanje je uključilo sljedeće osobine bolesnika: dob, spol, dužinu trajanja bolesti, značajne komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, plućna hipertenzija, hipotireoza, zloćudna bolest), podatke o gastroezofagealnim simptomima, podatak o pušenju te antropometrijske mjere: tjelesnu težinu, visinu, BMI, opseg prsišta i struka. Analizirani su sljedeći laboratorijski

parametri iz medicinske dokumentacije: sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), tiroidni stimulirajući hormon (TSH), ANA, anti-Sc1-70 i ACA protutijela. Zabilježena je svaka trenutna uporaba ili ranija izloženost glukokortikoidima.

#### 4.3.2. Modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća

U svakog bolesnika je procijenjena dispneja prema modificiranoj skali britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (mMRC) koja kategorizira bolesnike prema sljedećim stupnjevima zaduhe (mMRC 0 - bolesnik je gotovo bez ograničenja, osim u najtežim naporima, mMRC 1 - bolesnik ima dispneju pri brzom hodu na ravnom tlu ili uz brijeg, mMRC 2 - bolesnik je sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka, mMRC 3 - bolesnik ne može prehodati više od 100 metara bez zastajanja te mMRC 4 - bolesnik je nesposoban za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka već pri odijevanju ili razodijevanju) (94, 95).

#### 4.3.3. Ultrazvučna metoda

##### 4.3.3.1. Ultrazvuk pleure

Ultrazvučnom konveksnom sondom u B modu procijenilo se postoji li iregularnost pleure. Bolesnik je u bio u ležećem položaju za pretraživanje regija 1 – 4, nakon čega je zauzeo sjedeći položaj za pretraživanje regija 5 – 7. Potom je napravljen UZV dijafragme kojom se izmjerila pomičnost i zadebljanje dijafragme tijekom respiratornog ciklusa, kako je detaljno opisano u nastavku.

##### 4.3.3.2. Ultrazvuk dijafragme

Za pretragu dijafragme korišten je ultrazvučni aparat Philips Affiniti 70 (Philips Ultrasound Inc., Bothell, SAD). U ležećem položaju konveksnom sondom (2 – 6 MHz) prednjim subkostalnim pristupom između medioklavikularne i prednje aksilarne linije u B modu vizualizirana je dijafragma (slika 4.1.) te je potom u M modu izmjerena amplituda kraniokaudalne dijafragmalne pokretljivosti tijekom normalnog i dubokog disanja (slika 4.2.).



Slika 4.1. Prikaz dijafragme ultrazvučnim pregledom u B modu



Slika 4.2. Amplituda kraniokaudalne dijafragmalne pokretljivosti tijekom normalnog disanja

Kao varijabla upotrijebljena je najviša vrijednost od najmanje tri mjerenja. Debljina dijafragme izmjerena je u B modu linearnom sondom frekvencije 10 MHz pri funkcionalnom rezidualnom kapacitetu (FRC) i totalnom plućnom kapacitetu (TLC), odnosno maksimalnom inspiriju.

Za mjerenje debljine dijafragme linearna sonda je postavljena između 7. i 9. interkostalnog prostora u prednjoj aksilarnoj liniji. Dijafagma je prikazana kao troslojna struktura (plava strelica, slika 4.4.) te su vidljive dijafragmalna pleura, mišićni sloj i peritonealna membrana.



Slika 4.4. Troslojna struktura dijafragme

DTF izračunata je primjenom sljedeće formule: (debljina na kraju inspirija – debljina na kraju ekspirija) / debljina na kraju ekspirija x 100 (77, 80).

#### 4.3.4. Testovi plućne funkcije

Istraživanje je uključilo testove plućne funkcije napravljene unutar 3 mjeseca: nalazi spirometrije te DLCO uz zadovoljavajuću kvalitetu pretraga prema smjernicama ERS/ATS (96, 97)

Testovi plućne funkcije napravljeni su na kalibriranom uređaju EasyOne Pro (ndd Medizintechnik AG, Zürich, Švicarska, serijski broj 651025).

#### 4.3.5. HRCT toraksa i Warrickov skor

Kriteriji SSc-ILD određeni su prema očitavanju HRCT-a prsišta od strane torakalnog radiologa prema Warrickovom skoru (tablica 1.2.). Korištene su snimke HRCT toraksa snimljene unazad najviše 6 mjeseci (CT uređaj Simens Definition AS, 128 slojeva).

Na HRCT-u toraksa je evaluirano pet vrsta lezija (1. lezije po tipu zrnatog stakla; engl. *ground glass opacities*, 2. iregularnost pleure, 3. septalne/subpleuralne linije, 4. saćasta pluća, 5. subpleuralne ciste. Prema njihovom zbroju dobiven je skor težine koji može imati rezultat 0 (bez ikakvih lezija) ili 15, ako su prisutne sve lezije.

Potom je izmjeren skor proširenosti plućnih lezija ovisno o broju zahvaćenih plućnih segmenata pojedinom lezijom (1 - 3 segmenata: skor 1, 4 - 9 skor 2, > 9 segmenata: skor 3) te su potom zbrojena navedena dva rezultata.

#### 4.3.6. Mjerenje promjera jednjaka na HRCT-u toraksa

Na HRCT-u toraksa izmjereni su promjeri jednjaka na aksijalnim presjecima u mekotkivnom prozoru na tri lokacije: lokaciji 1. iznad aortalnog luka, lokaciji 2. između desne donje plućne vene i aortalnog luka i na lokaciji 3. između dijafragmalnog hijatusa i desne donje plućne vene prema Richardsonu i sur. (10).

#### 4.3.7. Metoda procijene stupnja zahvaćenosti kože - modificirani Rodnanov kožni test

Svim bolesnicima određen je modificirani Rodnanov kožni test koji se izvodi palpacijom kože na 17 područja tijela: lica, prednjeg dijela prsnog koša, trbušne stijenke, nadlaktica, podlaktica, dorzuma šaka, prstiju šaka, natkoljenica, potkoljenica i dorzuma stopala. Promjene kože vrednuju se na ljestvici od nula do tri:

0 – normalna koža

1 – blago zadebljanje kože

2 – umjereno zadebljanje kože

3 – teško zadebljanje kože

Zbroj svih područja predstavlja ukupan broj bodova.

## ETIČKO ODOBRENJE

Svi su ispitanici prije početka sudjelovanja u istraživanju potpisali informirani pristanak i svi su postupci u istraživanju bili u skladu sa standardima dobre kliničke prakse i u skladu s Helsinškom deklaracijom o pravima pacijenata.

Ovo istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva KB Dubrava i KBC-a Zagreb te od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



#### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci prikazani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategoričkih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom zbog odstupanja od normalne raspodjele. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Regresijskom analizom određen je utjecaj pojedinih prediktora na SSc-ILD i na smanjenu pokretljivost dijafragme kod bolesnika sa SSc-om. Sve  $P$  vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . ROC analiza (engl. Receiver Operating Characteristic) se primijenila za određivanje optimalne granične vrijednosti (engl. *cut-off*), površine ispod ROC krivulje - AUC (engl. area under the curve) te specifičnosti i osjetljivosti vrijednosti pojedinih kliničkih parametara u određivanju smanjene pokretljivosti dijafragme. Na osnovi dosadašnjih istraživanja, a za opažanje većih razlika uz razinu značajnosti 0,05 i snagu testa od 80 %, za ovo istraživanje bilo je potrebno ukupno 48 bolesnika (G\*Power ver. 3.1.9.2).

Za analizu su korišteni sljedeći statistički programi: MedCalc Statistical Software version 19.4.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM SPSS Statistics for Windows, ver.29 (IBM Corp., Armonk, N.Y., SAD).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Opća klinička obilježja ispitanika

Ukupno 50 bolesnika sa SSc-om uključeno je u istraživanje nakon što su ispunili uključujuće i isključujuće kriterije. Od ukupnog broja bolesnika, 31 bolesnik bio je redovito kontroliran putem dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Kliničke bolnice Dubrava, a 19 bolesnika redovito je kontrolirano putem dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i imunologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Demografska i klinička obilježja bolesnika prikazana su u tablici 5.1. Tri bolesnika isključena su iz istraživanja, jedan zbog akutnog srčanog popuštanja, drugi zbog preklapanja bolesti sa polimiozitisom i treći zbog neadekvatne suradnje pri izvođenju ultrazvučnog pregleda. Istraživanje je provedeno u periodu od 1. siječnja 2021. do 1. prosinca 2022. godine.

Medijan dobi pacijenata iznosio je 63 godine (IQR 54 - 70). U istraživanju je sudjelovao veći broj pacijenata ženskog spola, njih 45 (90 %). U vrijeme ispitivanja medijan trajanja bolesti iznosio je 9 godina (IQR 5 - 17). U pacijenta sa SSc-ILD-om medijan trajanja bolesti iznosio je 13 (IQR 7 - 22), a u pacijenata bez ILD-a 6 godina (IQR 5 - 10).

Retrospektivnom analizom podataka utvrđena je prisutnost antinuklearnih protutijela u 49 (98 %) bolesnika. Pozitivna anti-Scl-70 protutijela bila su prisutna u 18 (36 %) bolesnika, a ACA u 16 (32 %) bolesnika. Anti-Scl-70 protutijela bila su pozitivna u 14 (47 %) bolesnika sa SSc-ILD-om i kod 4 (20 %) bolesnika bez ILD-a, a ACA u 6 (20 %) bolesnika sa SSc-ILD i kod 10 (50 %) bolesnika bez ILD-a (slika 5.1.). Medijan vrijednosti ispitivanog mRSS-a za sve bolesnike bio je 6,5 (IQR 2 - 13).

Gastroezofagealni simptomi su bili prisutni u 28 (93 %) bolesnika sa SSc-ILD-om i 13 (65 %) bez ILD-a. Ukupan broj i postotak mMRC skale dispneje za kategoriju 0 bio je 20 (40 %) pacijenata, za kategoriju 1 bio je 13 (26 %) pacijenata, kategoriju 2 bio je 12 (24 %), kategoriju 3 bio je 2 (4 %) te za kategoriju 4 bio je 3 (6 %) pacijenata.

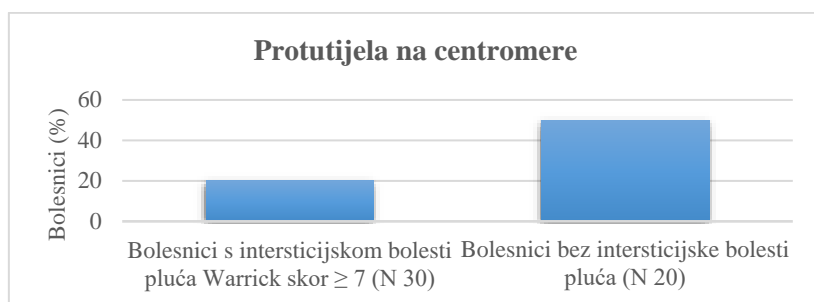
Ukupno 30 (60 %) pacijenata imalo je SSc-ILD. Plućna hipertenzija bila je značajno češća u bolesnika s SSc-ILD-om (Fisherov egzaktni test,  $p = 0,04$ ). U skupini pacijenata sa SSc-ILD-om 9 (30 %) pacijenata imalo je plućnu hipertenziju, a u skupini bez ILD-a samo jedan (5 %)

pacijent (tablica 5.1.). Ostali antropometrijski parametri i ispitivani klinički podaci navedeni su u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Razlike u promatranim vrijednostima antropometrijskih parametara i ostalih ispitivanih kliničkih podataka

Karakteristike bolesnika	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Dob	63 (54 - 70)	64 (54 - 72)	60 (46 - 65)	0,17*
Spol				
muški	5 (10)	4 (13)	1 (5)	0,64†
ženski	45 (90)	26 (87)	19 (95)	
Opseg prsišta (cm)	93 (85,5 - 103)	92 (85,5 - 101,5)	95,75 (85,8 - 104,8)	0,38*
Opseg struka (cm)	89,5 (79 - 100,5)	85 (75,5 - 96,3)	93 (80,3 - 102)	0,29*
Težina (kg)	68,5 (60 - 82,5)	65,5 (56,8 - 72,3)	78 (65 - 94,3)	0,05*
Visina (cm)	165 (158 - 170)	162 (158 - 170,3)	166 (165 - 170)	0,09*
BMI	25,5 (23,2 - 29,1)	24,3 (23,1 - 26,4)	28,27 (23,2 - 31)	0,10*
Trajanje bolesti	9 (5 - 17)	13 (7 - 22)	6 (5 - 10)	<b>0,01*</b>
ANA	49 (98)	29 (97)	20 (100)	> 0,99†
Anti-Scl-70 protutijela	18 (36)	14 (47)	4 (20)	0,07†
ACA	16 (32)	6 (20)	10 (50)	<b>0,03†</b>
Komorbiditeti:				
Arterijska hipertenzija	5 (10)	2 (7)	3 (15)	0,37†
Plućna hipertenzija	10 (20)	9 (30)	1 (5)	<b>0,04†</b>
Šećerna bolest	3 (6)	2 (7)	1 (5)	> 0,99†
Hipotireoza	8 (16)	4 (13)	4 (20)	0,70†
Maligna bolest	3 (6)	2 (7)	1 (5)	> 0,99†
Aktivni pušač	7 (14)	3 (10)	4 (20)	0,42†
Bivši pušač	9 (18)	4 (13)	5 (25)	0,56†
Gastroezofagealni simptomi (žgaravica, regurgitacija želučane kisleline/sadržaja, disfagija i/ili epigastrična bol)	41 (82)	28 (93)	13 (65)	<b>0,02*</b>
mRSS	6,5 (2 - 13)	9,5 (1,75 - 13)	4 (2 - 13)	0,38*
SE (mm/3.6 ks)	15 (10 - 29)	17 (10 - 29,7)	14 (9 - 26)	0,51*
CRP (mg/L)	2,8 (1 - 4,7)	2,1 (0,88 - 4,3)	3 (1,1 - 6,4)	0,49*
CK (U/L)	74 (43,5 - 107,2)	67,5 (38 - 121,5)	78,5 (67 - 99)	0,63*
TSH (mU/L)	2,7 (1,72 - 4)	2 (1,59 - 4)	3 (2 - 4,1)	0,15*

\*Mann-Whitney U test; †Fisherov egzaktni test; BMI - indeks tjelesne mase, ANA - antinuklearna protutijela, ACA - anti-centromerna protutijela, mRSS - modificirani Rodnanov kožni test, SE - sedimentacija eritrocita, CRP - C reaktivni peptid, CK - kreatin kinaza, TSH - tiroidni stimulirajući hormon



Slika 5.1. Postotak pacijenata sa SSc-ILD-om te bez ILD-a koji su imali pozitivna ACA

### Bivarijatna i multivarijatna logistička regresijska analiza za SSc-ILD

Prema bivarijatnoj regresijskoj analizi SSc-ILD je bila povezana s gastroezofagealnim simptomima (OR = 7,54), širim promjerima jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,76), lokaciji 2 (OR = 1,27) i lokaciji 3 (OR = 1,19) te je bila negativno povezana s prisutnosti ACA (OR = 0,25) (tablica 5.2).

Tablica 5.2. Bivarijatna logistička regresijska analiza za SSc-ILD

Bivarijatna logistička regresija	$\beta$	P vrijednost	OR	95% CI
Dob	0,034	0,17	1,03	0,98 - 1,09
Trajanje bolesti	0,053	0,14	1,05	0,98 - 1,13
Gastroezofagealni simptomi	2,02	<b>0,02</b>	7,54	1,37 - 41,4
Pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (cm)	-0,23	0,09	0,79	0,61 - 1,04
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	0,56	<b>0,005</b>	1,76	1,19 - 2,60
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	0,24	<b>0,001</b>	1,27	1,09 - 1,47
Promjer jednjaka na lokaciji 3 (mm)	0,18	<b>0,004</b>	1,19	1,06 - 1,35
ACA	-1,38	<b>0,03</b>	0,25	0,07 - 0,87
Anti-Scl-70 protutijela	1,25	0,06	3,5	0,95 - 12,97
Pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju (cm)	-0,47	0,19	0,63	0,31 - 1,26
Debljina dijafragme pri FRC (mm)				
Desna strana	5,16	0,28	173,5	0,02 - 1,829 x10 <sup>6</sup>
Lijeva strana	5,46	0,17	234,4	0,10 - 5,43 x10 <sup>5</sup>
Debljina dijafragme pri TLC (mm)				
Desna strana	-1,06	0,68	0,35	0,002 - 53,5
Lijeva strana	-0,13	0,96	0,88	0,007 - 108,7
Fracija zadebljanja dijafragme				
Desna strana	-1,12	0,16	0,33	0,07 - 1,55
Lijeva strana	-1,67	0,12	0,19	0,023 - 1,52

$\beta$  – regresijski koeficijent, ACA - anti-centromerna protutijela, FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet, TLC - totalni plućni kapacitet

Samo je jedan nezavisan prediktor dao jedinstveni statistički značajan doprinos modelu, a to je dijametar jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,76).

Multivarijatna regresijska analiza pokazala je da je neovisni čimbenik koji predviđa SSc-ILD bio promjer jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,76, 95 % CI = 1,19 - 2,60) (tablica 5.3.). Ovaj je model točno predvidio bolest u 71 % bolesnika.

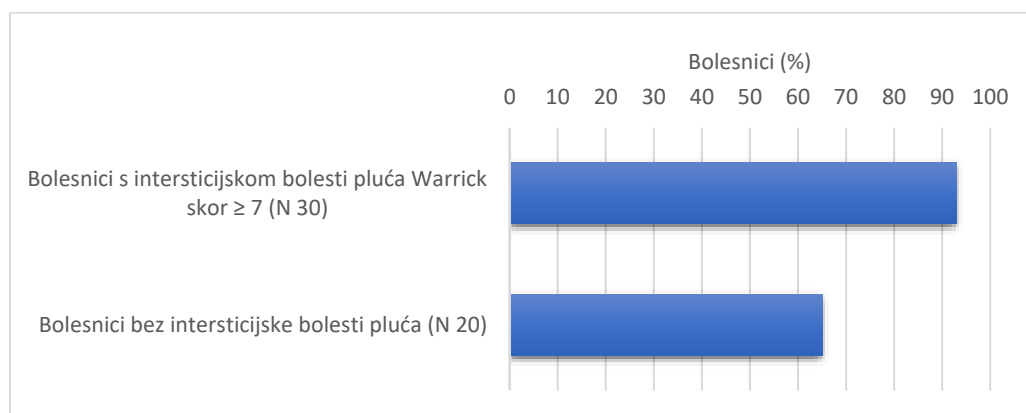
Tablica 5.3. Predviđanje vjerojatnosti nastanka SSc-ILD – multivarijatna regresijska analiza

Multivarijatna logistička regresija	$\beta$	P vrijednost	OR	95% CI
Promjer jednjaka na HRCT-u na lokaciji 1 (mm)	0,56	<b>0,005</b>	1,76	1,19 - 2,60
Konstanta	-4,4	0,001	0,01	

$\beta$  – regresijski koeficijent

## 5.2. Gastroezofagealne smetnje u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća i bez nje

Gastroezofagealni simptomi (žgaravica, regurgitacija želučane kiseline/sadržaja, disfagija i/ili epigastrična bol) bili su prisutni u 41 (82 %) svih pacijenata. 28 (93 %) bolesnika sa SSc-ILD-om i 13 (65 %) bez ILD-a je imalo gastroezofagealne smetnje (Mann-Whitney U test,  $p = 0,02$ ) (slika 5.2.). Ukupno 44 (88 %) bolesnika bilo je na terapiji IPP-om. Slika 5.2. prikazuje postotak bolesnika s gastroezofagealnim simptomima u bolesnika sa SSc-ILD-om i bez ILD-a.



Slika 5.2. Postotak bolesnika s gastroezofagealnim smetnjama u pacijenata sa SSc-ILD-om i bez ILD-a

### 5.3. Testovi plućne funkcije u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća i bez nje

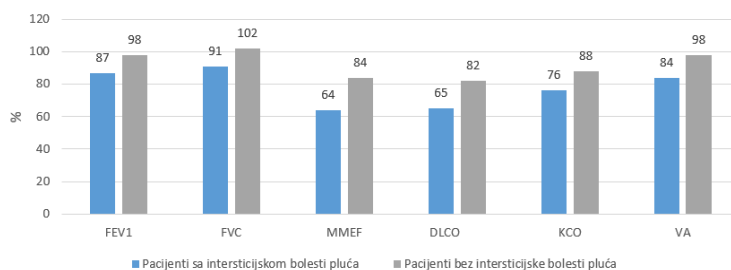
Statistički značajna razlika je bila prisutna između promatranih vrijednosti FEV1, FVC, MMEF (engl. *maximal mid-expiratory flow*), DLCO i KCO u SSc-ILD skupini u odnosu na grupu pacijenata bez ILD-a (tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Razlike u promatranim vrijednostima plućne funkcije pacijenata sa SSc-om s obzirom na ILD

Vrijednosti rezultata plućne funkcije	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	P vrijednost
FEV1 (%)	91 (81,8 - 101,8)	87 (77,3 - 99,5)	97,5 (87 - 104,8)	<b>0,03*</b>
FVC (%)	98,5 (84 - 109,3)	91 (78 - 105,8)	102 (96,3 - 109,8)	<b>0,03*</b>
FEV1/FVC	0,79 (0,8 - 0,8)	0,79 (0,8 - 0,8)	0,76 (0,7 - 0,8)	0,12*
MMEF (%)	70 (48 - 92)	64 (45 - 83)	84 (68,3 - 105,8)	<b>0,02*</b>
DLCO (%)	69,5 (58,5 - 85,3)	64,5 (47,5 - 70,5)	81,5 (73 - 98,8)	<b>&lt; 0,001*</b>
KCO (%)	80,5 (67,3 - 90,8)	76 (63 - 82)	87,5 (72,5 - 97,3)	<b>0,01*</b>
VA (%)	90 (79 - 101)	84 (72,5 - 95)	97,5 (90 - 105)	<b>0,002*</b>

\*Mann-Whitney U test, FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, FVC - forsirani vitalni kapacitet, MMEF - engl. maximal mid-expiratory flow, DLCO - difuzijski kapacitet za ugljični monoksid, KCO - koeficijent prijenosa ugljičnog monoksida, VA - alveolarni volumen

Slika 5.3. prikazuje postotak spirometrijskih vrijednosti te vrijednosti DLCO, transfer koeficijenta i alveolarnog volumena u pacijenata sa SSc-ILD-om (plava boja) i bez ILD-a (siva boja).



Slika 5.3. Postotak spirometrijskih vrijednosti i vrijednosti difuzijskog kapaciteta za CO u pacijenata sa SSc-ILD-om i bez ILD-a

## 5.4. Rezultati ultrazvučne analize dijafragme u bolesnika s i bez intersticijske bolesti pluća

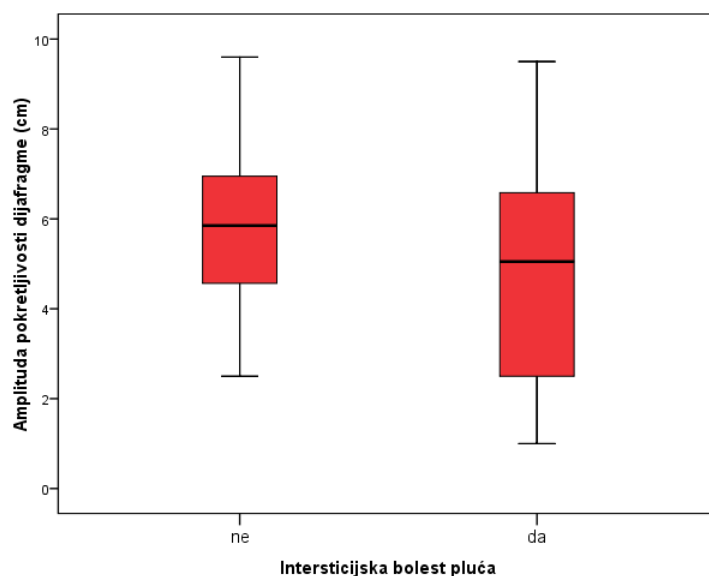
### 5.4.1. Pokretljivost dijafragme pri dubokom i normalnom disanju

Rezultati istraživanja pokazuju da su bolesnici sa značajnom SSc-ILD (ukupni Warrick 7 ili viši) imali manju ultrazvučnu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju u odnosu na bolesnike bez ILD-a ( $p = 0,004$ , Mann-Whitney U test), dok za normalno disanje nije dokazana statistička značajnost ( $p = 0,21$ , Mann-Whitney U test) (tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Razlike ultrazvučnih vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri dubokom i normalnom (plitkom) disanju u pacijenata sa SSc-ILD-om i bez ILD-a

Pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (cm)	5,35 (3,75 - 6,88)	5,05 (2,43 - 6,71)	5,85 (4,5 - 7,03)	<b>0,004*</b>
Pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju (cm)	1,59 (1,18 - 2,13)	1,8 (1,5 - 2,5)	1,45 (1 - 1,92)	0,21*

\*Mann-Whitney U test, vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom



Slika 5.4. Pokretljivost dijafragme (cm) pri dubokom disanju u pacijenata bez ILD-a i sa SSc-ILD-om

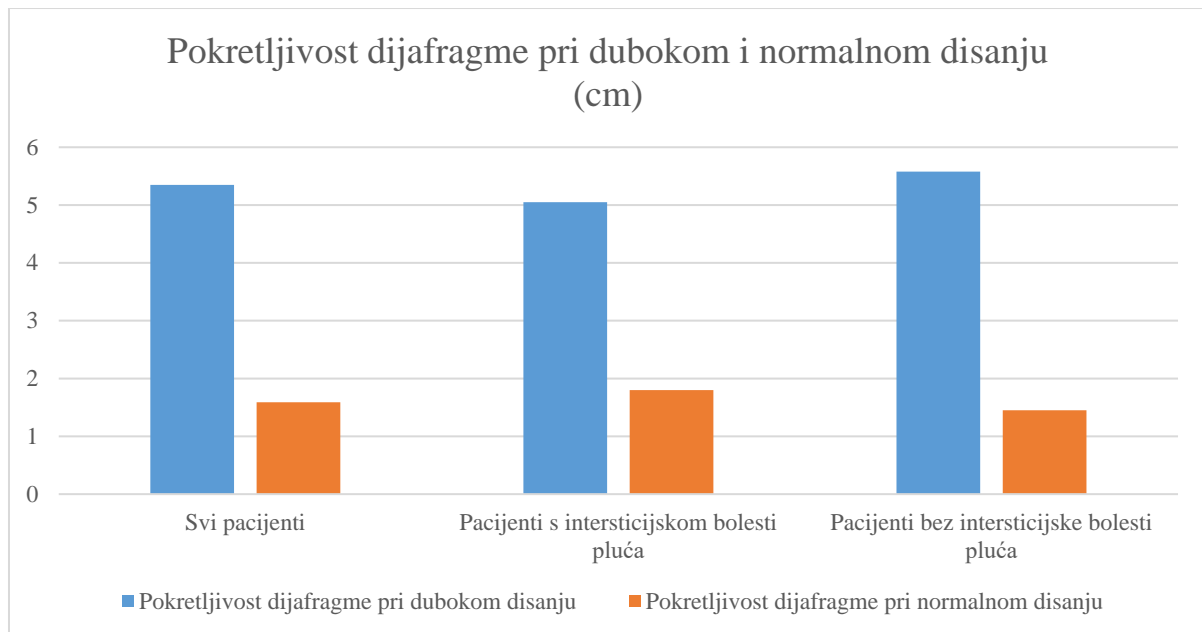
Šest (12 %) svih pacijenata sa SSc-om, odnosno 20 % pacijenata unutar skupine SSc-ILD imalo je sniženu pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju. Deset (20 %) svih pacijenata sa SSc-om, odnosno 33 % pacijenata unutar skupine SSc-ILD imalo je manju pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (mjereno u odnosu na referentne vrijednosti prema Boussugesu i sur. (70)). Vrijednosti parametara pokazuju statističku značajnost za smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju u pacijenata sa SSc-ILD-om (Fisherov egzaktni test,  $p = 0,003$ ) (tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Razlike u promatranim vrijednostima pokretljivosti dijafragme s obzirom na SSc-ILD (vrijednosti smanjene pokretljivosti dijafragme su određene prema Boussougesu i sur. (70))

Smanjena pokretljivost dijafragme s desne strane	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Plitko disanje	6 (12)	6 (20)	0	0,07†
Duboko disanje	10 (20)	10 (33)	0	<b>0,003†</b>

†Fisherov egzaktni test





Slika 5.5. Prikaz bolesnika prema pokretljivosti dijafragme pri dubokom (plava boja) i normalnom disanju (narančasta boja) u odnosu na SSc-ILD

#### 5.4.2. Debljina dijafragme i frakcija zadebljanja dijafragme

Tri (6 %) pacijenta sa SSc-om imala su snižene vrijednosti debljine dijafragme pri FRC (0,14 cm) u odnosu na „*cut-off*” vrijednosti < 0,15 cm (69).

Prema rezultatima statističke analize nije utvrđena značajna povezanost između SSc-ILD-a i debljine dijafragme te DTF (tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Razlike u promatranim ultrazvučnim vrijednostima debljine i frakcije zadebljanja dijafragme s obzirom na SSc-ILD

Debljina dijafragme i frakcija zadebljanja dijafragme	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Debljina dijafragme pri FRC (cm)				
Desna strana	0,20 (0,20 - 0,30)	0,24 (0,20 - 0,30)	0,20 (0,17 - 0,30)	0,20*
Lijeva strana	0,24 (0,20 - 0,30)	0,30 (0,20 - 0,30)	0,21 (0,18 - 0,30)	0,20*
Debljina dijafragme TLC (cm)				
Desna strana	0,40 (0,30 - 0,40)	0,40 (0,30 - 0,40)	0,36 (0,29 - 0,42)	0,80*
Lijeva strana	0,36 (0,30 - 0,40)	0,38 (0,30 - 0,43)	0,34 (0,28 - 0,40)	0,51*
Frakcija zadebljanja dijafragme				
Desna strana	0,48 (0,33 - 0,67)	0,50 (0,33 - 0,67)	0,48 (0,33 - 0,84)	0,32*
Lijeva strana	0,44 (0,33 - 0,65)	0,40 (0,33 - 0,50)	0,43 (0,33 - 0,80)	0,30*

\*Mann-Whitney U test, vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom, FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet, TLC - totalni plućni kapacitet

### 5.5. Warrickov skor i promjeri jednjaka na HRCT-u toraksa

SSc-ILD s ukupnim Warrickovim skorom  $\geq 7$  bila je prisutna u 30 (60 %) pacijenata. Nadalje, замуćenja po tipu zrnatoga stakla na HRCT-u toraksa bila su prisutna u 26 (87 %), iregularna pleura u 22 (73 %), septalne/subpleuralne linije u 29 (97 %), sačasta pluća u 5 (17 %) i subpleuralne ciste u 7 (23 %) bolesnika sa SSc-ILD-om (tablica 5.8.). Medijan vrijednosti ukupnog Warrickovog skora bolesnika sa SSc-ILD-om bio je 12 (IQR 8 - 15). Medijan vrijednosti težine plućnih lezija bio je 6 (IQR 4 - 6), a medijan vrijednosti opsežnosti intersticijskih plućnih promjena je također bio 6 (IQR 4 - 9).

Tablica 5.8. Razlike u promatranim plućnim lezijama na HRCT-u toraksa s obzirom na SSc-ILD

Vrsta plućnih lezija na HRCT-u	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Opaciteti po tipu zrnatog stakla	28 (56)	26 (87)	2 (10)	<b>&lt; 0,001<sup>†</sup></b>
Iregularna pleura	25 (50)	22 (73)	3 (15)	<b>&lt; 0,001<sup>†</sup></b>
Septalne/subpleuralne linije	37 (74)	29 (97)	8 (40)	<b>&lt; 0,001<sup>†</sup></b>
Saćasta pluća	5 (10)	5 (17)	0	0,08 <sup>†</sup>
Subpleuralne ciste	7 (14)	7 (23)	0	<b>0,03<sup>†</sup></b>

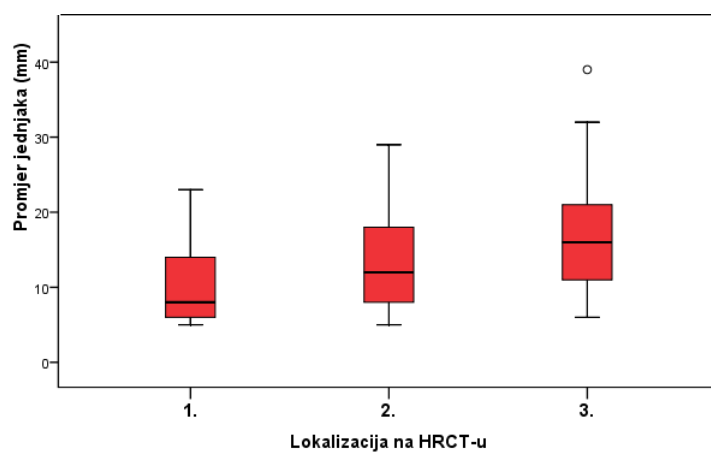
<sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Promjeri jednjaka na lokacijama 1, 2 i 3 izmjereni na HRCT-u toraksa bili su znatno veći u bolesnika sa SSc-ILD-om u odnosu na bolesnike bez ILD-a.

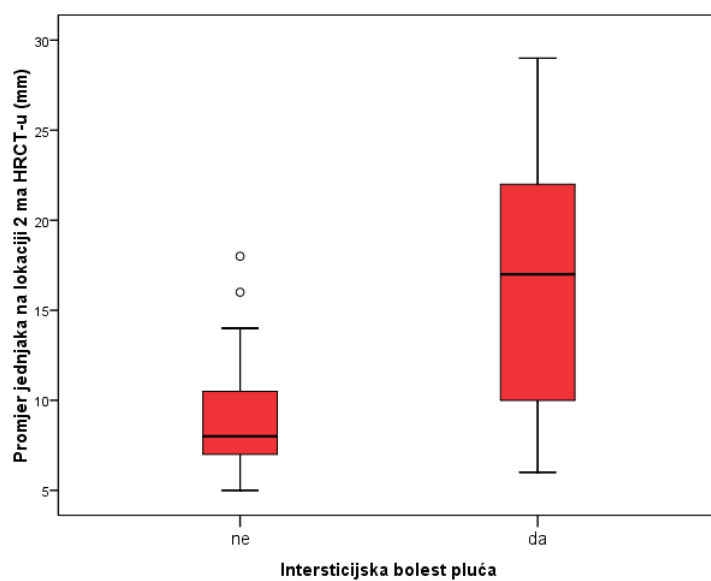
Tablica 5.9. Razlike u promatranim vrijednostima promjera jednjaka na HRCT-u toraksa na tri lokacije u odnosu na SSc-ILD

Promjer jednjaka	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	8 (6 - 14)	12 (7,5 - 16)	7 (6 - 8)	<b>&lt; 0,001*</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	12 (7,5 - 18,5)	17 (9,5 - 22,5)	8 (7 - 10,8)	<b>&lt; 0,001*</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 3 (mm)	16 (10,5 - 21)	20 (13 - 25,5)	11 (9 - 16)	<b>0,001*</b>

\*Mann-Whitney U test, vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom, promjer jednjaka izmjeren na lokaciji 1 na HRCT-iznad aortalnog luka, na lokaciji 2 između desne donje plućne vene i aortalnog luka te na lokaciji 3 između dijafragmalnog hijatusa i desne donje plućne vene



Slika 5.6. Vrijednosti promjera jednjaka (mm) izmjerene na lokacijama 1, 2 i 3 na HRCT-u toraksa



Slika 5.7. Promjer jednjaka izmjeran na lokaciji 2 na HRCT-u bolesnika sa SSc-ILD-om i bez ILD-a

## 5.6. Iregularnost pleure na ultrazvuku prsnog koša

Iregularna pleura na ultrazvuku je bila prisutna u 12 (40 %) bolesnika sa SSc-ILD-om.

Tablica 5.10. Razlika u promatranoj vrijednosti ultrazvučno utvrđene iregularnosti pleure obzirom na SSc-ILD

Iregularna pleura na ultrazvuku prsnoga koša	Svi pacijenti (N 50)	Bolesnici s intersticijskom bolesti pluća (N 30)	Bolesnici bez intersticijske bolesti pluća (N 20)	<i>P</i> vrijednost
Iregularna pleura na ultrazvuku	13 (26)	12 (40)	1 (5)	<b>0,008<sup>†</sup></b>

<sup>†</sup>Fisherov egzakti test

## 5.7. Analiza kliničkih parametara u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju

Bolesnici sa smanjenim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju imali su manju tjelesnu visinu ( $p = 0,009$ , Mann-Whitney U test), viši mRSS ( $p = 0,005$ , Mann-Whitney U test), viši rezultat mMRC skale ( $p = 0,02$ , Mann-Whitney U test) te veću učestalost SSc-ILD (Fisherov egzakti test,  $p = 0,003$ ). Terapija glukokortikoidima nije bila povezana sa smanjenom pokretljivošću dijafragme, debljinom dijafragme niti s DTF.

Vrijednosti mRSS bile su značajno više u bolesnika sa sniženom pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju (tablica 5.11.). Medijan vrijednosti mRSS u bolesnika sa sniženom pokretljivosti dijafragme bio je 13 (IQR 10 - 18), a u skupini s normalnim vrijednostima 4 (IQR 1,2-10,7).

Tablica 5.11. Razlike u promatranim vrijednostima antropometrijskih i kliničkih parametara u odnosu na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Opće karakteristike pacijenta	Smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 10)	Uredna pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 40)	<i>P</i> *
Dob (godine)	66,5 (59 - 76,3)	61,5 (50 - 67,5)	0,16*
Trajanje bolesti	13 (8 - 18)	7 (5 - 18)	0,21*
Težina (kg)	61 (55,5 - 72,3)	70 (63 - 84,8)	0,06*
Visina (cm)	158 (156,5 - 162,5)	165 (160,2 - 170,7)	<b>0,009*</b>
BMI	24,6 (21,9 - 26,8)	25,6 (23,3 - 29,2)	0,31*
mRSS	13 (10 - 18)	4 (1,25- 10,7)	<b>0,005*</b>
mMRC skala	2 (0,75 - 4)	1 (0 - 2)	<b>0,02*</b>
Terapija			
glukokortikoidima			
Aktualna	6 (60)	20 (50)	0,73 <sup>†</sup>
Nikada	3 (30)	16 (40)	0,72 <sup>†</sup>
TSH (mU/L)	2,45 (1,7 - 4)	3 (1,8 - 4)	0,81*
CRP (mg/L)	2,6 (0,8 - 5,3)	3,4 (1,1 - 4)	0,66*
SE (mm/3.6 ks)	14 (10 - 27)	29 (8 - 44)	0,23*
CK (U/L)	81 (64 - 126)	38 (38 - 78)	0,05*
Gastroezofagealni simptomi	9 (90)	32 (80)	0,67 <sup>†</sup>

\*Mann-Whitney U test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test; BMI - engl. body mass index, mRSS - modificirani Rodnanov kožni test, mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća, TSH - tiroidni stimulirajući hormon, CRP - C reaktivni peptid, SE - sedimentacija eritrocita, CK - kreatin kinaza

Bolesnici sa smanjenim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju (N 10) imali su značajno niže vrijednosti DLCO-a ( $p = 0,01$ , Mann-Whitney U test) i VA ( $p = 0,007$ , Mann-Whitney U test) (tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Razlike u promatranim vrijednostima plućne funkcije u odnosu na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Rezultati testova plućne funkcije	Smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 10)	Uredna pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 40)	* <i>P</i> vrijednost
FVC (%)	80 (49,5 - 112)	100 (87 - 109)	0,25
FEV1 (%)	78 (51 - 103,5)	92 (84 - 103)	0,19
FEV1/FVC (%)	0,8 (0,78 - 0,87)	0,76 (0,74 - 0,8)	<b>0,03*</b>
MMEF (%)	51 (44 - 75)	76 (44 - 75)	0,08
DLCO (%)	56 (29 - 71,5)	72,5 (63 - 90,5)	<b>0,01*</b>
VA (%)	72 (51,25 - 89,75)	92 (83 - 102)	<b>0,007*</b>
KCO (%)	72,5 (63 - 79,25)	82 (67,25 - 91)	0,19

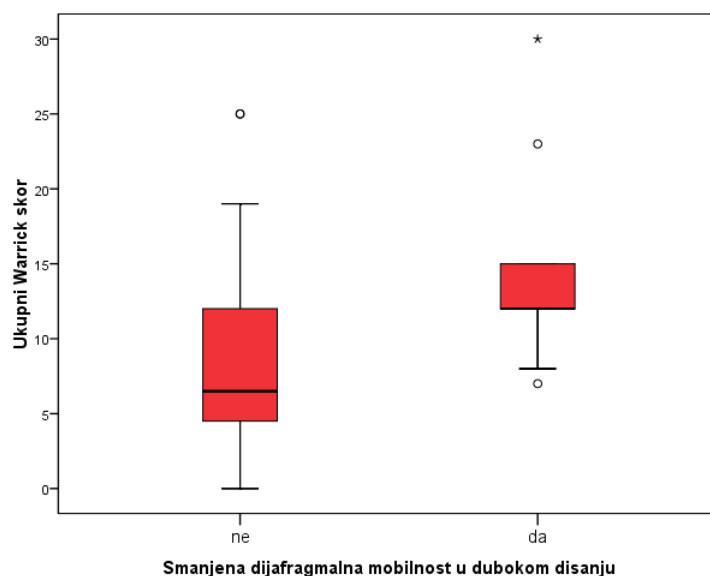
Mann-Whitney U test; vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom; FVC - forsirani vitalni kapacitet, FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, MMEF - engl. maximal mid-expiratory flow, DLCO - difuzijski kapacitet za ugljični monoksid, VA - alveolarni volumen, KCO - koeficijent prijenosa ugljičnog monoksida

Bolesnici sa smanjenim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju imali su viši ukupni Warrickov skor ( $p = 0,003$ , Mann-Whitney U test) te rezultate opsežnosti i težine plućnih lezija (tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Razlike u vrijednostima Warrickovog skora intersticijske bolesti pluća u odnosu na pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Warrickov skor	Smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 10)	Uredna pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 40)	<i>P</i> vrijednost
Ukupni Warrickov skor	12 (11 - 17)	6,5 (4,25 - 12)	<b>0,003*</b>
Skor opsežnosti lezija	7,5 (6 - 12,75)	3,5 (1 - 6)	<b>0,001*</b>
Skor težine lezija	6 (6 - 12)	4 (2 - 5)	<b>&lt;0,001*</b>

\*Mann-Whitney U test; vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom



Slika 5.8. Ukupni Warrickov skor u bolesnika s urednim i smanjenim vrijednostima dijafragmalne pokretljivosti pri dubokom disanju

Bolesnici s sniženim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju imali su širi promjer jednjaka na HRCT-u toraksa na lokaciji 1 iznad aortalnog luka ( $p = 0,01$ , Mann-Whitney U test) i lokaciji 2 između desne donje plućne vene i aortalnog luka ( $p = 0,03$ , Mann-Whitney U test) (tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Razlike u vrijednostima dijametra jednjaka mjenenog na HRCT-u toraksa u odnosu na pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Dijametar jednjaka na HRCT-u	Smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 10)	Uredna pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju (N 40)	<i>P</i> vrijednost
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	14,5 (7,75 - 19)	8 (6 - 11)	<b>0,01*</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	19 (10,75 - 26,5)	10 (7 - 17)	<b>0,03*</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 3 (mm)	22 (12,75 - 32,5)	15 (10 - 20)	0,11*

\*Mann-Whitney U test; vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom



Metoda ROC-krivulje odabrana je kao način procjene razlike pojedinog parametra između skupine ispitanika s obzirom na pokretljivost dijafragme, a određuje se temeljem specifičnosti i osjetljivosti.

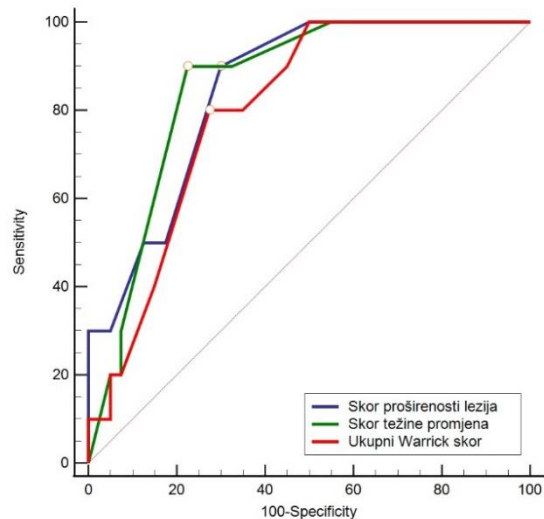
Za pojedinu skupinu mijenjana je točka razlučivanja kako bi se moglo objektivno utvrditi koja vrijednost varijable najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U razlučivanju skupina prema pokretljivosti dijafragme, najbolji dijagnostički parametar bili su skor težine plućnih lezija (AUC = 0,854), skor opsežnosti plućnih lezija (AUC = 0,848), ukupni Warrickov skor (AUC = 0,800) te VA (AUC = 0,806) (tablica 5.15.). U tablici su navedeni klinički parametri i „*cut-off*” vrijednosti varijabli koje najbolje razlučuju uspoređene skupine.

Tablica 5.15. Vrijednosti ROC analize s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

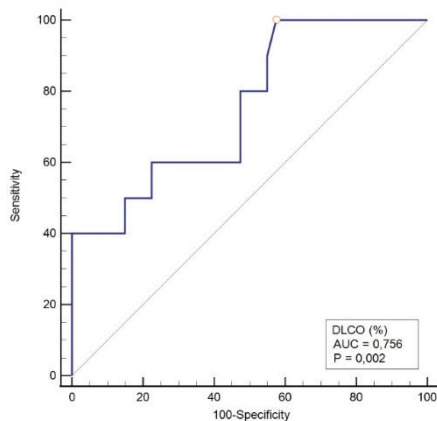
Čimbenik	AUC	95 % CI	osjetljivost	specifičnost	„ <i>cut-off</i> ” vrijednost	Youden indeks	<i>P</i>
Skor težine lezija	0,854	0,725 - 0,938	90	77,5	> 5	0,675	<b>&lt; 0,001</b>
Skor opsežnosti lezija	0,848	0,718 - 0,933	90	70	> 4	0,600	<b>&lt; 0,001</b>
Ukupni Warrickov skor	0,800	0,663 - 0,900	80	72,5	> 10	0,525	<b>&lt; 0,001</b>
DLCO (%)	0,756	0,614 - 0,866	100	42,5	≤ 78	0,425	<b>0,002</b>
VA (%)	0,806	0,665 - 0,907	62,5	94,9	≤ 73	0,573	<b>0,001</b>
Visina (cm)	0,770	0,629 - 0,877	90	65	≤ 164	0,550	<b>0,002</b>
mRSS	0,790	0,652 - 0,892	90	72,5	> 9	0,625	<b>&lt; 0,001</b>
mMRC	0,731	0,587 - 0,847	40	97,5	> 2	0,375	<b>0,02</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	0,762	0,618 - 0,872	70	84,6	> 13	0,546	<b>0,004</b>
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	0,718	0,571 - 0,837	70	71,8	> 16	0,418	<b>0,04</b>

AUC - engl. *area under the curve*; DLCO - difuzijski kapacitet za ugljični monoksid, VA - alveolarni volumen, mRSS - modificirani Rodnanov kožni test, mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća

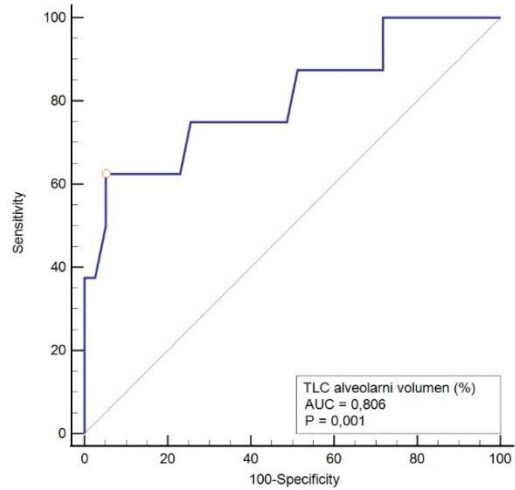


Slika 5.9. ROC krivulje za promatrane vrijednosti parametara Warrickovog skora (skora težine, skora proširenosti i ukupnog Warrickovog skora) na HRCT-u s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

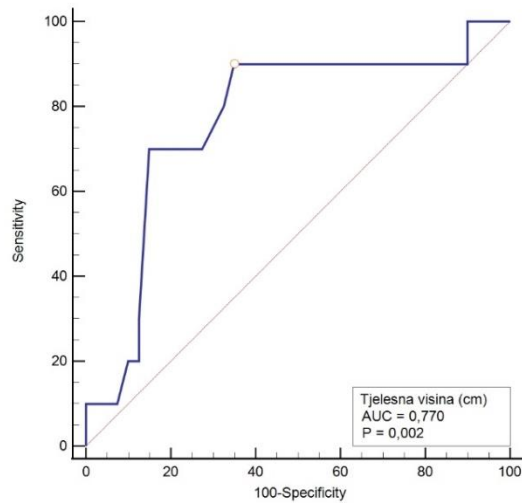
U nastavku su prikazane ROC krivulje za promatrane vrijednosti analiziranih parametara s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju.



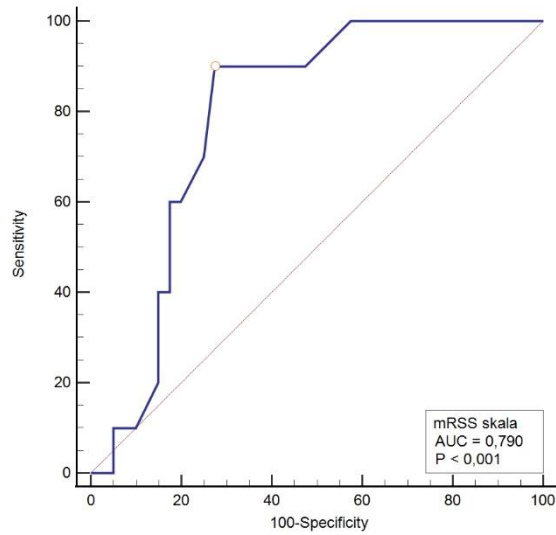
Slika 5.10. ROC krivulja za vrijednosti DLCO-a s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



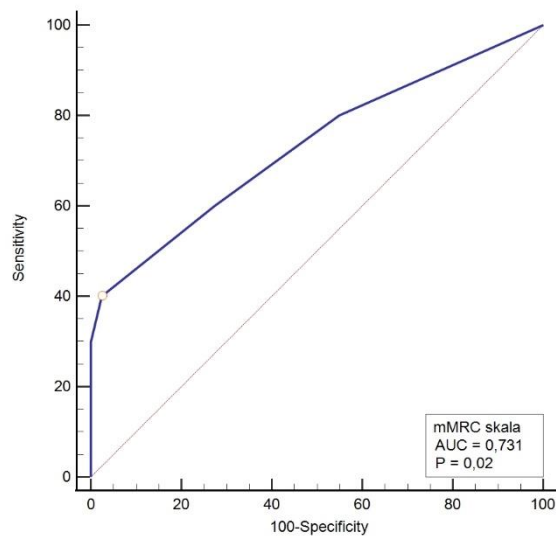
Slika 5.11. ROC krivulja za vrijednosti VA s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



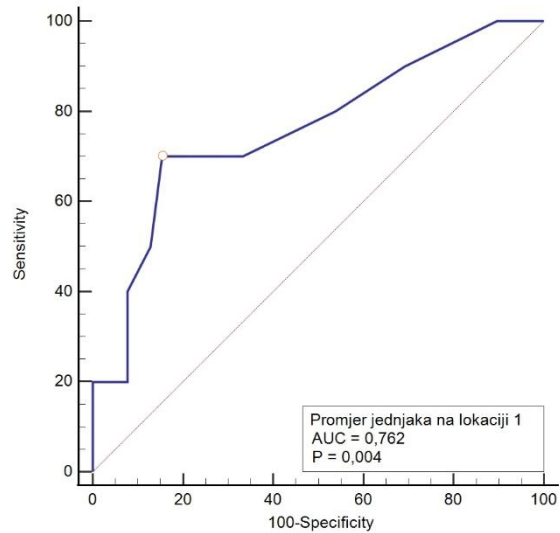
Slika 5.12. ROC krivulja za vrijednosti tjelesne visine (cm) s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



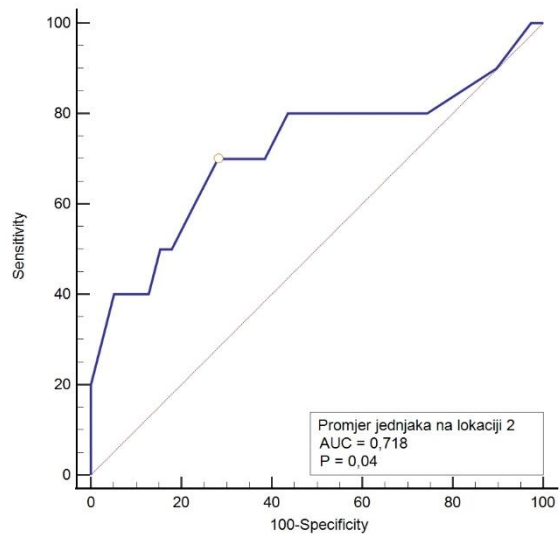
Slika 5.13. ROC krivulja za vrijednosti mRSS s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



Slika 5.14. ROC krivulja za vrijednosti mMRC skale s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



Slika 5.15. ROC krivulja za vrijednosti promjera jednjaka na HRCT-u na lokaciji 1 s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju



Slika 5.16. ROC krivulja za vrijednosti promjera jednjaka na lokaciji 2 na HRCT-u s obzirom na smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

## Bivarijatna logistička regresijska analiza za pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

U bivarijatnoj regresijskoj analizi smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju bila je povezana s promjerima jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,23), lokaciji 2 (OR = 1,15) i lokaciji 3 (OR = 1,07), iregularnom pleurom (OR = 13,5) i subpleuralnim cistama na HRCT-u prsnoga koša (OR = 8,22) te iregularnom pleurom na UZV prsnoga koša (OR = 13,2) (tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Bivarijatna logistička regresijska analiza za pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju	$\beta$	P vrijednost	OR	95% CI
Trajanje bolesti	-0,02	0,54	0,98	0,92 - 1,04
Dob	0,05	0,17	1,05	0,98 - 1,12
Opseg prsišta	-0,01	0,65	0,98	0,93 - 1,05
Opseg struka	0,002	0,94	1,002	0,95 - 1,06
Anti-Scl-70 protutijela	0,73	0,31	2,08	0,51 - 8,47
ACA	-0,69	0,13	0,19	0,02 - 1,61
TSH	-0,02	0,93	0,98	0,61 - 1,59
Hipotireoza	-0,65	0,57	0,52	0,06 - 4,83
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	0,21	<b>0,006</b>	1,23	1,06 - 1,43
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	0,14	<b>0,01</b>	1,15	1,03 - 1,28
Promjer jednjaka na lokaciji 3 (mm)	0,07	<b>0,04</b>	1,07	1,004 - 1,15
Terapija glukokortikoidima	0,41	0,57	1,50	0,37 - 6,14
Opaciteti zrnatog stakla	20,62	0,99	$8,97 \times 10^8$	-
Iregularna pleura	2,60	<b>0,02</b>	13,5	1,56 - 117,1
Septalne/subpleuralne linije	20,21	0,99	$5,98 \times 10^8$	-
Subpleuralne ciste	2,11	<b>0,02</b>	8,22	1,46 - 46,3
Iregularna pleura na ultrazvuku prsnog koša	2,58	<b>0,001</b>	13,2	2,65 - 65,9
Debljina dijafragme pri FRC (mm)				
Desna strana	9,19	0,12	9751,2	$0,09 - 1,08 \times 10^9$
Lijeva strana	8,38	0,06	4366,7	$0,63 - 3,04 \times 10^7$
Debljina dijafragme na TLC (mm)				
Desna strana	-0,21	0,95	0,81	0,001 - 445,9
Lijeva strana	1,69	0,55	5,41	0,02 - 1279,1
Frakcija zadebljanja dijafragme				
Desna strana	-2,19	0,16	0,11	0,005 - 2,38
Lijeva strana	-2,38	0,13	0,09	0,004 - 1,93

$\beta$  – regresijski koeficijent; ACA - anti-centromerna protutijela, TSH - tiroidni stimulirajući hormon, HRCT - kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije, FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet, TLC - totalni plućni kapacitet

## Multivarijatna logistička regresijska analiza za smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju

Model koji čini jedan značajan prediktor u cijelosti je statistički značajan ( $\chi^2 = 8,16$ ,  $P = 0,004$ ) i u cjelini objašnjava između 40 % (po Cox & Snell) do 56 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti smanjene pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju i točno klasificira 88 % slučajeva. Zaključno, u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju multivarijatna regresijska analiza je pokazala da je neovisni čimbenik koji predviđa smanjenu pokretljivost bila iregularna pleura na UZV prsnoga koša (OR = 40,0, 95 % CI = 1,98 - 807,1) (tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Predviđanje vjerojatnosti smanjene pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju – multivarijatna regresijska analiza

Multivarijatna logistička regresijska analiza	$\beta$	$P$ vrijednost	OR	95% CI
Iregularna pleura na UZV prsnoga koša	3,69	<b>0,02</b>	40,0	1,98 - 807,1
Konstanta	-2,3	<b>0,03</b>	0,10	

$\beta$  – regresijski koeficijent, UZV - ultrazvuk

## Korelacije pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju s ostalim analiziranim kliničkim parametrima

Vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju bile su u negativnoj korelaciji s težinom SSc-ILD-a ( $p < 0,001$ ,  $Rho = -0,414$ , Spearmanov koeficijent korelacije), opsežnosti plućnih lezija ( $p < 0,001$ ,  $Rho = -0,397$ ), ukupnim Warrickovim skorom ( $p = 0,02$ ,  $Rho = -0,339$ ) te promjerima jednjaka na lokacijama 1 i 2 na HRCT-u toraksa (tablica 5.18.).

VA i FVC bili su u pozitivnoj korelaciji s pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju.

Tablica 5.18. Korelacije promatranih ultrazvučnih parametara dijafragmalne funkcije s nalazima plućne funkcije, Warrickovog skora te promjera jednjaka na HRCT-u toraksa

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P-vrijednost)								
	Alveolarni volumen	DLCO	FVC	Warrick skor težine lezija	Warrick Skor opsežnosti	Ukupni Warrick skor	Promjer jednjaka 1 (mm)	Promjer jednjaka 2 (mm)	Promjer jednjaka 3 (mm)
Pokretljivost									
dijafragme pri dubokom disanju	<b>0,501</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,273 (0,05)	<b>0,313</b> <b>(0,03)</b>	<b>-0,414</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>-0,397</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>-0,339</b> <b>(0,02)</b>	<b>-0,368</b> <b>(0,01)</b>	<b>-0,366</b> <b>(0,01)</b>	-0,182 (0,21)
Pokretljivost									
dijafragme pri plitkom disanju	0,193 (0,19)	0,078 (0,59)	-0,099 (0,50)	<b>-0,309</b> <b>(0,03)</b>	-0,192 (0,18)	<b>-0,342</b> <b>(0,01)</b>	-0,177 (0,22)	-0,044 (0,76)	-0,021 (0,88)
Frakcija									
zadebljanja dijafragme (desna strana)	-0,046 (0,76)	<b>0,313</b> <b>(0,03)</b>	-0,001 (0,99)	-0,209 (0,15)	-0,192 (0,18)	-0,157 (0,28)	-0,144 (0,32)	<b>-0,321</b> <b>(0,02)</b>	-0,247 (0,09)
Frakcija									
zadebljanja dijafragme (lijeva strana)	-0,139 (0,35)	0,142 (0,33)	-0,016 (0,91)	-0,196 (0,17)	-0,199 (0,16)	-0,149 (0,30)	-0,217 (0,13)	<b>-0,29</b> <b>(0,04)</b>	-0,236 (0,10)
Debljina dijafragme (lijeva strana)									
FRC	-0,004 (0,98)	<b>-0,294</b> <b>(0,04)</b>	0,015 (0,92)	0,244 (0,09)	0,215 (0,13)	0,192 (0,18)	0,244 (0,09)	<b>0,412</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>0,299</b> <b>(0,04)</b>
TLC	0,065 (0,66)	-0,04 (0,78)	0,074 (0,61)	0,031 (0,83)	-0,01 (0,94)	-0,009 (0,95)	0,093 (0,52)	0,154 (0,29)	0,058 (0,69)
Debljina dijafragme (desna strana)									
FRC	0,154 (0,30)	-0,074 (0,61)	0,26 (0,07)	0,228 (0,11)	<b>0,308</b> <b>(0,03)</b>	0,23 (0,11)	0,242 (0,09)	<b>0,34</b> <b>(0,02)</b>	0,276 (0,05)
TLC	0,09 (0,55)	0,011 (0,94)	<b>0,285</b> <b>(0,04)</b>	0,164 (0,25)	0,219 (0,13)	0,155 (0,28)	0,087 (0,55)	0,214 (0,14)	0,12 (0,41)

DLCO - difuzijski kapacitet pluća za CO, FVC - forsirani vitalni kapacitet, FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet, TLC - totalni plućni kapacitet

Vrijednosti pokretljivosti dijafragme su bile u negativnoj korelaciji s zadebljanjem kože procijenjenim mRSS-om ( $p = 0,004$ ,  $Rho = -0,299$ ), vrijednostima mMRC skale ( $p = 0,004$ ,  $Rho = -0,286$ ), pozitivnim anti-Sc1-70 protutijelima ( $p = 0,003$ ,  $Rho = -0,305$ ) te u pozitivnoj korelaciji s ACA ( $p = 0,02$ ,  $Rho = 0,339$ ) (tablica 5.19.).

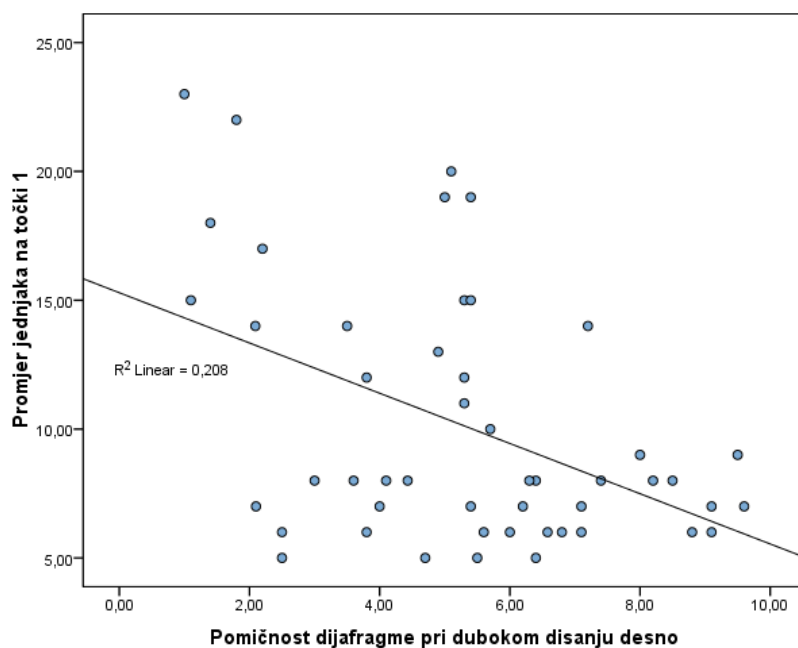


Tablica 5.19. Korelacije promatranih ultrazvučnih parametara dijafragmalne funkcije s ostalim analiziranim varijablama

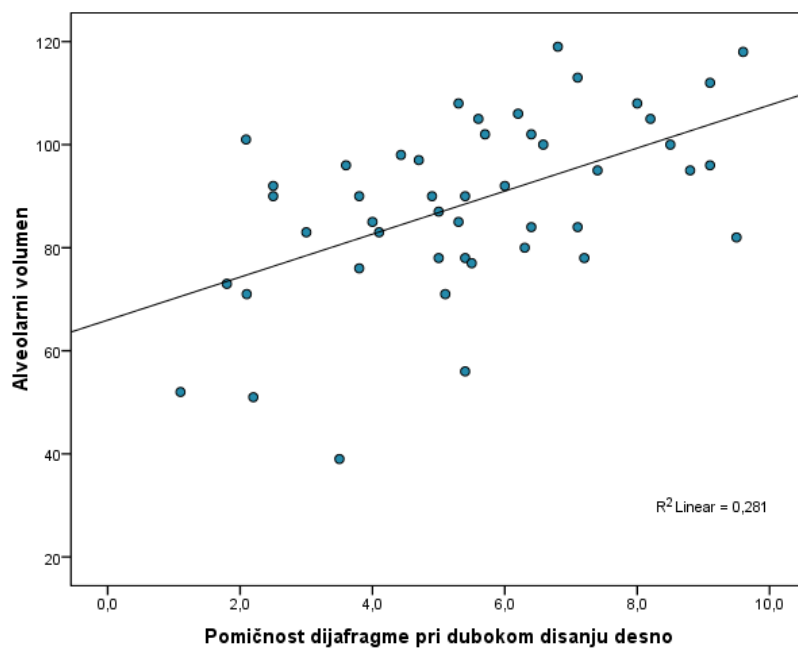
	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P-vrijednost)							
	BMI	mRSS	mMRC skala	Anti -Scl -70 *	Gastrozoeofagealni simptomi*	Trajanje bolesti	TSH	ACA*
Pokretljivost								
dijafragme pri dubokom disanju	0,129 (0,37)	<b>-0,299</b> <b>(0,04)</b>	<b>-0,286</b> <b>(0,04)</b>	<b>-0,305</b> <b>(0,03)</b>	-0,173 (0,23)	-0,189 (0,19)	0,203 (0,17)	<b>0,339</b> <b>(0,02)</b>
Pokretljivost								
dijafragme pri plitkom disanju	-0,085 (0,56)	-0,120 (0,41)	-0,142 (0,33)	-0,283 (0,05)	-0,005 (0,97)	-0,155 (0,28)	-0,173 (0,24)	-0,007 (0,96)
Frakcija								
zadebljanja dijafragme (desna strana)	0,211 (0,14)	-0,222 (0,12)	-0,22 (0,13)	0,156 (0,28)	0,125 (0,39)	0,073 (0,61)	-0,111 (0,45)	0,191 (0,18)
Frakcija								
zadebljanja dijafragme (lijeva strana)	<b>0,288</b> <b>(0,04)</b>	-0,112 (0,44)	-0,073 (0,62)	0,132 (0,36)	0,104 (0,47)	0,023 (0,87)	-0,026 (0,86)	-0,012 (0,93)
Debljina dijafragme (lijeva strana)								
pri FRC	0,205 (0,15)	0,033 (0,82)	-0,060 (0,68)	-0,051 (0,72)	-0,071 (0,63)	0,033 (0,82)	0,124 (0,40)	0,080 (0,58)
pri TLC	0,043 (0,77)	0,164 (0,26)	0,188 (0,19)	-0,123 (0,40)	-0,140 (0,33)	-0,024 (0,87)	0,156 (0,29)	-0,120 (0,41)
Debljina dijafragme (desna strana)								
pri FRC	0,200 (0,16)	0,134 (0,35)	0,083 (0,56)	-0,250 (0,08)	-0,090 (0,53)	0,009 (0,95)	-0,054 (0,72)	0,027 (0,85)
pri TLC	0,049 (0,74)	0,137 (0,34)	0,100 (0,49)	-0,200 (0,16)	-0,102 (0,48)	-0,008 (0,95)	0,019 (0,90)	-0,023 (0,87)

\* Point-biserial koeficijent korelacije, BMI - indeks tjelesne mase, mRSS - modificirani Rodnanov kožni test, mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća, TSH - tiroidni stimulirajući hormon, ACA - anti-centromerna protutijela, FRC - forsirani vitalni kapacitet, TLC - totalni plućni kapacitet

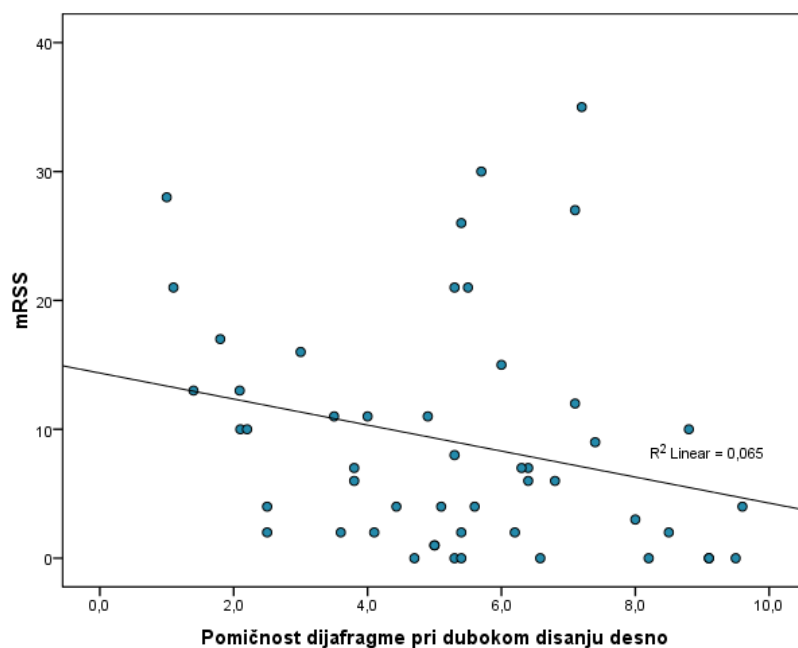
U nastavku su prikazane slike korelacija pomičnosti dijafragme pri dubokom disanju u odnosu na promatrane varijable.



Slika 5.17. Prikaz negativne korelacije pomičnosti dijafragme pri dubokom disanju i promjera jednjaka na HRCT-u na lokaciji 1



Slika 5.18. Prikaz pozitivne korelacije pomičnosti dijafragme pri dubokom disanju i VA



Slika 5.19. Prikaz negativne korelacije pomičnosti dijafragme pri dubokom disanju i mRSS-a

#### 5.8. Analiza kliničkih parametara u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri normalnom disanju

Analizirani su klinički parametri bolesnika sa smanjenim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri normalnom disanju. Referentne vrijednosti određene su prema Boussugesu i sur. na 200 zdravih ispitanika (68).

Bolesnici sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri normalnom (plitkom) disanju imali su niže vrijednosti VA (Mann-Whitney U test,  $p = 0,034$ ), nižu tjelesnu visinu (Mann-Whitney U test,  $p = 0,019$ ), viši mRSS (Mann-Whitney U test,  $p = 0,005$ ) i vrijednosti mMRC skale (Mann-Whitney U test,  $p = 0,02$ ).

Komorbidity (arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, šećerna bolest, hipotireoza, gastroezofagealni simptomi), terapija IPP-om, pušački status i glukokortikoidna terapija nisu bili povezani s disfunkcijom dijafragme pri normalnom disanju (tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Razlike u promatranim vrijednostima u odnosu na pokretljivost dijafragme pri normalnom (plitkom) disanju mjenom ultrazvukom

Opće karakteristike pacijenata	Smanjena pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (6)	Uredna pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (44)	P vrijednost
Dob (godine)	69 (55 - 77)	63 (52 - 68)	0,31*
Trajanje bolesti	8 (5 - 13)	10 (5-20)	0,36*
Opseg struka (cm)	78 (72,3 - 91,5)	92 (81-101)	0,11
Tjelesna težina (kg)	61 (52,7 - 71,75)	70 (60,8 - 84)	0,143
Tjelesna visina (cm)	158 (154,2 - 164)	165 (160 - 170,8)	<b>0,019*</b>
BMI	24,57 (21,8 - 26,68)	25,55 (23,2 - 29,1)	0,49
mRSS	13 (7,5 - 22,75)	6 (2 - 11,75)	<b>0,005*</b>
mMRC	1 (0 - 4)	1 (0 - 2)	<b>0,02*</b>
SE	24 (14,5 - 39)	14 (9,5 - 29)	0,148*
CRP (mg/L)	7 (1 - 20)	2,6 (0,97 - 4,4)	0,319*
TSH (mU/L)	3,73 (2,7 - 4)	2,32 (1,7 - 3,4)	0,133*
ANA	6 (100)	43 (97,7)	< 0,99 <sup>†</sup>
Anti-Scl-70 protutijela	3 (50)	15 (34)	0,65 <sup>†</sup>
ACA	1 (16,7)	15 (34)	0,65 <sup>†</sup>
Terapija glukokortikoidima			
Trenutno	5 (83,3)	21 (47,7)	0,192 <sup>†</sup>
Nikada	1 (16,7)	18 (41)	0,39 <sup>†</sup>

\*Mann-Whitney U test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test, BMI - indeks tjelesne mase, mRSS - modificirani Rodnanov kožni test, mMRC - modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća, SE - sedimentacija eritrocita, CRP - C-reaktivni peptid, TSH - tiroidni stimulirajući hormon, ANA - antinuklearna antitijela, ACA - anti-centromerna protutijela

VA bio je značajno niži u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću dijafragme u normalnom/plitkom disanju (tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Razlike u promatranim vrijednostima plućne funkcije u odnosu na pokretljivost dijafragme pri normalnom (plitkom) disanju

Testovi plućne funkcije	Smanjena pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (6)	Uredna pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (44)	<i>P</i> *
FVC (%)	97,5 (44 - 114)	98,5 (84 - 109)	0,87*
FEV1 (%)	93 (43 - 105)	91 (82 - 103)	0,76*
FEV1/FVC	0,79 (0,78 - 0,89)	0,79 (0,74 - 0,8)	0,14*
MMEF (%)	51,5 (38 - 94,5)	70 (55 - 91)	0,31*
VA (%)	71 (51 - 91)	92 (82 - 102)	<b>0,034*</b>
KCO (%)	69 (59 - 91)	81 (68 - 91)	0,53*

\*Mann-Whitney U test; FVC - forsirani vitalni kapacitet, FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, MMEF - engl. maximal mid-expiratory flow, VA - alveolarni volumen, KCO - koeficijent prijenosa ugljičnog monoksida

Bolesnici sa smanjenim vrijednostima pomičnosti dijafragme pri normalnom disanju imali su također smanjene vrijednosti pomičnosti pri dubokom disanju ( $p=0,005$ ) (tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Razlike u promatranim vrijednostima ultrazvučnih parametara u odnosu na pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju mjenom ultrazvukom

Ultrazvučna analiza pokretljivosti dijafragme	Smanjena pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (6)	Uredna pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju N (44)	<i>P</i> *
Pomičnost dijafragme pri dubokom disanju	2,1 (1,08 - 3,90)	5,4 (4,18 - 7,1)	<b>0,005*</b>

\*Mann-Whitney U test, vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom

Pacijenti sa smanjenom vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri normalnom disanju imali su više vrijednosti ukupnog Warrickovog skora (medijan vrijednosti 12) u odnosu na pacijente s urednim vrijednostima pokretljivosti dijafragme (medijan vrijednosti 7,5), no nije utvrđena statistička značajnost ovim testom (tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Razlike u promatranim vrijednostima Warrickovog skora intersticijske bolesti pluća i dijametra jednjaka na tri lokacije na HRCT-u toraksa u odnosu na pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju mjenom ultrazvukom

Warrickov skor intersticijske bolesti pluća i dijametar jednjaka na tri lokacije	Smanjena pokretljivost	Uredna pokretljivost	<i>P</i> *
	dijafragme pri normalnom disanju N (6)	dijafragme pri normalnom disanju N (44)	
Warrickov skor težine lezija	6 (4,75 - 8,25)	4 (2,2 - 6)	0,05
Warrickov skor opsežnosti lezija	6 (3,5 - 8,25)	4 (1 - 6,75)	0,25
Ukupni Warrickov skor	12 (7,75 - 16,5)	7,5 (5 - 12)	0,12
Promjer jednjaka na lokaciji 1 (mm)	8 (6,5 - 19)	8 (6 - 13)	0,58
Promjer jednjaka na lokaciji 2 (mm)	12 (6,5 - 23)	11 (8 - 19)	0,92
Promjer jednjaka na lokaciji 3 (mm)	14 (9 - 34,5)	16 (11 - 21)	0,72

\*Mann-Whitney U test, vrijednosti su prikazane kao medijani s interkvartilnim rasponom

Za smanjenu pokretljivost dijafragme pri normalnom disanju ROC analizom su identificirane „cut-off” vrijednosti za alveolarni volumen, tjelesnu visinu, skor težine plućnih lezija i ukupni Warrickov skor kako bi se moglo utvrditi koje vrijednosti varijabli najbolje razlučuju uspoređene skupine (tablica 5.24.).

Tablica 5.24. Vrijednosti ROC analize s obzirom na smanjenu pomičnost dijafragme pri normalnom disanju

Čimbenik	AUC	95 % CI	osjetljivost	specifičnost	Cut- off	Youden indeks	<i>P</i> *
VA (%)	0,783	0,639 - 0,890	60,0	92,9	≤ 71	0,528	<b>0,02</b>
Visina	0,792	0,653 - 0,894	100	61,4	≤ 164	0,613	<b>&lt; 0,001</b>
Skor težine plućnih lezija	0,746	0,603 - 0,859	83,3	61,4	> 4	0,447	<b>0,002</b>
Ukupni Warrickov skor	0,701	0,555 - 0,822	100	45,5	> 6	0,455	<b>0,02</b>

VA - alveolarni volumen

## 5.9. Korelacije promjera jednjaka na HRCT-u toraksa s ostalim varijablama

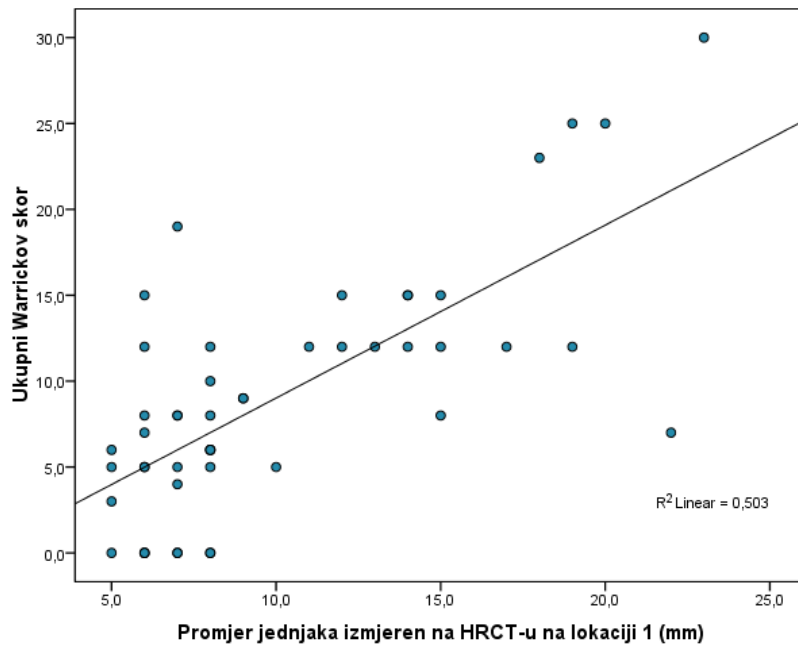
Prema rezultatima istraživanja dijometri jednjaka na HRCT-u toraksa u negativnoj su korelaciji s rezultatima testova plućne funkcije te u pozitivnoj korelaciji s Warrickovim skorom i vrijednostima mMRC skale dispneje i mRSS-om (tablica 5.25.).

Tablica 5.25. Korelacija promatranih varijabli s obzirom na dijametar jednjaka (Spearmanov koeficijent korelacije Rho)

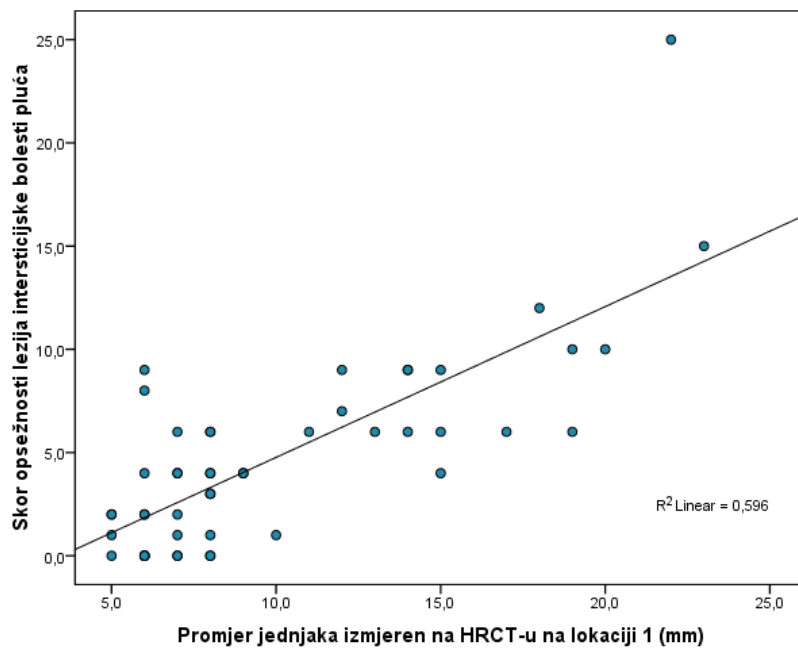
		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P-vrijednost)									
		VA	DLCO	KCO	FVC	FEV1	Warrick skor težine lezija	Warrick skor opsežnosti	Ukupni Warrick skor	mMRC	mRSS
Promjer											
jednjaka na		<b>-0,393</b>	<b>-0,479</b>	-0,234	<b>-0,417</b>	<b>-0,370</b>	<b>0,703</b>	<b>0,688</b>	<b>0,639</b>	<b>0,419</b>	0,195
HRCT-u na		<b>(0,008)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	(0,118)	<b>(0,003)</b>	<b>(0,01)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,01)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(0,003)</b>	(0,184)
lokaciji 1											
Promjer											
jednjaka na		<b>-0,337</b>	<b>-0,576</b>	<b>-0,419</b>	<b>-0,391</b>	<b>-0,384</b>	<b>0,653</b>	<b>0,616</b>	<b>0,576</b>	<b>0,493</b>	<b>0,346</b>
HRCT-u na		<b>(0,012)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(0,005)</b>	<b>(0,006)</b>	<b>(0,007)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(0,016)</b>
lokaciji 2											
Promjer											
jednjaka na		<b>-0,314</b>	<b>-0,589</b>	<b>-0,380</b>	<b>-0,371</b>	<b>-0,372</b>	<b>0,601</b>	<b>0,638</b>	<b>0,620</b>	<b>0,432</b>	0,275
HRCT-u na		<b>(0,038)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(0,009)</b>	<b>(0,009)</b>	<b>(0,009)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(&lt;0,001)</b>	<b>(0,002)</b>	(0,059)
lokaciji 3											

VA - alveolarni volumen, DLCO - difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid, KCO - koeficijent prijenosa ugljičnog monoksida, FVC - forsirani vitalni kapacitet, FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, HRCT - kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

U nastavku su prikazane korelacije promjera jednjaka na tri lokacije izmjerene na HRCT-u toraksa s radiološkim parametrima SSc-ILD-a.

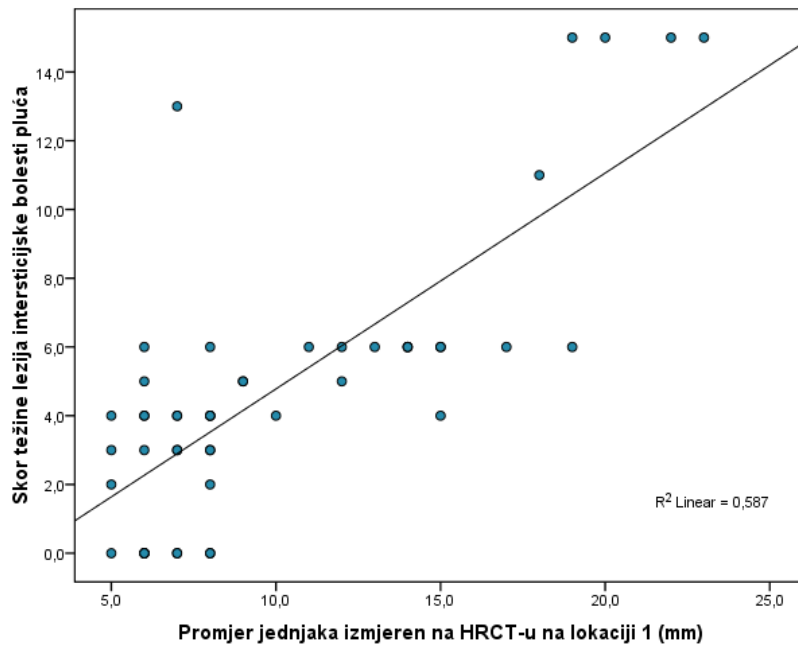


Slika 5.20. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 1 i ukupnog Warrickovog skora

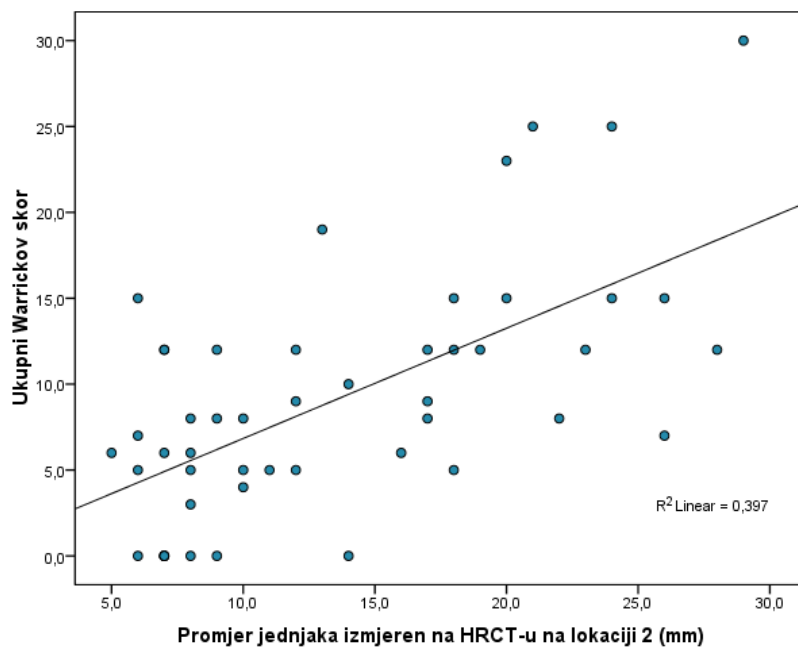


Slika 5.21. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 1 i skora opsežnosti lezija intersticijske bolesti pluća

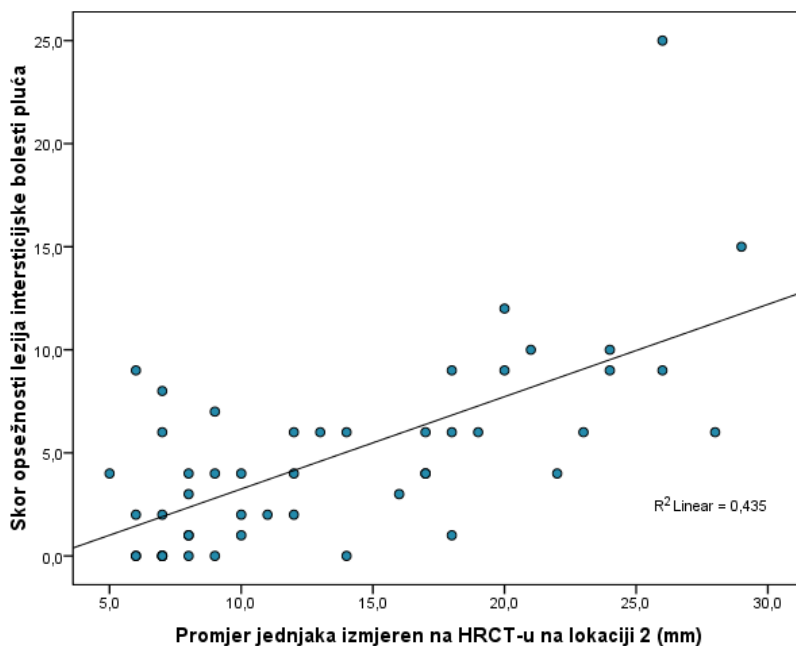




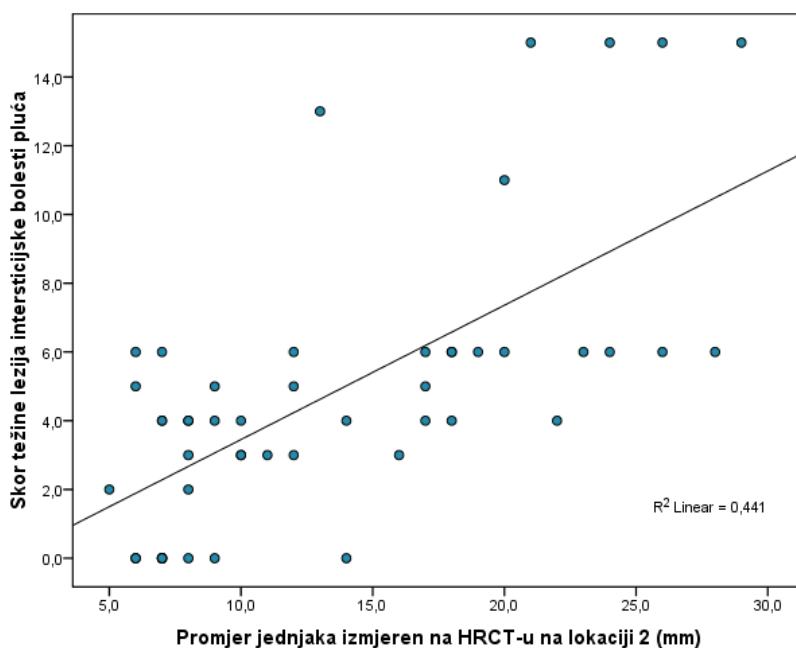
Slika 5.22. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjenog na HRCT-u na lokaciji 1 i skora težine lezija intersticijske bolesti pluća



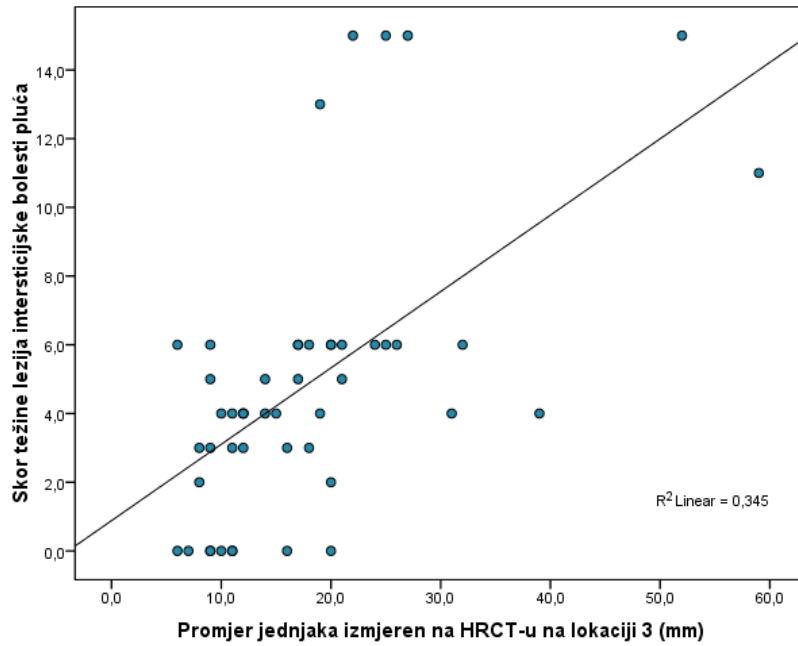
Slika 5.23. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjenog na HRCT-u na lokaciji 2 i ukupnog Warrickovog skora



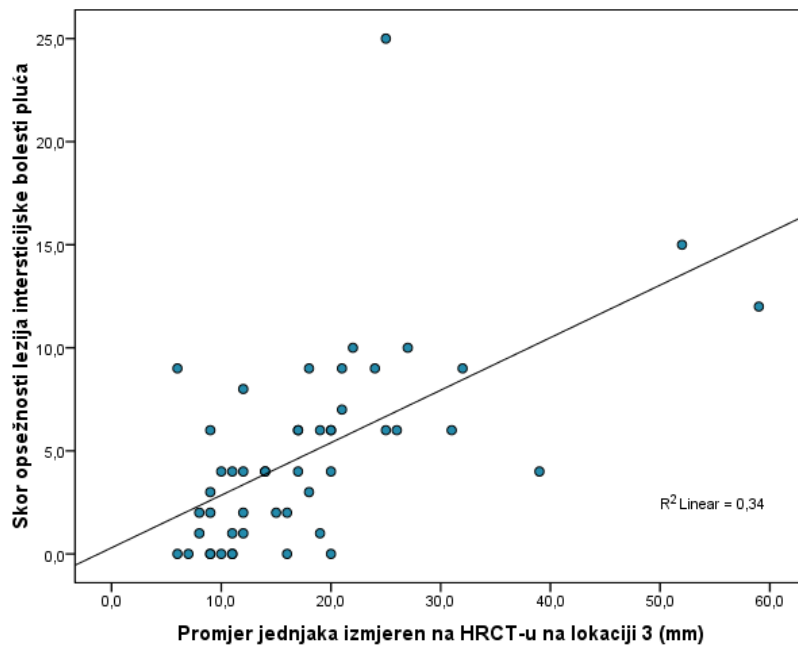
Slika 5.24. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 2 i skora opsežnosti lezija intersticijske bolesti pluća



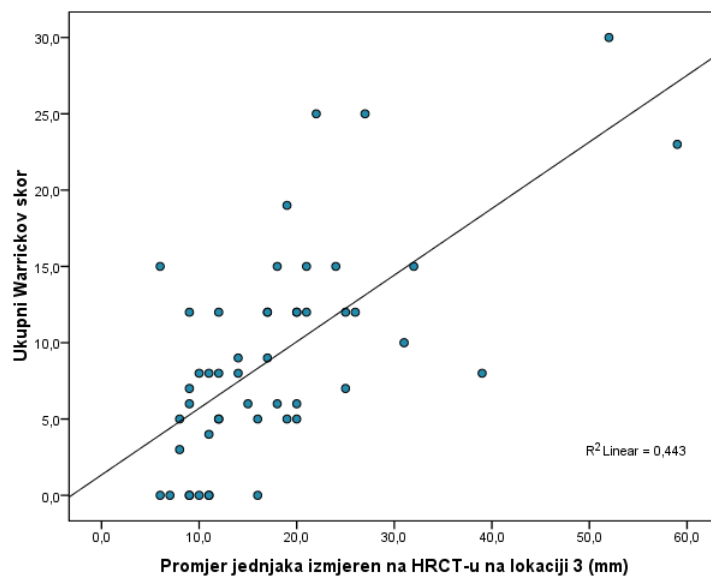
Slika 5.25. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 2 i skora težine lezija intersticijske bolesti pluća



Slika 5.26. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 3 i skora težine lezija intersticijske bolesti pluća



Slika 5.27. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 3 i skora opsežnosti lezija intersticijske bolesti pluća



Slika 5.28. Prikaz pozitivne korelacije promjera jednjaka izmjerenog na HRCT-u na lokaciji 3 i ukupnog Warrickovog skora

## 6. RASPRAVA

Rezultati ovog multicentričnog presječnog istraživanja pokazuju da bolesnici sa SSc-ILD-om imaju manju pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju odnosu na bolesnike bez ILD-a. Nije uočena statistički značajna razlika u pokretljivosti dijafragme između dvije skupine pri normalnom odnosno plitkom disanju. Rezultati ove disertacije odgovaraju ranijim istraživanjima pokretljivosti dijafragme u bolesnika s fibrozirajućim intersticijskim plućnim bolestima, no s različitim etiologijama bolesti pluća (poput hipersenzitivnog pneumonitisa, idiopatske plućne fibroze, sarkoidoze, itd.). Ovo je prvo istraživanje prema dosadašnjoj literaturi u kojemu je rađena ultrazvučna evaluacija pokretljivosti te debljine i DTF dijafragme u bolesnika sa SSc.

Prema rezultatima istraživanja bolesnici sa SSc-om imaju manju pokretljivost dijafragme u odnosu na zdravu populaciju. Čak 20 % svih pacijenata imalo je manju pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju i 12 % pri normalnom/plitkom disanju u odnosu na referentne vrijednosti utvrđene prema Boussugesu i sur. na 200 zdravih ispitanika (70). Zbog nepristupačnosti dijagnostičkih pretraga u svakodnevnoj kliničkoj praksi disfunkcija dijafragme često je poddijagnosticirana te točni podaci o njezinoj prevalenciji u pacijenata koji boluju od pojedinih bolesti vezivnog tkiva nisu poznati. Poznato je da bolesnici koji boluju od polimiozitisa/dermatomiozitisa mogu imati disfunkciju dijafragme s posljedičnim respiratornim zatajenjem (98, 99), a u pacijenata sa SLE je poznat sindrom „stisnutih pluća“, stoga su preklapajuće bolesti vezivnog tkiva bile isključujući kriterij u ovom istraživanju (100). Svi pacijenti su imali uredne vrijednosti kreatin kinaze te nisu imali znakova akutnog miozitisa.

U ovom istraživanju snižene vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju imali su samo bolesnici sa SSc-ILD-om, njih 10 (33 %). Također, niže vrijednosti od donje granice normalnih pri plitkom/normalnom disanju imali su bolesnici sa SSc-ILD-om, njih 6 (odnosno 20 % bolesnika). Navedene promjene u pokretljivosti dijafragme mogu biti posljedica povećanog otpora pluća uslijed intersticijskih plućnih promjena, nekretanja, hipoksije te sistemske upale, odnosno sveukupne težine bolesti.

Rezultati istraživanja pokazuju da pacijenti sa smanjenim vrijednostima pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju imaju i značajno šire promjere jednjaka na dvije od tri

izmjerene lokacije na HRCT-u toraksa (iznad aortalnog luka te između desne donje plućne vene i aortalnog luka).

U ovom istraživanju nije utvrđena povezanost između gastroezofagealnih simptoma s DTF, pokretljivosti niti debljinom dijafragme. Bivarijatnom regresijskom analizom utvrđeno je da je smanjena pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju povezana s promjerima jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,23), lokaciji 2 (OR = 1,15) i lokaciji 3 na HRCT-u (OR = 1,07).

U budućim istraživanjima na većem broju ispitanika bilo bi značajno ispitati povezanost DTF-a i pokretljivosti dijafragme s nalazima invazivne endoskopske obrade i pH-metrije.

Bolesnici koji imaju smanjenu pokretljivost dijafragme su imali više vrijednosti mMRC skale dispneje. Poznato je da disfunkcija dijafragme može dodatno pridonijeti pogoršanju respiratornih simptoma, osobito ako pacijent već boluje od SSc-ILD-a, kronične dekonicioniranosti i drugih komorbiditeta poput srčanog popuštanja i plućne hipertenzije. Selektirani bolesnici upućeni na plućnu rehabilitaciju čiji su sastavni dio vježbe za jačanje inspiratorne muskulature, potencijalno će imati veću kvalitetu života, no potrebna su daljnja prospektivna randomizirana istraživanja kako bi se utvrdio eventualni potencijalni klinički benefit za bolesnike (101–103).

Istraživanja funkcije dijafragme i ILD-a rijetka su. Kako je ranije navedeno, u istraživanju na manjem broju bolesnika procijenjeno je kako bolesnici s ILD različite etiologije bolesti pluća imaju nižu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju. U istraživanju Santane i sur. iz 2016. g. zdravi ispitanici (16 ispitanika) uspoređeni su s pacijentima s ILD-om (40 pacijenata). Rezultati su pokazali da je pokretljivost dijafragme značajno manja u bolesnika s ILD-om tijekom dubokog disanja, ali nije bilo statistički značajne razlike pri plitkom disanju. U tome istraživanju pacijenti su također imali nižu DTF, prvenstveno zbog manje debljine dijafragme pri TLC, iako su imali veću debljinu dijafragme pri FRC. Pacijenti sa SSc-om u ovoj disertaciji imali su niže vrijednosti DTF: medijan 0,48 (IQR 0,33 - 0,67) odnosno 48 %, dok su, primjerice, vrijednosti DTF zdrave kontrole u istraživanju Santane i sur. bile  $1,31 \pm 55$  (78). Diјаfragmalna kontraktilnost može biti oslabljena u pacijenata sa SSc-om zbog nekretanja, sistemske upale, oksidativnog stresa, plućne bolesti itd. Također treba uzeti u obzir da je medijan dobi ispitivanih bolesnika bio 63 godine.

Ovo je prvo istraživanje u kojemu je ispitivana pokretljivost, debljina dijafragme i DTF u bolesnika isključivo sa SSc-ILD-om.

Naši rezultati pokazali su da je veći broj pacijenata sa SSc-om imao disfunkciju dijafragme pri dubokom i manji dio pri normalnom (plitkom) disanju. Medijan vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju za pacijente sa SSc-ILD-om iznosio je 5,05 cm (IQR 2,43 - 6,71), a za pacijente bez ILD-a 5,85 cm (IQR 4,5 - 7,03). Medijan vrijednosti pokretljivosti dijafragme u normalnom disanju za pacijente sa SSc-ILD-om iznosio je 1,8 cm (IQR 1,5 - 2,5) a za pacijente bez ILD-a 1,45 cm (IQR 0,9 - 1,92). U istraživanju od Milesi i sur. u pacijenata sa IPF-om, amplituda kraniokaudalne pokretljivosti pri plitkom disanju bila je značajno povećana u usporedbi s kontrolnom skupinom (104). Potencijalni uzrok navedenom mogla bi biti potreba za većim mišićnim radom što pak može dovesti do smanjenja rezervne snage i bržeg nastanka dispneje. Rezultati tog istraživanja također su potvrdili smanjenu pokretljivost dijafragme u pacijenata s IPF-om pri dubokom disanju, što je u skladu s ranijim istraživanjima funkcije dijafragme u navedenoj skupini bolesnika (105, 106). U istraživanju od Boccatonde i sur. na pacijentima s IPF-om srednje vrijednosti pokretljivosti dijafragme pri dubokom disanju bile su  $3.7 \pm 1.1$  cm te  $1.7 \pm 0.7$  cm pri plitkom disanju. Navedene vrijednosti su niže nego rezultati pokretljivosti u SSc-ILD skupini u ovom istraživanju moguće uslijed teže plućne bolesti, odnosno značajnih fibroznih promjena.

Prema Kantarci i sur., indeks tjelesne mase  $< 18,5$  i veći od 40 bio je povezan sa statistički značajno nižom pokretljivošću dijafragme u zdravih ispitanika (74), zbog čega u ovo istraživanje nisu uključeni bolesnici s tim karakteristikama, što treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata, a od svih izmjerenih antropometrijskih parametara samo je tjelesna visina utjecala na pokretljivost dijafragme.

Prema istraživanju Boon i sur. na 150 zdravih ispitanika, dob, spol, habitus i pušenje imali su minimalni utjecaj na zadebljanje dijafragme u inspriju (75). Prema rezultatima ovog istraživanja, pušački status, spol, dob, opseg struka i prsišta te glukokortikoidna terapija nisu utjecali na pokretljivost dijafragme.

Rezultati istraživanja nisu pokazali značajnu povezanost između SSc-ILD-a te DTF i debljine dijafragme tijekom respiratornog ciklusa. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi uključivala i kontrolnu skupinu zdravih ispitanika koji bi odgovarali bolesnicima po spolu i dobi s obzirom

da dosad nema dogovora stručnjaka vezanog uz referentne vrijednosti DTF, čime bi se mogli adekvatnije uspoređivati rezultati ultrazvučnih istraživanja.

U ranijim istraživanjima nekoliko je poremećaja identificirano uzrokom disfunkcije dijafragme poput neuromuskularnih bolesti, moždanog udara s hemiplegijom, dugotrajne mehaničke ventilacije, oštećenja N. phrenicusa, atrofije zbog neuporabe mišića, uzimanje glukokortikoida, infektivna ili upalna stanja, hiperinflacija pluća itd. (44, 71, 107, 108, 109).

Pri evaluaciji dispneje potrebno je u uzeti u obzir i ostale potencijalne uzroke otežanog disanja osim bolesti pluća, poput plućne hipertenzije, srčanog popuštanja, plućne embolije, upale pluća te disfunkcije dijafragme.

S obzirom na učestalost ILD-a i gastroezofagealnih poremećaja u bolesnika sa SSc te se dvije bolesti sve više povezuju. U ovom istraživanju bolesnici sa SSc-ILD-om imali su značajno veće promjere jednjaka na HRCT-u toraksa i više gastroezofagealnih simptoma. Širi promjeri jednjaka bili su povezani sa sniženom plućnom funkcijom i radiološki težom plućnom bolesti, što upućuje na potencijalnu korisnu primjenu mjerenja promjera jednjaka pri procjeni rizika za težu SSc-ILD kao posljedice gastroezofagealnih manifestacija bolesti uz potvrdu konvencionalnim endoskopskim metodama. Multivarijatna logistička regresijska analiza pokazala je da je neovisni čimbenik koji predviđa SSc-ILD bio promjer jednjaka na lokaciji 1 mjeren na HRCT-u toraksa (iznad aortalnog luka).

Gastroezofagealni simptomi (žgaravica, regurgitacija želučane kiseline, disfagija i/ili epigastrična bol) bili su prisutni u 41 (82 %) svih pacijenata. Čak 28 pacijenata (93 %) je imalo gastroezofagealne simptome u SSc-ILD skupini. Ukupno 44 (88 %) bolesnika bilo je na terapiji IPP-om. S obzirom na navedeno, preporuča se redovno praćenje simptoma i pravovremena terapija s IPP-om.

Prema Ibrahimu i sur., u istraživanju na 30 pacijenata sa SSc-om uočene su značajne negativne korelacije između skora proširenosti, skora težine bolesti pluća i ukupnog Warrickovog skora s testovima plućne funkcije (110). Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima ovog istraživanja, no u istraživanju Ibrahima i sur. nisu dodatno mjereni promjeri jednjaka na HRCT-u toraksa. Prethodne studije pokazale su da su više razine pepsina prisutne u tekućini bronhoalveolarnog lavata u bolesnika s gastroezofagealnim refluksum i obliterativnim bronhiolitisom nakon



transplantacije pluća što implicira da refluks želučane kiseline može uzrokovati plućnu leziju (111). Brojne druge studije ukazuju da gastroezofagealni refluks želučane kiseline može dovesti do egzacerbacija ili razvoja nekih kroničnih plućnih bolesti poput astme i IPF-a (54, 112, 113).

Prema rezultatima od Savarino i sur., bolesnici sa SSc-ILD su imali teži refluks želučane kiseline procijenjen većim brojem epizoda refluksa i razine dosezanja kiseline do proksimalnog jednjaka (41). Simptomi gastroezofagealnog refluksa su značajni prediktori pada FVC-a u bolesnika sa SSc-ILD (114).

Prema rezultatima istraživanja, bolesnici sa širim promjerima jednjaka imaju viši Warrickov skor, više rezultate mMRC skale dispneje i niže rezultate testova plućne funkcije. Navedeni rezultati odgovaraju istraživanju Richardsona i sur. provedenom na 270 bolesnika, u kojem su autori primijenili drugačiji CT bodovni sustav te rezultatima od Salaffi i sur., dok u studiji koju su proveli Pandey i sur., dilatacija jednjaka nije imala utjecaj na SSc-ILD (10, 42, 115).

U ovom istraživanju prema rezultatima bivarijatne regresijske analize SSc-ILD je bila povezana s gastroezofagealnim simptomima, širim promjerima jednjaka na lokaciji 1 (OR = 1,76), lokaciji 2 (OR = 1,27) i lokaciji 3 (OR = 1,19) na HRCT-u.

Rano otkrivanje ILD-a na HRCT-u toraksa važno je za prevenciju razvoja težih oblika plućnih bolesti. Međutim, potrebna su daljnja prospektivna istraživanja na većem broju sudionika kako bi se potvrdio značaj mjerenja dilatacije jednjaka na HRCT-u u pacijenata sa SSc-ILD-om.

Prema istraživanju Junga i sur., u bolesnika sa SSc-ILD-om trajanje bolesti bilo je duže u odnosu na pacijente bez ILD-a. Bolesnici sa SSc-ILD-om imali su češće pozitivni titar anti-Scl-70 protutijela te rjeđe pozitivna ACA, a incidencija plućne hipertenzije bila je značajno viša nego u pacijenata bez SSc-ILD-a (116). Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima ovoga istraživanja. Anti-Scl-70 protutijela bila su pozitivna u 47 % pacijenata sa SSc-ILD-om, a ACA u 50 % pacijenata bez ILD-a.

Vrijednosti TSH nisu utjecale na dijafragmalnu funkciju, no svi pacijenti sa hipotireozom, njih 8 (16 %), bili su dobro regulirani nadomjesnom terapijom te su vrijednosti TSH bile unutar referentnih vrijednosti. Poremećaj rada štitnjače može imati utjecaj na dijafragmalnu funkciju no uz adekvatnu nadomjesnu terapiju dolazi do regresije dijafragmalne disfunkcije.

Iako se kronično uzimanje glukokortikoidne terapije može povezati s atrofijom skeletnih mišića, u ovom istraživanju nije utvrđeno da su pacijenti na glukokortikoidnoj terapiji imali oslabljenu funkciju dijafragme u odnosu na pacijente koji nisu uzimali glukokortikoide. Naime, pacijenti na glukokortikoidnoj terapiji uzimali su niske doze prednizona (poput Decortina u dozi od 5 mg). Potrebna su daljnja prospektivna randomizirana istraživanja dijafragmalne funkcije u pacijenata koji uzimaju glukokortikoidnu terapiju u višoj dozi kako bi se procijenio potencijalni utjecaj na pokretljivost dijafragme, debljinu ili DTF.

Prema istraživanju od Pinal-Fernandez i sur., ultrazvukom utvrđena iregularnost pleure u pacijenata sa SSc i antisintetaza sindromom ima visoki dijagnostički značaj za identificiranje ILD-a te korelira s testovima plućne funkcije i Warrickovim skorom (117). Pleuralna iregularnost ima višu specifičnost za ILD od B linija, a očituje se gubitkom normalne hiperehogene linearne pleuralne konture. Prema rezultatima ovog istraživanja, multivarijatnom regresijskom analizom utvrđeno je da je iregularna pleura neovisni čimbenik koji predviđa smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju. Do sada postoje brojna istraživanja o upotrebi UZV-a u procjeni intersticijskog sindroma (118–121), no ovo je prvo istraživanje koje je utvrdilo da je iregularna pleura nezavisni prediktivni faktor za smanjenu pokretljivost dijafragme.

Pacijenti koji imaju smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju češće imaju značajniju dispneju mjerenu mMRC skalom, viši mRSS, niži DLCO i alveolarni volumen te šire promjere jednjaka na HRCT-u, što bi impliciralo i općenito težu sustavnu bolest uz zahvaćanje više organskih sustava.

ROC analizom su utvrđene „*cut-off*” vrijednosti pojedinih kliničkih parametara koji bi zajednički mogli pomoći u selekcioniranju bolesnika sa sniženom funkcijom dijafragme (pokretljivosti pri dubokom disanju), poput vrijednosti alveolarnog volumena  $\leq 73$  %, tjelesne visine  $\leq 164$  cm, mRSS  $> 9$ , mMRC skale dispneje  $> 2$ , skora težine plućnih lezija  $> 5$ , skora opsežnosti plućnih lezija  $> 4$ , ukupnog Warrickovog skora  $> 10$ , promjera jednjaka na lokaciji 1  $> 13$  mm te promjera jednjaka na lokaciji 2 na HRCT-u toraksa  $> 16$  mm.

Warrickov skor odabran je kao optimalan i detaljan radiološki skor za procjenu težine i opsežnosti ILD-a. Warrickov skor je osim u znanstvenim istraživanjima koristan i za istovjetnu

procjenu i kvantifikaciju ILD-a u različitim ustanovama, a njime se evaluira čak pet vrsta plućnih lezija (lezije po tipu zrnatog stakla, iregularnost pleure, septalne/subpleuralne linije, uzorak saćastih pluća i subpleuralne ciste) (40).

Dispneja je evaluirana mMRC skalom dispneje koja ispituje jačinu simptoma prema pet stupnjeva u odnosu na životne aktivnosti te je slična NYHA (engl. New York Heart Association) klasifikaciji (95, 122).

Važno je naglasiti da intersticijske lezije na HRCT-u toraksa imaju različiti klinički značaj. Saćasta pluća ima lošiju prognozu od zamućenja po tipu zrnatog stakla (123).

Rezultati intersticijskih plućnih lezija u ovom istraživanju slični su istraživanju od Cozzija i sur., u kojem su zamućenja po tipu zrnatog stakla prisutna u 60 %, iregularna pleura u 56 %, septalne/subpleuralne linije u 68 % te saćasta pluća u 16 % bolesnika s SSc (124). Prema rezultatima analize HRCT-a u ovoj disertaciji zamućenja po tipu zrnatog stakla su bila prisutna u 56 %, iregularna pleura u 50 %, septalne/subpleuralne linije u 74 % te saćasta pluća u 10 %.

Nakon što se dijagnosticira dijafragmalna disfunkcija, u odabranih pacijenata potencijalno dolazi u obzir plućna rehabilitacija sa vježbanjem inspiratorne muskulature uz liječenje osnovne bolesti, što je potrebno ispitati daljnjim prospektivnim istraživanjima.

Zasad se malo zna o pokretljivosti dijafragme kod pacijenata sa SSc i potrebno je poticati daljnja prospektivna istraživanja.

UZV dijafragme je korisna i neinvazivna metoda koja ne izlaže bolesnike ionizirajućem zračenju te je zbog dostupnosti na kliničkim odjelima optimalna za procjenu funkcije dijafragme u bolesnika sa SSc.

## Ograničenja provedenog istraživanja

Ograničenja ovog istraživanja jesu manji broj pacijenata, otežan pregled lijeve hemidijafragme zbog čega su analizirani samo podaci pokretljivosti desne hemidijafragme, ovisnost o suradnji pri izvođenju ultrazvučne pretrage, široki dobni raspon pacijenata, nedostatak zdrave kontrole te dizajn presječnog istraživanja, što onemogućava donošenje zaključaka o uzročnoj povezanosti.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata doktorske disertacije, dobivenih temeljem postavljenih ciljeva istraživanja, možemo zaključiti sljedeće:

- Pacijenti sa SSc-ILD-om imaju manju pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju u usporedbi s bolesnicima bez ILD-a.
- Pacijenti sa SSc-ILD-om nemaju statistički značajno smanjenu debljinu dijafragme pri TLC-u i FRC-u niti smanjenu DTF u odnosu na pacijente bez ILD-a.
- Utvrđene su vrijednosti debljine dijafragme u bolesnika sa sistemskom sklerozom pri TLC-u (medijan vrijednosti 0,40 cm s desne strane te 0,36 cm s lijeve strane dijafragme) i pri FRC-u (medijan vrijednosti 0,20 cm s desne strane te 0,24 cm s lijeve strane dijafragme).
- Pacijenti sa smanjenom pokretljivošću dijafragme pri dubokom disanju imaju šire promjere jednjaka na HRCT-u toraksa, ali nemaju značajno više gastroezofagealnih simptoma.

Dodatno, rezultati dobiveni istraživanjem ukazuju na sljedeće:

- Bolesnici koji imaju smanjenu pokretljivost dijafragme imaju izraženiju dispneju te viši mRSS, Warrickov skor intersticijske bolesti pluća i promjere jednjaka na HRCT-u toraksa.
- Bolesnici s proširenim jednjakom imaju težu radiološku sliku SSc-ILD-a i lošije rezultate testova plućne funkcije.
- Promjeri jednjaka na HRCT-u na sve tri lokacije u pozitivnoj su korelaciji sa stupnjem zaduhe prema mMRC skali dispneje.
- Bolesnici sa SSc-ILD imaju veću učestalost plućne hipertenzije.
- Iregularna pleura na UZV prsnoga koša je neovisni čimbenik koji predviđa smanjenu pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju.
- Promjer jednjaka na lokaciji 1 (iznad aortalnog luka) mjeren na HRCT-u toraksa je neovisni čimbenik koji predviđa SSc-ILD.

Zaključno, rezultati doktorske disertacije ukazuju da je UZV dijafragme dostupna i neinvazivna pretraga koja bi se mogla koristiti za procjenu funkcije dijafragme odnosno poslužiti kao komplementarna metoda u dijagnostičkom algoritmu i praćenju bolesnika sa SSc.

## 8. KRATKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Sistemska skleroza (SSc) kronična je multisistemska autoimuna bolest nepoznate etiologije. Bolest često zahvaća pluća (SSc-ILD) i gastrointestinalni sustav. Dijafragma je glavni mišić u fiziologiji disanja te sudjeluje u više od 70 % minutne ventilacije.

Cilj ove disertacije bio je procijeniti je li dijafragmalna pokretljivost, debljina i frakcija zadebljanja (DTF) reducirana u bolesnika koji boluju od SSc-ILD-a u odnosu na pacijente bez ILD-a.

U ovome presječnom istraživanju istražena je povezanost ultrazvukom mjerene pokretljivosti, debljine dijafragme i DTF pacijenata sa SSc-ILD-om i bez ILD-a s kliničkim parametrima poput plućne funkcije, Warrickovim skorom, gastroezofagealnim simptomima, promjerima jednjaka, modificiranim Rodnanovim kožnim testom (mRSS) i modificiranom skalom dispneje britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (mMRC).

Rezultati istraživanja pokazali su da bolesnici sa SSc-ILD-om imaju manju pokretljivost dijafragme pri dubokom disanju odnosu na bolesnike bez ILD-a. Bolesnici koji imaju smanjenu pokretljivost dijafragme imaju više vrijednosti mMRC skale dispneje, viši mRSS, niže vrijednosti plućne funkcije, viši Warrickov skor te šire promjere jednjaka. Nije utvrđena značajna razlika u debljini dijafragme i DTF. Tri pacijenta (6 %) sa SSc su imali smanjenu debljinu dijafragme. Medijan vrijednosti DTF bio je 48 %. UZV dijafragme je korisna, neinvazivna metoda za procjenu funkcije dijafragme u bolesnika sa SSc.

Ključne riječi: sistemska skleroza, intersticijske bolesti pluća, ultrazvuk, dijafragma, testovi plućne funkcije, kompjuterizirana tomografija

## 9. KRATKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

TITLE: Ultrasound assessment of diaphragm mobility in patients with systemic sclerosis with and without interstitial lung disease

AUTHOR: Anja Ljilja Posavec, 2024.

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic multisystem autoimmune disease of unknown etiology. The disease often affects lungs (SSc-ILD) and the gastrointestinal system. The diaphragm is the main muscle in the physiology of respiration and is responsible for more than 70 % of minute ventilation.

The aim of this dissertation was to evaluate whether diaphragmatic mobility, thickness and thickening fraction (DTF) is reduced in patients suffering from SSc-ILD compared to patients without ILD.

In this cross-sectional study, the association of ultrasound-measured mobility, diaphragm thickness, and DTF of patients with SSc-ILD and without ILD with clinical parameters such as lung function, Warrick score, gastroesophageal symptoms, esophageal diameters, modified Rodnan skin score (mRSS) and modified British Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale was investigated.

The research results demonstrated that patients with SSc-ILD have lower mobility of the diaphragm during deep breathing compared to patients without ILD. Patients who have reduced diaphragm mobility have higher mMRC dyspnea scale results, higher mRSS, lower pulmonary function results, higher Warrick score and wider esophageal diameters. No significant difference was found in diaphragm thickness and DTF. Three patients (6 %) with SSc had reduced diaphragm thickness. The median DTF value was 48 %. Ultrasound of the diaphragm is a useful, non-invasive method for evaluating diaphragm function in patients with SSc.

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, ultrasound, diaphragm, lung function tests, computed tomography

## 10. LITERATURA

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557–67.
2. Altorok N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):453–62.
3. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223–35.
4. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, i sur. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(Suppl 2):S322.
5. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1989–2003.
6. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):311–8.
7. Mitrović J, Ljilja A, Tečer J. Sistemska skleroza kod starijeg bolesnika – prikaz bolesnika i pregled literature. *Reumatizam.* 2021;68(1):45–9.
8. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573–6.
9. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, i sur. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(4):346–54.
10. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, i sur. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):109–14.
11. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):241–9.
12. Zhang Y, Lian X, Huang S, Li L, Zhao Y, Lai H, i sur. A study of the diagnostic value of a modified transthoracic lung ultrasound scoring method in interstitial lung disease. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(2):946–56.
13. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, i sur. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J.* 2010;35(1):112–7.
14. Jafarinejad-Farsangi S, Farazmand A, Mahmoudi M, Gharibdoost F, Karimizadeh E, Noorbakhsh F, i sur. MicroRNA-29a induces apoptosis via increasing the Bax:Bcl-2 ratio in dermal fibroblasts of patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2015;48(6):369–78.



15. Ko J, Noviani M, Chellamuthu VR, Albani S, Low AHL. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14287.
16. Muruganandam M, Ariza-Hutchinson A, Patel RA, Sibbitt WL Jr. Biomarkers in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Systemic Sclerosis. *J Inflamm Res.* 2023;16:4633-4660.
17. Di Battista M, Lepri G, Codullo V, Da Rio M, Fiorentini E, Della Rossa A, i sur. Systemic sclerosis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(8):1567-1574.
18. Wang W, Bale S, Yalavarthi B, Verma P, Tsou PS, Calderone KM, i sur. Deficiency of inhibitory TLR4 homolog RP105 exacerbates fibrosis. *JCI Insight.* 2022;7(21):e160684.
19. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55.
20. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 (Suppl 3):S14-18.
21. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, i sur. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):681–6.
22. Barsotti S, Stagnaro C, Della Rossa A. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(Suppl 4):S3-14.
23. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1989;28(4):281–6.
24. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(8):469–79.
25. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, i sur. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705–11.
26. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, i sur. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(1):11–8.
27. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–99.
28. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, i sur. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1625–35.
29. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, i sur. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in

- systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):155–60.
30. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, i sur. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1314–22.
  31. Host L, Nikpour M, Calderone A, Cannell P, Roddy J. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 (Suppl 4):S198–207.
  32. Nakamura H, Odani T, Yasuda S, Noguchi A, Fujieda Y, Kato M, i sur. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Japanese patients with systemic sclerosis: Long-term follow-up on a phase II trial and treatment-related fatal cardiomyopathy. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):879–84.
  33. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, i sur. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(2):e71–83.
  34. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, i sur. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655–66.
  35. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, i sur. Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026–34.
  36. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, i sur. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708–19.
  37. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, Barilaro G, Quarta S, Barbano B, i sur. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):213–7.
  38. Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):11–6.
  39. Laursen CB, Clive A, Hallifax R, Pietersen PI, Asciak R, Davidsen JR, i sur. European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2001519.
  40. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520–8.
  41. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, i sur. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5):408–13.

42. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Fraticelli P, Gabrielli A, Giovagnoni A. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med.* 2018;123(9):655–63.
43. Yilmazer B, Gümüştas S, Coşan F, İnan N, Ensaroğlu F, Erbağ G, i sur. High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *Radiol Med.* 2016;121(3):181–9.
44. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C, i sur. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest.* 1998;114(6):1623–9.
45. Prost JF, Desfonds P, Genevray B, Leroy M, Lacombe P, Jardin F. Evaluation of the severity of pulmonary embolism. Value of the measurement of stable carbon monoxide transfer capacity. *Presse Med.* 1984;13(19):1193–7.
46. Heckman EJ, O'Connor GT. Pulmonary function tests for diagnosing lung disease. *JAMA.* 2015;313(22):2278–9.
47. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, Aaby D, Lee J, Richardson C, i sur. Performance of Forced Vital Capacity and Lung Diffusion Cutpoints for Associated Radiographic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2018;45(11):1572–6.
48. Furst DE, Clements PJ, Saab M, Sterz MG, Paulus HE. Clinical and serological comparison of 17 chronic progressive systemic sclerosis (PSS) and 17 CREST syndrome patients matched for sex, age, and disease duration. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(6):794–801.
49. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawei A, i sur. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):559–64.
50. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(6):466–9.
51. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, i sur. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(2):191–201.
52. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McLoud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic esophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(2):269–72.
53. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, Bhansing KJ, van Riel PLCM, Fransen J, i sur. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1317–21.
54. Takekoshi D, Arami S, Sheppard TJ, Cole-Saffold P, Michel JC, Kondos GT, i sur. Computed Tomography of the Esophagus in Scleroderma and Lung Disease. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(4):345–52.

55. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Vieira MV, i sur. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *Br J Radiol.* 2006;79(945):719–24.
56. Wangkaew S, Losuriya P, Euathrongchit J. Worsening of esophageal dilatation is associated with increase in a high-resolution computed tomography (HRCT) score in early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). *Clin Rheumatol.* 2021;40(3):955-963.
57. Walker UA, Clements PJ, Allanore Y, Distler O, Oddis CV, Khanna D, i sur. Muscle involvement in systemic sclerosis: Points to consider in clinical trials. *Rheumatology.* 2017;56(Suppl. 5):38-44.
58. Medsger TA, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1968;11(4):554–68.
59. Clements PJ, Furst DE, Champion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, i sur. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* 1978;21(1):62–71.
60. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):99–102.
61. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22(4):783–96.
62. Fell SC. Surgical anatomy of the diaphragm and the phrenic nerve. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;8(2):281–94.
63. Rochester DF. The diaphragm: contractile properties and fatigue. *J Clin Invest.* 1985;75(5):1397–402.
64. Maish MS. The diaphragm. *Surg Clin North Am.* 2010;90(5):955–68.
65. Mead J, Loring SH. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(3):750–5.
66. Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC, i sur. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):52.
67. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol.* 1995;50(2):95–8.
68. Kumar N, Folger WN, Bolton CF. Dyspnea as the predominant manifestation of bilateral phrenic neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1563–5.
69. Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology.* 2019;25(4):223–35.

70. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391–400.
71. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570–4.
72. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*. 2014;6(1):8.
73. Laviola M, Priori R, D’Angelo MG, Aliverti A. Assessment of diaphragmatic thickness by ultrasonography in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200582.
74. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, i sur. Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*. 2004;23(2):255–60.
75. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):884–9.
76. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008;133(3):737–43.
77. Santana PV, Cardenas LZ, de Albuquerque ALP, de Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):183.
78. Santana PV, Prina E, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):88–94.
79. He L, Zhang W, Zhang J, Cao L, Gong L, Ma J, i sur. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Lung*. 2014;192(4):553–61.
80. Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest*. 1989;96(5):1059–63.
81. Qureshi A. Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(3):315–20.
82. Hammond CG, Gordon DC, Fisher JT, Richmond FJ. Motor unit territories supplied by primary branches of the phrenic nerve. *J Appl Physiol*. 1989;66(1):61–71.
83. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest*. 1988;81(4):1182–9.

84. Sivri B, Mittal RK. Reverse-perfused sleeve: an improved device for measurement of sphincteric function of the crural diaphragm. *Gastroenterology*. 1991;101(4):962–9.
85. Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrctomy. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1362–9.
86. Mittal RK, Sivri B, Schirmer BD, Heine KJ. Effect of crural myotomy on the incidence and mechanism of gastroesophageal reflux in cats. *Gastroenterology*. 1993;105(3):740–7.
87. Pickering M, Jones JFX. The diaphragm: two physiological muscles in one. *J Anat*. 2002;201(4):305–12.
88. Boyle JT, Altschuler SM, Nixon TE, Tuchman DN, Pack AI, Cohen S. Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Gastroenterology*. 1985;88(3):723–30.
89. Williamson JP, Grainge C, Parameswaran A, Twaddell SH. Thoracic Ultrasound: What Non-radiologists Need to Know. *Curr Pulmonol Rep*. 2017;6(1):39–47.
90. Diacon AH, Theron J, Bolliger CT. Transthoracic ultrasound for the pulmonologist. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(4):307–12.
91. Zanforlin A, Giannuzzi R, Nardini S, Testa A, Soldati G, Copetti R, i sur. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):54.
92. Piskač Živković N, Zelenika Margeta M, Kovačević I, Ljubičić Đ, Šribar A, Peršec J, i sur. Lung Ultrasound in Patients with COVID-19. *Medicus*. 2020;29(2):155–9.
93. Ottenheijm CAC, Heunks LMA, Sieck GC, Zhan WZ, Jansen SM, Degens H, i sur. Diaphragm Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):200–5.
94. Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, Kautiainen H, Myllärniemi M, Saarto T. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(4):00084–2017.
95. Castelino FV, VanBuren JM, Startup E, Assassi S, Bernstein EJ, Chung L, i sur. Baseline characteristics of systemic sclerosis patients with restrictive lung disease in a multi-center US-based longitudinal registry. *Int J of Rheum Dis*. 2022;25(2):163–74.
96. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, i sur. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70–88.
97. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, i sur. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016.

98. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, i sur. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(1):32–9.
99. Blumbergs PC, Byrne E, Kakulas BA. Polymyositis presenting with respiratory failure. *Journal of the Neurological Sciences*. 1984;65(2):221–9.
100. Hawkins P, Davison AG, Dasgupta B, Moxham J. Diaphragm strength in acute systemic lupus erythematosus in a patient with paradoxical abdominal motion and reduced lung volumes. *Thorax*. 2001;56(4):329–30.
101. Leelarungrayub J, Pinkaew D, Wonglangka K, Eungpinichpong W, Klaphajone J. Short-Term Pulmonary Rehabilitation for a Female Patient with Chronic Scleroderma under a Single-Case Research Design. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016;10:11–7.
102. Pehlivan E, Mutluay F, Balcı A, Kılıç L. The effects of inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea and respiratory functions in lung transplantation candidates: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(10):1328–39.
103. Faverzani S, Nocera F, Crisafulli E, Marvisi M, Becciolini A, Mosetti F, i sur. Home-based unsupervised pulmonary rehabilitation program improves the respiratory disability in systemic sclerosis patients with dyspnea: an observational prospective study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021;92(3).
104. Milesi J, Boussuges A, Habert P, Bermudez J, Reynaud-Gaubert M, Delliaux S, i sur. Ultrasound evaluation of diaphragmatic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective observational study. *Respir Res*. 2023;24(1):259.
105. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(2):162–72.
106. Boccatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med*. 2018;14:1.
107. Catalá-Ripoll JV, Monsalve-Naharro JÁ, Hernández-Fernández F. Incidence and predictive factors of diaphragmatic dysfunction in acute stroke. *BMC Neurol*. 2020;20(1):79.
108. Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, i sur. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):594–605.
109. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932–42.
110. Ibrahim IMH, Gamal SM, Salama AM, Khairy MA. Systemic sclerosis: correlation between lung abnormalities on high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests (PFTs). *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1):98.

111. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, i sur. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1144–52.
112. Aras G, Kanmaz D, Kadakal F, Purisa S, Sonmez K, Tuncay E, i sur. Gastroesophageal reflux disease in our asthma patients: the presence of dysphagia can influence pulmonary function. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):53.
113. Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Gastroesophageal reflux disease and patterns of reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *Dis Esophagus.* 2014;27(6):530–7.
114. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, i sur. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219–27.
115. Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Moss R, Ellis J, Brown J, i sur. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: what does it signify? *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(6):551–5.
116. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3):322–7.
117. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, i sur. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(Suppl 91):S136-41.
118. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640–6.
119. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, i sur. „Ultrasound comet-tail images“: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005;127(5):1690–5.
120. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, i sur. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med.* 2006;24(6):689–96.
121. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, Frassi F, Poggianti E, Mottola G. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:34.
122. Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, i sur. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2005;99(6):755–61.
123. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4):1076–82.



124. Cozzi F, Chiesura Corona M, Rizzi M, Dus C, Durigon N, Mancin S, i sur. Lung fibrosis quantified by HRCT in scleroderma patients with different disease forms and ANA specificities. *Reumatismo*. 2001;53(1):55–62.

## 11. ŽIVOTOPIS

Anja Ljilja Posavec, dr.med., rođena je 12. studenog 1988. u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2013. godine. Nakon završenog diplomskog studija odradila je pripravnički staž u Kliničkoj bolnici Sveti Duh. Godine 2014. g. započinje specijalizaciju iz pulmologije u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zagreb.

Specijalistički ispit iz pulmologije položila je 2020. godine. Od 2022. godine zaposlena je kao specijalist pulmologije u Poliklinici za bolesti dišnog sustava. Sudjelovala je u brojnim edukacijama Europskog respiratornog društva: tečaj spirometrije, torakalnog ultrazvuka, neinvazivne mehaničke ventilacije, endobronhalnog ultrazvuka i plućne hipertenzije. Sudjelovala je u edukacijama 'Salzburg Medical Seminars' pod temama Interna medicina i Pulmologija organiziran od Sveučilišta Columbia.

Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2016./2017. godine. Specijalistički poslijediplomski studij Pulmologija pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pohađala je 2017./2018. godine. Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih radova te je aktivno sudjelovala na domaćim kongresima s međunarodnim sudjelovanjem i međunarodnim kongresima.

Dosad je kao član studijskog tima sudjelovala u dvije multicentrične randomizirane studije: AL1402ac i APD811-303.

Članica je Hrvatskog pulmološkog društva i Europskog respiratornog društva.